

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

Instytut Arcana

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel./Fax +48 12 263 60 38

www.inar.pl

Kraków, marzec 2021



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

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

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

██████████	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Zbieranie danych kosztowych• Budowa kalkulatora• Wykonanie obliczeń• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Opracowanie dokumentu
██████████	<ul style="list-style-type: none">• Zbieranie danych kosztowych• Budowa kalkulatora• Wykonanie obliczeń• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Opracowanie dokumentu
██████████	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Nadzór merytoryczny
██████████	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

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

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
INDEKS SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	5
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	7
1.1. CEL ANALIZY	7
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO ADYNOVI®	7
1.3. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	9
1.3.1. Perspektywa.....	9
1.3.2. Horyzont czasowy	9
1.3.3. Źródła danych	10
1.3.4. Populacja	10
1.3.5. Porównywane scenariusze.....	10
1.3.6. Forma przedstawienia wyników	11
1.3.7. Dyskontowanie	11
1.3.8. Adherencja.....	11
1.4. OSZACOWANIE POPULACJI.....	11
1.4.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	11
1.4.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	13
1.4.3. Populacja, w której produkt leczniczy Adynovi® jest obecnie stosowany	14
1.5. KOSZTY.....	14
1.5.1. Koszty produktu leczniczego Adynovi®	15
1.5.2. Koszty koncentratu czynnika krzepnięcia VIII stosowanego aktualnie w rozważanej populacji w ramach programu lekowego	16
1.6. DAWKOWANIE I ZUŻYCIE KONCENTRATÓW CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII W PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ	16
1.6.1. Dawkowanie i zużycie rurioktokogu alfa pegol.....	17
1.6.2. Dawkowanie i zużycie koncentratu czynnika krzepnięcia VIII stosowanego aktualnie w rozważanej populacji w ramach programu lekowego.....	18
1.7. ZUŻYCIE ZASOBÓW I UDZIAŁY W RYNKU	19
1.8. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	21
1.8.1. Analiza podstawowa.....	21
1.8.2. Analiza wrażliwości.....	22
1.8.2.1. Założenia analizy wrażliwości	22
1.8.2.2. Wyniki analizy wrażliwości	24
1.9. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	26
1.10. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	26
1.11. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	30
2. PIŚMIENICTWO	32
3. SPIS TABEL	34
4. WSKAZANIE SPEŁNIENIA MINIMALNYCH WYMAGAŃ ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 08.01.2021 R. DOTYCZĄCYCH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET.....	35

INDEKS SKRÓTÓW

FAS	Populacja objęta pełną analizą (ang. <i>full analysis set</i>)
FVIII	Czynnik krzepnięcia VIII (ang. <i>Factor VIII</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
m. c.	Masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
pn.	Pod nazwą
PPAS	Populacja objęta analizą zgodnie z zapisami protokołu badania (ang. <i>per-protocol analysis set</i>)
RSS	Instrument/umowa podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)
■	■
WFH	Światowe Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię (ang. <i>World Federation of Hemophilia</i>)
ww,	Wyżej wymieniony/wymienione
ZZP	Zakład Zamówień Publicznych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy było przeprowadzenie oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Adynovi® proponowane jest w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Analizę przeprowadzono na zlecenie firmy *Takeda Pharma Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (I 2022 – XII 2023). Oszacowano w niej koszty generowane przez dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Adynovi® w rozważanej populacji,
- scenariusz nowy, zakładający wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Adynovi® w populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Przyjęto, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Adynovi® spowoduje przejście 100% udziałów produktu leczniczego Advate® tj. koncentratu czynnika krzepnięcia VIII stosowanego aktualnie w rozważanej populacji w ramach ww. programu.

W oszacowaniach kosztów uwzględniono wyłącznie koszty wnioskowanego produktu leczniczego Adynovi® oraz koszty produktu leczniczego Advate® stosowanego aktualnie w rozważanej populacji pacjentów w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego profilaktykę krwawień z udziałem koncentratów czynnika krzepnięcia VIII w rozważanej populacji pacjentów objętych ww. programem w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel® 2016*.

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

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Wyznaczone w ramach analizy podstawowej zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Adynovi® w profilaktyce spersonalizowanej w rozważanej populacji pacjentów przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli.

Tabela 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – analiza podstawowa

Perspektywa	Wydatki (+) /oszczędności (-) inkrementalne	
	I rok	II rok
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		

Wyniki analizy podstawowej wykazały, iż wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Adynovi® w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) generuje dla płatnika publicznego (NFZ) wynoszące

Wnioski końcowe

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Adynovi® w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [REDACTED] dla budżetu płatnika publicznego (NFZ). Należy jednak przy tym pamiętać, iż objęcie produktu leczniczego Adynovi® finansowaniem ze środków publicznych oznacza dla pacjentów dotkniętych ciężkim wrodzonym niedoborem czynnika VIII dostęp do skutecznej i bezpiecznej profilaktyki krwawień. Proponowana personalizacja profilaktyki z udziałem produktu leczniczego Adynovi® uważana jest za najskuteczniejszą strategię profilaktyczną, gdyż dopasowana jest do indywidualnych potrzeb pacjenta uwzględniając fenotyp krwawienia pacjenta, profil farmakokinetyczny, wiek chorego, stan jego stawów, rodzaj i intensywność aktywności fizycznej, prowadzony styl życia, a także ryzyko krwawień związane z powyższymi cechami oraz adherencję. Z kolei wydłużony okres półtrwania rurioktokogu alfa pegol pozwala na zmniejszenie częstości podania FVIII. Dla młodych pacjentów, których zdrowie i życie uzależnione są od przewlekłej terapii ma to niebagatelne znaczenie: rzadsze przyjmowanie koncentratu FVIII zmniejsza psychiczne obciążenie chorobą, a jednocześnie pozwala na uniknięcie krwawień i ich poważnych następstw, które mogą warunkować w przyszłości ich sprawność fizyczną.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Niniejszą analizę wykonano w celu oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) w profilaktyce spersonalizowanej prowadzonej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Ocenie poddano również wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Adynovi® ze środków publicznych.

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

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Adynovi®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Adynovi®.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Adynovi®

Składowa wnioskowanych warunków	Wnioskowane opakowania produktu leczniczego Adynovi®			
	Adynovi 250 IU/2 ml BaxJect3	Adynovi 500 IU/2 ml BaxJect3	Adynovi 1000 IU/2 ml BaxJect3	Adynovi 2000 IU/5 ml BaxJect3
Postać produktu leczniczego	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
Substancje czynne i ich dawka	ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 250 IU odpowiadającej stężeniu 125 IU/ml po rekonstytucji w 2 ml rozpuszczalnika	ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 500 IU odpowiadającej stężeniu 250 IU/ml po rekonstytucji w 2 ml rozpuszczalnika	ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 1000 IU odpowiadającej stężeniu 500 IU/ml po rekonstytucji w 2 ml rozpuszczalnika	ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 2000 IU odpowiadającej stężeniu 400 IU/ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka z proszkiem (250 IU rurioktokogu alfa pegol) i 1 fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III	1 fiolka z proszkiem (500 IU rurioktokogu alfa pegol) i 1 fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III	1 fiolka z proszkiem (1000 IU rurioktokogu alfa pegol) i 1 fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III	1 fiolka z proszkiem (2000 IU rurioktokogu alfa pegol) i 1 fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III
EAN	0642621067101	0642621067118	0642621067125	0642621067132
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”			

Składowa wnioskowanych warunków	Wnioskowane opakowania produktu leczniczego Adynovi®			
	Adynovi 250 IU/2 ml BaxJect3	Adynovi 500 IU/2 ml BaxJect3	Adynovi 1000 IU/2 ml BaxJect3	Adynovi 2000 IU/5 ml BaxJect3
Poziom odpłatności	Bezpłatnie**			
Założenia dotyczące grup limitowych	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate***			

**Zgodnie z art. 6 ust 8 i art. 14 ust 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [2] produkt leczniczy Adynovi® jako lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do bezpłatnego wydawania świadczeniobiorcom.

***Biorąc pod uwagę art. 15 Ustawy o refundacji [2] rurioktokog alfa pegol kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej.

Uzasadnienie kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej

Rurioktokog alfa pegol jest pegylovanym, rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Rurioktokog alfa pegol stanowi kowalencyjny koniugat oktokoгу alfa, składającego się z 2332 aminokwasów z glikolem polietylenowym (PEG). Aktywność terapeutyczna rurioktokogu alfa pegol pochodzi od oktokoгу alfa, który jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Oktokog alfa zostaje następnie kowalencyjnie sprzężony z odczynnikiem PEG. Reszta PEG sprzężona jest z produktem leczniczym oktokoгу alfa w celu zwiększenia okresu półtrwania w osoczu [3].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [10] oraz informacjami zamieszczonymi na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [16] rurioktokog alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją produktu leczniczego Adynovi® przyjęto jego finansowanie ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII)”.

Mechanizm działania rurioktokogu alfa pegol jest zbliżony do mechanizmu działania innych, obecnie refundowanych w ramach ww. programu lekowego koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (produkty lecznicze: Advate® (aktualnie stosowany w programie lekowym), Afstyla®, Elocta®, NovoEight®): po podaniu leku choremu na hemofilię A czynnik VIII wiąże się z endogennym, krążącym we krwi pacjenta czynnikiem von Willebranda. W powstałym z ich połączenia kompleksie aktywowany czynnik VIII pełni rolę kofaktora aktywowanego czynnika IX przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu [3, 4, 5, 6, 7].

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [20] rurioktokog alfa pegol wykazuje podobną skuteczność i bezpieczeństwo do aktualnie refundowanych w ramach grupy limitowej 1090.1 *Factor VIII coagulationis humanus recombinate* koncentratów rekombinowanego czynnika VIII (w tym oktokoгу alfa (produkt leczniczy Advate®) aktualnie stosowanego u pacjentów w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [10]).

A zatem rurioktokog alfa pegol cechuje podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania do refundowanych koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII należących do grupy limitowej 1090.1 *Factor VIII coagulationis humanus recombinate*. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż produkt leczniczy Adynovi® spełnia wszystkie kryteria kwalifikacji do ww. istniejącej grupy limitowej 1090.1 zawarte w art. 15 ust 2 pkt.1 i 2 Ustawy o refundacji [2]. Ze względu na zbliżony mechanizm działania rurioktokogu alfa pegol do mechanizmu działania refundowanych koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII należących do grupy limitowej 1090.1 (do której należą zarówno koncentraty rekombinowanego FVIII o standardowym okresie

półtrwania, jak i koncentrat o przedłużonym okresie półtrwania tj. produkt leczniczy Elocta®), nie jest spełniony art. 15 ust 3 pkt. 2 Ustawy o refundacji [2].

1.3. Metodyka i założenia

W analizie oszacowano konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego (NFZ) wynikające z refundacji produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

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

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel® 2016*, który został dołączony do wniosku refundacyjnego.

W dalszych podrozdziałach przedstawiono szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.

1.3.1. Perspektywa

Z uwagi na wnioskowany sposób finansowania produktu leczniczego Adynovi® (lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”) analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

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

1.3.2. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii ze środków publicznych [1].

Niniejszą analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego

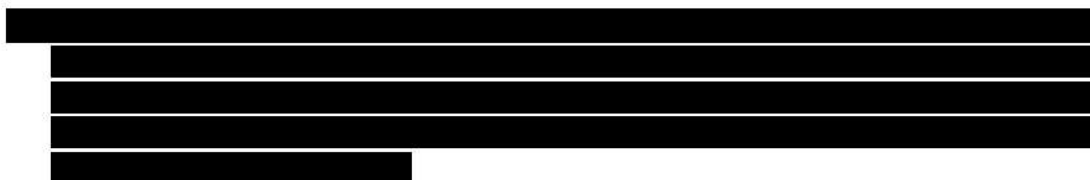
Z uwagi na fakt, iż zakup koncentratów czynnika krzepnięcia VIII na potrzeby pacjentów objętych programem lekowym organizowany jest w ramach postępowań przetargowych z dostawami

dotyczącymi dwuletnich okresów, przyjęty horyzont czasowy wpisuje się w ramy czasowe przetargu z dostawami leku na lata 2022-2023.

1.3.3. Źródła danych

W opracowaniu korzystano z danych, których zastosowanie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań. Wykorzystano następujące źródła danych:

- raporty z prowadzonego corocznie badania *World Federation of Hemophilia* (WFH) [11, 12, 13, 14, 15], które dostarczyły danych na temat liczby pacjentów z hemofilią A w Polsce oraz struktury wiekowej ww. populacji;



- ogłoszenia o przetargach zamieszczone na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [16] dostarczające informacji na temat kosztów koncentratów czynnika VIII stosowanych w ramach programu lekowego;
- badanie kliniczne *PROPEL* [17] dostarczające informacji w zakresie zużycia rurioktokogu alfa pegol w spersonalizowanej profilaktyce krwawień.

Niewątpliwą zaletą wykorzystanych źródeł jest fakt, że możliwie najpełniej odzwierciedlają one polskie warunki i praktykę kliniczną zapobiegania krwawieniom w ciężkiej hemofilii A (wrodzonym niedoborze czynnika VIII).

1.3.4. Populacja

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

Populacja docelowa wskazana we wniosku zawiera się we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Adynovi® zamieszczonym w jego charakterystyce [3].

1.3.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Adynovi® w rozważanej populacji,
- scenariusz nowy, zakładający wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Adynovi® w populacji dzieci w wieku 12-18 lat z ciężką hemofilią A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Założono przy tym, że oferta Wnioskodawcy dotycząca zakupu koncentratu FVIII na lata 2022-2023 na potrzeby ww. programu zostanie uznana za najkorzystniejszą, co będzie równoznaczne ze stosowaniem wnioskowanej technologii przez wszystkich pacjentów z populacji docelowej.

1.3.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Adynovi® w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono również zużycie zasobów w postaci liczby pacjentów z populacji docelowej stosujących poszczególne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII rozważane w niniejszej analizie.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia, tożsamej z perspektywą wspólną płatników (płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

1.3.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.3.8. Adherencja

Źródłami informacji na temat dawkowania i zużycia uwzględnionych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII w niniejszej analizie były [REDACTED] oraz badanie kliniczne PROPEL [17]. [REDACTED]

[REDACTED] z uwagi na specyfikę jednostki chorobowej założono 100% przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, co stanowi podejście konserwatywne. Ponadto przyjęto, że stopień dyscypliny terapeutycznej pacjentów z ciężką hemofilią A został niejako wpisany w zacierpnięte z badania klinicznego wartości dotyczące zużycia rurioktokogu alfa pegol, w związku z czym współczynnik adherencji nie był ponownie rozważany.

1.4. Oszacowanie populacji

1.4.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką [3] produkt leczniczy Adynovi® wskazany jest w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Punktem wyjścia w oszacowaniu wielkości powyższej populacji były dane na temat liczebności pacjentów z hemofilią A w Polsce zaczerpnięte z raportów *World Federation of Hemophilia* (WFH) [11, 12, 13, 14, 15]. Raporty WFH powstają w oparciu o dane przesyłane przez krajowe organizacje członkowskie, które co roku wypełniają kwestionariusz obejmujący m.in. dane demograficzne, informacje o dostępie chorych z hemofilią i innymi skazami krwotocznymi do opieki medycznej i produktów leczniczych, dane o współistniejących infekcjach itp.

W poniższej tabeli zaprezentowano zaczerpnięte z raportów WFH [11, 12, 13, 14, 15] liczebności osób z hemofilią A w Polsce w latach 2015-2019 oraz wyznaczone na ich podstawie roczne procentowe zmiany.

Tabela 3. Liczebność populacji osób z hemofilią A w Polsce w latach 2015-2018 – dane WFH [11, 12, 13, 14, 15]

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba osób z hemofilią A w Polsce	2 389	2 413	2 441	2 442	2 562
Zmiana w stosunku do roku poprzedniego [%]	-	1,00%	1,16%	0,04%	4,91%

W celu wyznaczenia liczebności populacji osób z hemofilią A w Polsce w latach 2020-2023 posłużono się uśrednioną dla lat 2016-2019 roczną zmianą liczebności chorych z hemofilią A równą 1,78% $(=(1,00\%+1,16\%+0,04\%+4,91\%)/4)$. Prognozowaną na lata 2020-2023 liczebność populacji chorych z hemofilią A w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Prognozowana liczebność populacji osób z hemofilią A w Polsce w latach 2020-2023

Parametr		
Liczba osób z hemofilią A w Polsce w 2019 roku [15]	2 562	
Średnia roczna zmiana liczebności chorych z hemofilią A w Polsce [%]	1,78%	
Prognozowana liczba osób z hemofilią A w Polsce	2020	2 608
	2021	2 654
	2022	2 701
	2023	2 749

Informacji na temat struktury wiekowej polskich pacjentów z hemofilią A dostarczył raport WFH zawierający dane z 2018 roku [14] (najbardziej aktualne źródło danych, w raporcie za 2019 rok [15] brak tego typu informacji). Z uwagi na fakt, iż zawarte w nim odsetki zostały zaokrąglone dając sumę 99%, dokonano ich rekalkulacji do 100%. Zestawienie danych oryginalnych i zmodyfikowanych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Struktura wiekowa populacji osób z hemofilią A w Polsce w 2018 r. – oryginalne dane WFH [14] i dane po rekalkulacji

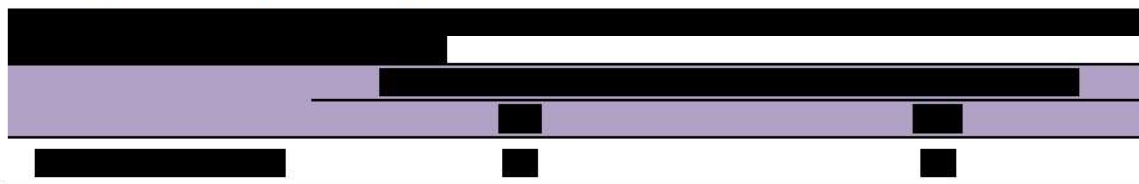
Grupa wiekowa [lata]	Odsetek pacjentów z hemofilią A w grupie	
	Oryginalne dane WFH	Dane po rekalkulacji
0-4	1%	1,01%
5-13	6%	6,06%
14-18	4%	4,04%
19-44	46%	46,46%
45+	42%	42,42%
Suma	99%	100,00%

Posługując się tak dostosowanymi wartościami wyznaczono udział pacjentów w wieku 12 lat i powyżej w populacji osób z hemofilią A w Polsce, sumując zmodyfikowany odsetek pacjentów z grup wiekowych 14-18 lat, 19-44 lata i 45+ oraz przyjmując, iż udział pacjentów w wieku 12-13 lat w grupie wiekowej 5-13 lat stanowi 2/9 z 6,06% $(=1,35\%)$. Przykładając tak wyznaczony udział pacjentów w wieku 12 lat i powyżej do prognozowanych na lata 2020-2023 rocznych liczebności populacji pacjentów z hemofilią A w Polsce uzyskano wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana na lata 2020-2023 (patrz tabela niżej).

Tabela 6. Prognozowana liczebność populacji osób w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A w Polsce w latach 2020-2023

Parametr	2020	2021	2022	2023
Prognozowana liczba osób z hemofilią A w Polsce	2 608	2 654	2 701	2 749

dotyczyły dostaw na lata 2020-2021). W związku z powyższym w ramach scenariusza nowego niniejszej analizy założono, że w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adynovi® oferta Wnioskodawcy dotycząca zakupu koncentratu FVIII na lata 2022-2023 na potrzeby ww. programu lekowego zostanie uznana za najkorzystniejszą, co będzie równoznaczne ze stosowaniem wnioskowanej technologii przez wszystkich pacjentów z populacji docelowej. Innymi słowy populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku, gdy minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu jej refundacją (i przy wyborze dotyczącej jej oferty) jest tożsama z populacją docelową.



1.4.3. Populacja, w której produkt leczniczy Adynovi® jest obecnie stosowany



1.5. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie koszty koncentratów czynnika krzepnięcia VIII stosowanych w populacji dzieci w wieku 12-18 lat z ciężką hemofilią A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” tj. koszty produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) w przypadku wprowadzenia jego finansowania ze środków publicznych w profilaktyce spersonalizowanej krwawień oraz koszty koncentratu czynnika krzepnięcia VIII stosowanego obecnie w populacji docelowej w profilaktyce krwawień prowadzonej w ww. programie. Nie rozważono kosztów kwalifikacji do programu lekowego oraz kosztów monitorowania leczenia prowadzonego w jego ramach, gdyż są to koszty nieróżniące.



W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu zgodnie z rozważaną perspektywą analizy (NFZ).

Szczegóły przeprowadzonych obliczeń znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

1.5.1. Koszty produktu leczniczego Adynovi®

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe informacje na temat produktu leczniczego Adynovi® wraz z uwzględnionym w analizie kosztem jednostkowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

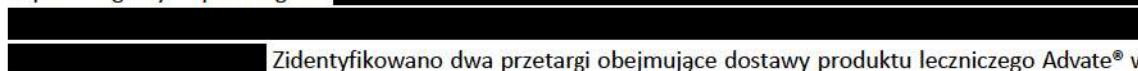
[REDACTED]

Pacjenci dotknięci ciężką hemofilią A wymagają ciągłej profilaktyki krwawień, dlatego w analizie przyjęto, że stosowanie produktu leczniczego Adynovi® prowadzone będzie cały rok, a w ramach profilaktyki personalizowanej pacjent z populacji docelowej stosuje dawkowanie zaprezentowane w rozdziale 1.6.1.

1.5.2. Koszty koncentratu czynnika krzepnięcia VIII stosowanego aktualnie w rozważanej populacji w ramach programu lekowego



W celu wyznaczenia kosztów rozważanego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII stosowanego aktualnie w populacji docelowej w ramach programu lekowego posłużono się zamieszczonymi na stronie internetowej ZZP przy Ministrze Zdrowia [16] danymi na temat oferowanej ceny brutto za 1 IU czynnika krzepnięcia VIII w poszczególnych przetargach



Zidentyfikowano dwa przetargi obejmujące dostawy produktu leczniczego Advate® w 2021 roku – postępowanie ZZP-74/20, które dotyczyło zaopatrzenia pacjentów uprzednio leczonych czynnikami osoczopochodnymi oraz postępowanie ZZP-198/19, które dotyczyło chorych wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (tj. stosujących wyłącznie czynniki rekombinowane). Zestawienie uwzględnionych w analizie kosztów jednostkowych brutto produktu leczniczego Advate® znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 12. Koszty jednostkowe brutto koncentratu czynnika krzepnięcia VIII stosowanego aktualnie w profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego

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

W analizie przyjęto, że profilaktyka krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A ma charakter ciągły, tj. trwa cały rok, a w ramach z udziałem oktokoгу alfa pacjent z populacji docelowej stosuje dawkowanie zaprezentowane w rozdziale 1.6.2.

1.6. Dawkowanie i zużycie koncentratów czynnika krzepnięcia VIII w profilaktyce krwawień

Profilaktyka krwawień u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z hemofilią A prowadzona jest w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. W zapisach ww. programu określone są schematy dawkowania leków w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień, które przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Schematy dawkowania koncentratów czynnika krzepnięcia VIII u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z hemofilią A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

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

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

1.6.1. Dawkowanie i zużycie rurioktokogu alfa pegol

Dane na temat tygodniowego zużycia produktu leczniczego Adynovi w profilaktyce spersonalizowanej u pacjentów z ciężką hemofilią A zaczerpnięto z badania klinicznego PROPEL [17]. W próbie klinicznej PROPEL [17] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki spersonalizowanej z udziałem rurioktokogu alfa pegol stosowanego w dwóch ramionach przy założeniu odmiennych docelowych poziomów aktywności czynnika VIII: 1-3% oraz 8-12%. Biorąc pod uwagę fakt, iż aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w zakresie 1-3% stanowi poziom akceptowalny dla większości pacjentów z hemofilią (lorio 2017 [21]) uznano, iż uwzględnienie zużycia rurioktokogu alfa pegol wyznaczonego dla grupy pacjentów z ramienia badania PROPEL [17] o ww. docelowej aktywności FVIII będzie najlepiej odpowiadać aktualnej praktyce klinicznej. Ponadto zważywszy na fakt, iż do omawianego ramienia terapeutycznego badania PROPEL [17] włączono stosunkowo liczną grupę pacjentów z ciężką hemofilią A (115 pacjentów w populacji FAS (ang. *full analysis set*)) należy uznać, że uśrednione zużycie omawianego koncentratu FVIII jest wiarygodne.

A zatem w ramach analizy podstawowej uwzględniono zaczerpniętą z badania PROPEL [17] tygodniową średnią dawkę rurioktokogu alfa pegol w populacji FAS z ramienia o docelowej aktywności FVIII na poziomie 1-3%. Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano inne miary tygodniowego dawkowania zamieszczone w publikacji do badania PROPEL [17] (tj. medianę dawki tygodniowej dot. populacji FAS oraz średnią i medianę dawki tygodniowej dot. populacji PPAS (ang. *per-protocol analysis set*) – patrz rozdział 1.8.2). Na podstawie wielkości tygodniowej dawki rurioktokogu alfa pegol/kg m. c. wyznaczono wielkość jego dawki/kg m. c. przypadającą na 28 dni (tj. 4 tygodnie).

Tabela 14. Dawkowanie rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej uwzględnione w analizie podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło danych
Średnia dawka/kg m. c./tydzień profilaktyki spersonalizowanej [IU/kg]	74,0	Badanie PROPEL [17]
Średnia dawka/kg m. c./28 dni profilaktyki spersonalizowanej [IU/kg]	296,0	Kalkulacje własne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Szczegółowe obliczenia zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

1.6.2. Dawkowanie i zużycie koncentratu czynnika krzepnięcia VIII stosowanego aktualnie w rozważanej populacji w ramach programu lekowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.7. Zużycie zasobów i udziały w rynku

Jednostką zużytych zasobów w niniejszej analizie stanowi liczba dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) objętych profilaktyką krwawień z udziałem koncentratu czynnika krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Stan aktualny, scenariusz istniejący

W celu identyfikacji koncentratów czynnika krzepnięcia VIII stosowanych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” dokonano analizy wyników postępowań przetargowych z dostawami na 2021 rok organizowanych na potrzeby ww. programu przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Zidentyfikowano dwa przetargi o znakach ZPP-198/19 i ZPP-74/20, za pośrednictwem których dokonano zakupu produktu leczniczego Advate®. Jest to jedyny koncentrat czynnika krzepnięcia VIII stosowany aktualnie w populacji docelowej (a zatem jego udział w rynku FVIII stosowanych przez pacjentów z populacji docelowej wynosi 100,00%).

Z uwagi na fakt, iż sposób zakupu koncentratów czynnika krzepnięcia VIII (tj. w ramach postępowań przetargowych) uniemożliwia przeprowadzenie odzwierciedlających rzeczywistość prognoz udziałów poszczególnych produktów leczniczych w rynku w kolejnych latach rozważanego horyzontu w niniejszej analizie przyjęto, że omawiane udziały dotyczyć będą zarówno stanu aktualnego jak i kolejnych lat scenariusza istniejącego.

Uwzględniając powyższe informacje oraz wyznaczoną liczebność populacji docelowej (patrz Tabela 8) skalkulowano przypadające na stan aktualny i scenariusz istniejący roczne zużycie zasobów wyrażone liczebnościami pacjentów stosujących uwzględnione koncentraty FVIII.

Tabela 17. Zużycie poszczególnych koncentratów FVIII oraz ich udziały w rynku – stan aktualny, scenariusz istniejący

Nazwa handlowa koncentratu FVIII	Udział w rynku FVIII [%]	Liczba pacjentów stosujących koncentrat FVIII		
		Stan aktualny	Scenariusz istniejący	
			I rok	II rok
Adynovi®	0,00%	■	■	■
Advate®	100,00%	■	■	■

Nazwa handlowa koncentratu FVIII	Udział w rynku FVIII [%]	Liczba pacjentów stosujących koncentrat FVIII		
		Stan aktualny	Scenariusz istniejący	
			I rok	II rok
Suma	100,00%	■	■	■

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto, że produkt leczniczy Adynovi® zostanie objęty refundacją w rozważanej populacji pacjentów w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Założono przy tym, że oferta Wnioskodawcy dotycząca zakupu koncentratu FVIII na lata 2022-2023 na potrzeby ww. programu zostanie uznana za najkorzystniejszą, a tym samym wnioskowana technologia zostanie zastosowana przez wszystkich pacjentów z populacji docelowej (produkt leczniczy Adynovi® osiągnie 100,00% udziały w rynku).

W tabeli poniżej zaprezentowano uwzględnione w scenariuszu nowym niniejszej analizy zużycie zasobów (wyrażone liczbą pacjentów z populacji docelowej) i udziały w rynku rozważanych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII. Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 18. Zużycie poszczególnych koncentratów FVIII oraz ich udziały w rynku – scenariusz nowy

Nazwa handlowa koncentratu FVIII	Udział w rynku FVIII [%]		Liczba pacjentów stosujących koncentrat FVIII	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Adynovi®	100,00%	100,00%	■	■
Advate®	0,00%	0,00%	■	■
Suma	100,00%	100,00%	■	■

1.8. Wyniki analizy wpływu na budżet

1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania całkowitych wydatków poniesionych przez płatnika publicznego (NFZ) oraz wydatków inkrementalnych w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Z uwagi na brak współpłacenia pacjentów (świadczeniobiorców) za leki ujęte w niniejszym opracowaniu, zaprezentowane niżej wyniki z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia odpowiadają wynikom z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów.

Tabela 19. Wpływ refundacji produktu leczniczego Adynovi® na budżet NFZ/NFZ i pacjentów – wyniki analizy podstawowej

Produkt leczniczy zawierający FVIII	Stan aktualny		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Adynovi®	■		■	■	■	■	■	■
Advate®	■	■	■	■	■	■	■	■
Łączne wydatki (+)/oszczędności (-)	■	■	■	■	■	■	■	■

Uzyskane wyniki analizy podstawowej wskazują, iż refundacja produktu leczniczego Adynovi® w profilaktyce spersonalizowanej krwawień u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) związana jest [redacted] Narodowego Funduszu Zdrowia finansującego program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [redacted]

1.8.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek lub wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy budżetu NFZ / płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów.

1.8.2.1. Założenia analizy wrażliwości

W tabeli poniżej zestawiono parametry rozważane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 20. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości

Parametr analizy wrażliwości	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zużycie produktu leczniczego Adynovi® w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja FAS)	Zużycie produktu leczniczego Adynovi® wyznaczone w oparciu o średnią tygodniową dawkę z badania PROPEL w populacji FAS w profilaktyce spersonalizowanej o docelowej	Zużycie produktu leczniczego Adynovi® wyznaczone w oparciu o medianę tygodniowej dawki z badania PROPEL w populacji FAS w profilaktyce spersonalizowanej o docelowej	Alternatywne wartości tygodniowego zużycia rurioktokogu alfa pegol (produktu leczniczego Adynovi®) z badania PROPEL [17]. Zarówno wielkość dawki, jak i częstota podania koncentratu FVIII w ramach programu lekowego podlega dopasowaniu do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta objętego profilaktyką krwawień. Zbadanie wpływu na budżet zmian

Parametr analizy wrażliwości	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
	aktywności FVIII 1-3% (74,0 IU/kg/tydzień): 296,0 IU/kg/28 dni.	aktywności FVIII 1-3% (66,2 IU/kg/tydzień): 264,8 IU/kg/28 dni.	w dawkowaniu jest możliwe testowanie alternatywnych wartości tygodniowego zużycia rurioktokogu alfa pegol z badania PROPEL.
Zużycie produktu leczniczego Adynovi® w oparciu o średnią dawkę tygodniową z badania PROPEL (populacja PPAS)		Zużycie produktu leczniczego Adynovi® wyznaczone w oparciu o średnią tygodniową dawkę z badania PROPEL w populacji PPAS w profilaktyce spersonalizowanej o docelowej aktywności FVIII 1-3% (75,3 IU/kg/tydzień): 301,2 IU/kg/28 dni.	
Zużycie produktu leczniczego Adynovi® w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja PPAS)		Zużycie produktu leczniczego Adynovi® wyznaczone w oparciu o medianę tygodniowej dawki z badania PROPEL w populacji PPAS w profilaktyce spersonalizowanej o docelowej aktywności FVIII 1-3% (67,0 IU/kg/tydzień): 268,0 IU/kg/28 dni.	
Masa ciała pacjentów większa o 5%			
Masa ciała pacjentów większa o 10%			

1.8.2.2. Wyniki analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w 2-letnim horyzoncie przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego (NFZ) tożsamej z perspektywą wspólną (NFZ i pacjentów).

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ /wspólna (NFZ i pacjentów)

Produkt leczniczy zawierający FVIII	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zużycie produktu leczniczego Adynovi® w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja FAS)						
Adynovi®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Advate®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Łączne wydatki (+)/oszczędności (-)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zużycie produktu leczniczego Adynovi® w oparciu o średnią dawkę tygodniową z badania PROPEL (populacja PPAS)						
Adynovi®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Advate®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Łączne wydatki (+)/oszczędności (-)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zużycie produktu leczniczego Adynovi® w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja PPAS)						
Adynovi®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Advate®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Łączne wydatki (+)/oszczędności (-)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Produkt leczniczy zawierający FVIII	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<i>Masa ciała pacjentów większa o 5%</i>						
Adynovi®	█	█	█	█	█	█
Advate®	█	█	█	█	█	█
Łączne wydatki (+)/oszczędności (-)	█	█	█	█	█	█
<i>Masa ciała pacjentów większa o 10%</i>						
Adynovi®	█	█	█	█	█	█
Advate®	█	█	█	█	█	█
Łączne wydatki (+)/oszczędności (-)	█	█	█	█	█	█

Minimalny wariant powodujący [redacted] płatnika publicznego (NFZ) / płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów uzyskano poprzez przyjęcie założenia [redacted]

Natomiast wariant maksymalny związany [redacted] płatnika publicznego otrzymano poprzez uwzględnienie założenia o wzroście masy ciała pacjentów o 10%. Przyjęcie powyższego założenia spowodowało, [redacted]

1.9. Ograniczenia i dyskusja

Potencjalnym ograniczeniem niniejszej analizy są koszty koncentratów czynnika krzepnięcia VIII. Wynika to z faktu, iż zakup koncentratów FVIII stosowanych w profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” prowadzony jest w ramach postępowań o udzielenie zamówień publicznych. A zatem koszty ponoszone przez płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) na koncentraty FVIII mogą być zmienne w perspektywie kolejnych przetargów. Zmienność ta dotyczyć może zarówno tego samego produktu leczniczego jak i innych koncentratów FVIII (do postępowań przetargowych mogą być zgłoszone koncentraty FVIII refundowane w ramach programu lekowego B.15.).

Z uwagi na fakt, że dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia VIII jest uzależnione od masy ciała pacjentów, jest to jeden z kluczowych parametrów dotyczących zużycia w niniejszej analizie. Równocześnie jest to parametr o potencjalnej zmienności, szczególnie trudnej do przewidzenia w populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat z wrodzonym niedoborem czynnika VIII (zmienność wynikająca nie tylko z trwającego u nich wzrostu i rozwoju, ale również trybu życia związanego ściśle z chorobą i jej następstwami, a obecnie również i trwającą pandemią). W związku z powyższym wpływ zmiany masy ciała chorych na budżet NFZ badano w scenariuszach analizy wrażliwości. Uzyskane wyniki ukazały oczywisty wpływ masy ciała pacjentów na zużycie, a tym samym i koszty płatnika publicznego ponoszone na profilaktykę krwawień.

1.10. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu. Dziedziczona jest jako cecha recesywna, sprzężona z płcią, która dotyczy głównie mężczyzn, podczas gdy kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko) [23]. Hemofilia A należy do chorób rzadkich. Zgodnie z danymi portalu Orphanet poświęconego chorobom rzadkim i lekom sierocym, częstość występowania hemofilii A w oparciu o dane ogólnoswiatowe wynosi 4,85 przypadków/100 tysięcy osób, natomiast w oparciu o dane europejskie: 8,0 przypadków/100 tysięcy osób [24].

Klasyfikacja hemofilii A opiera się na aktywności czynnika VIII. Postać ciężka diagnozowana jest w przypadku aktywności czynnika VIII < 1% normy, umiarkowana – 1-5% normy, a łagodna - >5% do <40% normy [23, 25]. Najbardziej charakterystycznym objawem ciężkiej postaci hemofilii są krwawienia do stawów prowadzące do ich postępującego zwyrodnienia, zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych (tzw. artropatii hemofilowej). Do innych objawów ciężkiej postaci hemofilii zalicza się: krwawienia do mięśni, krwimocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej oraz krwawienia wewnętrzzaszkowe (stanowiące częstą przyczynę zgonu). Charakterystyczne są także uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. W umiarkowanej postaci hemofilii samoistne krwawienia do stawów

i mięśni zdarzają się rzadko, obserwuje się przedłużone krwawienia w przypadku mniejszych urazów czy interwencji chirurgicznych. Natomiast w przypadku łagodnej postaci hemofilii samoistne krwawienia do mięśni i stawów są rzadkie, a cięższe krwawienia pojawiają się w sytuacji dużych urazów/interwencji chirurgicznych [25]. U pacjentów z aktywnością czynnika VIII powyżej 25% normy hemofilia ujawnia się zwykle w trakcie operacji chirurgicznej lub w następstwie urazu [23].

Zgodnie z obowiązującymi Wytycznymi WFH [25] pacjenci dotknięci hemofilią powinni mieć dostęp do bezpiecznego i skutecznego leczenia z udziałem niedoborowego koncentratu czynnika krzepnięcia lub w razie potrzeby, innych produktów pozwalających na uzyskanie hemostazy. Profilaktyka stanowi standard postępowania u wszystkich pacjentów z ciężką hemofilią, a także części chorych z jej umiarkowaną postacią [25]. Według nowej definicji WFH [25] profilaktyka oznacza regularne podawanie leku/leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom u osób z hemofilią przy równoczesnym umożliwieniu im prowadzenia aktywnego życia i osiągnięcia jakości życia porównywalnej z jakością życia osób nie dotkniętych hemofilią. W odniesieniu do profilaktyki prowadzonej u pacjentów z hemofilią o fenotypie ciężkim WFH rekomenduje [25] by dawkowanie oraz częstość podawania koncentratów FVIII (o standardowym/przedłużonym okresie półtrwania) były spersonalizowane, tj. uzależnione od aktywności pacjenta, prowadzonego stylu życia a także właściwości farmakokinetycznych stosowanego koncentratu, umożliwiając chorym utrzymanie we krwi odpowiedniego poziomu niedoborowego czynnika zapobiegając tym samym wystąpieniu krwawień i pozwalając na utrzymanie sprawności mięśniowo-szkieletowej.

W celu zapewnienia dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia a także opieki medycznej w 2001 roku powstał pierwszy w Polsce „Program zaopatrzenia chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne w czynniki krzepnięcia”. Powyższy program finansowany był z budżetu ministra właściwego ds. zdrowia. Kolejne programy stanowiły jego kontynuację. W 2008 roku wdrożono finansowany przez NFZ powszechny program profilaktyki krwawień u dzieci w postaci terapeutycznego programu zdrowotnego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, który w 2012 roku przekształcono w program lekowy. Od 2008 roku koncentraty czynników krzepnięcia w Polsce dostępne są w ramach dwóch programów: jednego finansowanego przez ministra właściwego ds. zdrowia i drugiego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W ramach programu ministra właściwego ds. zdrowia pn.: „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”, wprowadzono powszechną immunotolerancję, wtórną profilaktykę u dorosłych chorych oraz wtórną profilaktykę dla dzieci, które nie mogą korzystać z wyżej wymienionego programu lekowego (np. z uwagi na inhibitor) [26].

W ramach programu lekowego dzieci z hemofilią A uzyskują dostęp do pierwotnej profilaktyki krwawień, wtórnej profilaktyki krwawień (po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów) oraz do objęcia programem wywołania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym antykoagulantem (inhibitorem) – finansowanie realizacji wywołania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Dopuszczone jest zastosowanie koncentratów FVIII osoczopochodnych, rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu w dawkach dopasowanych do indywidualnych potrzeb pacjentów [9].

Odpowiednio prowadzona profilaktyka u dzieci z ciężką hemofilią A ma kluczowe znaczenie dla ich prawidłowego rozwoju oraz stanu zdrowia w przyszłości. Pacjenci, którzy nie doświadczają częstych krwawień i związanych z nimi powikłań nie muszą być regularnie poddawani hospitalizacjom i mogą prowadzić życie bardzo zbliżone do ich zdrowych rówieśników. Częste wizyty w szpitalu i poddawanie zabiegom mającym na celu ograniczenie szkodliwego wpływu krwawień na organizm mogą być traumatyczne i stanowią dla dzieci duże obciążenie psychiczne. Istotny jest także wpływ choroby na edukację dzieci, ponieważ skuteczna profilaktyka ogranicza liczbę absencji w szkole związanych z epizodami krwawień. Dostęp do bezpiecznej i efektywnej terapii ma duże znaczenie również z perspektywy funkcjonowania chorych na rynku pracy – dzieci, które unikną negatywnych

konsekwencji krwawień i związanych z nimi powikłań mają większe szanse na podjęcie w przyszłości aktywności zawodowej.

Istotnym aspektem jest częstość podawania profilaktyki. Dzieci chore na hemofilię A nie zawsze rozumieją konieczność regularnego przyjmowania profilaktyki w celu zapobiegania negatywnym skutkom choroby i postrzegają ją jako duże ograniczenie w ich życiu. Przewlekły charakter choroby i związane z tym dożywotnie stosowanie koncentratów czynnika krzepnięcia VIII są z jednej strony przygnębiające, z drugiej – u pacjentów wchodzących w dorosłość i zaczynających samodzielnie decydować o sobie mogą wiązać się ze spadkiem dyscypliny przyjmowania leków zgodnie z zaleconym schematem dawkowania. Obniżona adherencja u pacjentów z hemofilią A związana jest z kolei z dużym ryzykiem wystąpienia epizodów krwawień, dlatego istotne jest umożliwienie pacjentom dostępu do rozwiązań pozwalających na zmniejszenie częstości podań koncentratu czynnika krzepnięcia VIII przy zachowaniu wysokiego poziomu bezpieczeństwa. Potwierdzają to wyniki badania *Furlan 2015* [27], którego głównym celem była ocena preferencji opiekunów dzieci z hemofilią (A lub B) i dorosłych chorych w zakresie częstości podań, skuteczności i innych czynników związanych z prowadzeniem profilaktyki krwawień. Ankietowanych włączonych do przeprowadzonej drogą elektroniczną części badania dotyczącej hemofilii A stanowili dorośli chorzy z hemofilią A w wieku ok. 33 lat oraz opiekunowie dzieci z hemofilią A w wieku 10,5 lat. Większość chorych dotknięta była ciężką postacią hemofilii A (97%), a pozostali – postacią umiarkowaną (3%). Niemal 80% chorych objętych było profilaktyką krwawień, podczas gdy nieco ponad 20% - leczeniem „na żądanie”. W ramach badania oceniano względne znaczenie dla pacjentów /opiekunów chorych na hemofilię A sześciu czynników związanych z jej leczeniem: częstości podań czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (3, 2 lub 1 raz na tydzień), objętości rozpuszczalnika (3 lub 2,5 ml), skuteczności wyrażonej liczbą krwawień podczas profilaktyki (1 krwawienie/4 miesiące, 1 krwawienie/6 miesięcy, 1 krwawienie/ 1 rok), liczby fiolek przypadających na infuzję (2 lub 1 fiołka/infuzja), urządzenia stosowanego podczas rekonstrukcji (urządzenie łączące ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem i fiołkę z lekiem, dwukomorowa strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i lek niewymagająca montażu i umożliwiająca łatwe mieszanie) oraz producenta (producent dotąd nieznany w obszarze hemofilii, producent znany w obszarze hemofilii). Najważniejszym czynnikiem wskazanym przez pacjentów z hemofilią A oraz ich opiekunów była częstość podań FVIII w ramach profilaktyki krwawień, która osiągnęła względne znaczenie na poziomie 47%. Kolejnymi czynnikami były: częstość krwawień o względnym znaczeniu równym 24% oraz producent leków (18% względne znaczenie). Pozostałe czynniki miały dla chorych z hemofilią A i ich opiekunów sumaryczne względne znaczenie równe 12%.

Rurioktokog alfa pegol jest pegylovanym, rekombinowanym ludzkim czynnikiem VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Aktywność terapeutyczna rurioktokogu alfa pegol pochodzi od oktokogu alfa wytwarzanego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w komórkach jainika chomika chińskiego. Oktokog alfa zostaje następnie kowalencyjnie sprzężony z odczynnikiem PEG (glikol polietylenowy) w celu zwiększenia okresu półtrwania w osoczu [3]. W rezultacie częstość podań produktu leczniczego Adynovi® w ramach profilaktyki krwawień jest mniejsza w porównaniu z koncentratami czynnika krzepnięcia VIII o standardowym okresie półtrwania. Stanowi to odpowiedź na preferencje i potrzeby dzieci chorych na hemofilię A, a także ich opiekunów, ponieważ zmniejszenie częstości podań czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki krwawień pozwala im na swobodniejsze prowadzenie aktywnego życia bez obaw o skuteczność i bezpieczeństwo leku w sytuacji zagrożenia ich zdrowia i życia.

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją produktu leczniczego Adynovi® proponuje się, aby rurioktokog alfa pegol stosowany był w populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A w profilaktyce spersonalizowanej krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. **Spersonalizowana profilaktyka krwawień wnioskowana w odniesieniu do produktu leczniczego Adynovi®, uważana jest za najskuteczniejszą strategię profilaktyczną, gdyż dopasowana jest do indywidualnych potrzeb pacjenta z hemofilią A uwzględniając nie tylko fenotyp krwawienia pacjenta, ale również profil farmakokinetyczny, wiek chorego, stan jego stawów, rodzaj i intensywność aktywności**

fizycznej, prowadzony styl życia a także ryzyko krwawień związane z powyższymi cechami oraz adherencją pacjenta [22]. Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [20], rurioktokog alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) stosowany w profilaktyce spersonalizowanej cechuje podobna skuteczność i bezpieczeństwo, co oktokog alfa (produkt leczniczy Advate® aktualnie stosowany w ramach programu lekowego).

Podsumowując zatem należy podkreślić, iż zastosowanie rurioktokogu alfa pegol w profilaktyce spersonalizowanej krwawień w populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A należy uznać za skuteczne, bezpieczne i wpływające na poprawę jakości życia ww. populacji chorych.

Biorąc pod uwagę aspekt społeczny oraz przewlekły charakter choroby, zapewnienie dzieciom z ciężką hemofilią A dostępu do skutecznej terapii o zmniejszonej częstości podań będzie miało korzystny wpływ na ich rozwój, edukację oraz aktywność zawodową po osiągnięciu dorosłości, a także może pozwolić na ograniczenie dodatkowych kosztów związanych z leczeniem niebezpiecznych dla zdrowia i życia powikłań. Z tego powodu wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Adynovi® można postrzegać jako inwestycję w przyszłość dzieci dotkniętych ciężką hemofilią A.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty.

Finansowanie produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) ze środków publicznych proponowane jest w ramach programu lekowego [REDAKOWANE]. Produkt leczniczy Adynovi® będzie dostępny dla pacjentów po zakupie w ramach postępowań o udzielenie zamówień publicznych przeprowadzanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Adynovi® ze środków publicznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Adynovi® ze środków publicznych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu decyzji o finansowaniu rozważanej technologii ze środków publicznych	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób/korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	nie dotyczy
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	nie
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	brak negatywnego wpływu Z uwagi na wydłużony okres półtrwania i wynikającą z niego zmniejszoną częstość podaży czynnika VIII poziom satysfakcji pacjentów z otrzymanej opieki medycznej ulegnie poprawie.

Ocena wpływu decyzji o finansowaniu rozważanej technologii ze środków publicznych	
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak Zmniejszona częstość podaży wpływa pozytywnie na akceptację postępowania przez dzieci z populacji docelowej
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	finansowanie ze środków publicznych nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	finansowanie ze środków publicznych nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego uzyskania jego zgody
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi większej poufności postępowania niż w przypadku stosowania innych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	podobnie jak w przypadku każdego innego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII

1.11. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Adynovi® w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia dysponujący budżetem, z którego finansowany jest program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”) w dwuletnim horyzoncie czasowym [REDACTED]. Z uwagi na brak współpłacenia świadczeniobiorców za uwzględnione w analizie koncentraty czynnika krzepnięcia VIII, rozważana perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjenci).

Szacowane zmiany wydatków wynikających z finansowania produktu leczniczego Adynovi® ze środków publicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Perspektywa	Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) /wspólna (NFZ + pacjentów)	[REDACTED]	[REDACTED]

Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Adynovi® ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [REDACTED]. Należy jednak przy tym pamiętać, iż objęcie produktu leczniczego Adynovi® finansowaniem ze środków publicznych oznacza dla dzieci dotkniętych ciężkim wrodzonym

niedoborem czynnika VIII dostęp do skutecznej i bezpiecznej profilaktyki krwawień. Proponowana personalizacja profilaktyki z udziałem produktu leczniczego Adynovi® uważana jest za najskuteczniejszą strategię profilaktyczną, gdyż dopasowana jest do indywidualnych potrzeb pacjenta uwzględniając fenotyp krwawienia pacjenta, profil farmakokinetyczny, wiek chorego, stan jego stawów, rodzaj i intensywność aktywności fizycznej, prowadzony styl życia, a także ryzyko krwawień związane z powyższymi cechami oraz adherencję. Z kolei wydłużony okres półtrwania rurioktokogu alfa pegol pozwala na zmniejszenie częstości podania FVIII. Dla młodych pacjentów, których zdrowie i życie uzależnione są od przewlekłej terapii ma to niebagatelne znaczenie: rzadsze przyjmowanie koncentratu FVIII zmniejsza psychiczne obciążenie chorobą, a jednocześnie pozwala na uniknięcie krwawień i ich poważnych następstw, które mogą warunkować w przyszłości ich sprawność fizyczną.

2. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Charakterystyka produktu leczniczego Adynovi® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_pl.pdf].
4. Charakterystyka produktu leczniczego Advate® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advate-epar-product-information_pl.pdf].
5. Charakterystyka produktu leczniczego Afstyla® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_pl.pdf].
6. Charakterystyka produktu leczniczego Elocta® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elocta-epar-product-information_pl.pdf].
7. Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novoeight-epar-product-information_pl.pdf].
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
9. Program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” (od stycznia 2021 roku) [<https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>].
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
11. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2015. October 2016.
12. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2016. October 2017.
13. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2017. October 2018.
14. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2018. October 2019.
15. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019. October 2020.
16. Ogłoszenia o przetargach i konkursach. Strona internetowa Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. [<http://www.zpprz.mz.pl/przetargi/>] Ostatni dostęp: 01.03.2021.
17. Klamroth R, Widyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, Engl W, Tangada SD, Savage W, Ewenstein BM. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: Results from the phase 3 PROPEL study. *Blood*. 2020 Nov 4;blood.2020005673. doi: 10.1182/blood.2020005673.
18. Chowdary P, Mullins ES, Konkle BA, et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26(4):e168-e178.
19. ██████████. Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – analiza problemu decyzyjnego. Praca nieopublikowana. Kraków 2021.
20. ██████████. Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej. Praca nieopublikowana. Kraków 2021.
21. Iorio A, Iserman E, Blanchette V et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia* 2017; 1-10.
22. Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, Re WM, Ewenstein B. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert RevHematol* 2015; 8: 237–246.

23. Windyga J. Hemofilia A i hemofilia B (choroba Christmasy). Medycyna Praktyczna. Interna. [<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2.>]. Ostatni dostęp 19.03.2021.
24. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). Number 1, January 2021. [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf]. Ostatni dostęp 19.03.2021.
25. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kichen S et al. WFH Guidelines for the management of haemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020, 1-158.
26. Program polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”. Okres realizacji lata 2019-2023. Warszawa 2018.
27. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. Patient Preference and Adherence 2015;9: 1687–1694.

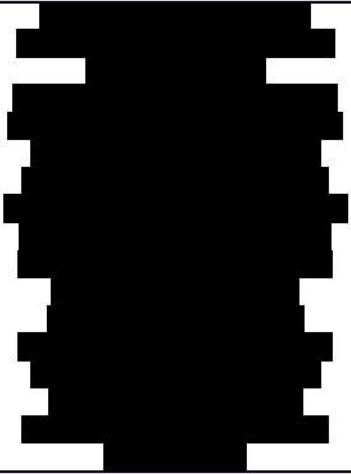
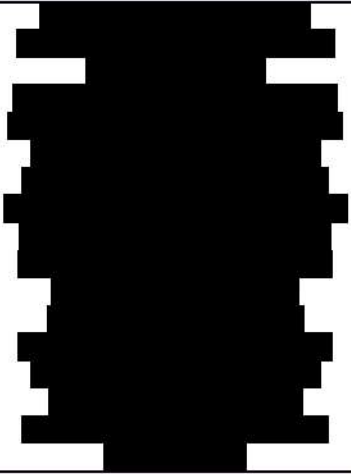
3. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – analiza podstawowa.....	5
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Adynovi®	7
Tabela 3. Liczebność populacji osób z hemofilią A w Polsce w latach 2015-2018 – dane WFH [11, 12, 13, 14, 15]	12
Tabela 4. Prognozowana liczebność populacji osób z hemofilią A w Polsce w latach 2020-2023.....	12
Tabela 5. Struktura wiekowa populacji osób z hemofilią A w Polsce w 2018 r. – oryginalne dane WFH [14] i dane po rekalkulacji	12
Tabela 6. Prognozowana liczebność populacji osób w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A w Polsce w latach 2020-2023....	12
Tabela 7. Prognozowana liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana – horyzont analizy	13
.....	13
.....	14
.....	14
.....	15
Tabela 12. Koszty jednostkowe brutto koncentratu czynnika krzepnięcia VIII stosowanego aktualnie w profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego.....	16
Tabela 13. Schematy dawkowania koncentratów czynnika krzepnięcia VIII u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z hemofilią A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”	17
Tabela 14. Dawkowanie rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej uwzględnione w analizie podstawowej.....	17
.....	18
.....	19
Tabela 17. Zużycie poszczególnych koncentratów FVIII oraz ich udziały w rynku – stan aktualny, scenariusz istniejący	19
Tabela 18. Zużycie poszczególnych koncentratów FVIII oraz ich udziały w rynku – scenariusz nowy.....	20
Tabela 19. Wpływ refundacji produktu leczniczego Adynovi® na budżet NFZ/NFZ i pacjentów – wyniki analizy podstawowej	21
Tabela 20. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości	22
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ /wspólna (NFZ i pacjentów)	24
Tabela 22. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych.....	29
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	30
Tabela 24. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 08.01.2021 r. dotyczących analizy wpływu na budżet	35

4. WSKAZANIE SPEŁNIENIA MINIMALNYCH WYMAGAŃ ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 08.01.2021 R. DOTYCZĄCYCH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Tabela 24. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 08.01.2021 r. dotyczących analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Miejsce w analizie/komentarz
§2	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych	Poziom i sposób finansowania w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” zgodny z zapisami Ustawy o refundacji [2], ceny technologii opcjonalnej – zgodne z wynikami postępowań przetargowych na dostawę koncentratów FVIII na 2021 r. (patrz rozdział 1.5)
§6. 1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (...) zawiera:	
1) Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdział 1.4.1
b) docelowej, wskazanej we wniosku	Rozdział 1.4.2
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Rozdział 1.4.3
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	Rozdział 1.4.2, Tabela 9
3) oszacowanie 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	Rozdział 1.8.1
4) 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	Rozdział 1.8.1
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 wyda decyzję o objęciu refundacją	Rozdział 1.8.1
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	Rozdział 1.8.1
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6	Rozdział 1.8.2.2

Wymaganie	Miejsce w analizie/komentarz
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	Rozdziały 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8.2.1
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, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	Rozdziały 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8.2.1
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie 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	Załącznik do analizy
§6. 2	
Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	Rozdział 1.3.2
§6. 3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane	Analizę przeprowadzono w oparciu o oszacowania liczebności pacjentów przedstawione w rozdziale 1.4
§6. 4 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 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 6. 5	
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	Nie dotyczy – patrz rozdział 1.2
§6. 6	
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 ustawy, i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdział 1.2

Wymaganie	Miejsce w analizie/komentarz
§8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1) Dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	Rozdział 2
2) Wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii	