

# Analiza ekonomiczna Analiza wpływu na budżet płatnika

## Afstyla<sup>®</sup> (lonococog $\alpha$ )

w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych  
z ciężką postacią hemofilii typu A

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Konflikt interesów

---

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 maja 2021 r.

## Spis treści

|   |    |
|---|----|
| Wykaz skrótów.....  | 7  |
| Streszczenie .....  | 10 |
| ANALIZA EKONOMICZNA .....   | 18 |
| 1 Cel analizy.....  | 19 |
| 2 Problem decyzyjny.....  | 19 |
| 2.1 Populacja .....   | 19 |
| 2.2 Oceniana interwencja .....  | 19 |
| 2.3 Komparatory .....   | 21 |
| 2.4 Efekty zdrowotne.....   | 22 |
| 2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Afstyła i wnioskowane warunki objęcia refundacją..... | 27 |
| 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....  | 30 |
| 3.1 Metodyka.....   | 30 |
| 3.1.1 Cel .....   | 30 |
| 3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych .....  | 30 |
| 3.1.3 Źródła danych wtórnych.....   | 30 |
| 3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....  | 31 |
| 3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....  | 31 |
| 3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....   | 32 |
| 4 Metodyka analizy minimalizacji kosztów .....  | 34 |
| 4.1 Strategia analityczna.....  | 34 |
| 4.2 Technika analityczna .....  | 34 |
| 4.3 Perspektywa analizy.....  | 36 |
| 4.4 Horyzont czasowy .....  | 36 |
| 4.5 Dyskontowanie .....   | 36 |
| 5 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu).....   | 36 |
| 5.1 Charakterystyka populacji docelowej .....   | 36 |
| 5.2 Zużycie leków w przeliczeniu na masę ciała.....   | 39 |
| 5.2.1 Zużycie lonoctocogu alfa .....  | 39 |
| 5.2.2 Zużycie efmorococogu alfa .....   | 47 |
| 5.3 Analiza kosztów.....  | 57 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 5.3.1   | Koszty lonoctocogu alfa.....  | 58 |
| 5.3.2   | Koszty komparatorów .....   | 58 |
| 6       | Walidacja modelu.....   | 59 |
| 6.1     | Walidacja wewnętrzna modelu.....  | 59 |
| 6.2     | Walidacja konwergencji .....  | 60 |
| 6.3     | Walidacja zewnętrzna.....   | 60 |
| 7       | Zestawienie parametrów modelu.....  | 61 |
| 8       | Wyniki analizy podstawowej .....  | 62 |
| 8.1     | Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....                            | 62 |
| 8.2     | Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej .....                    | 63 |
| 8.2.1   | Populacja: dzieci chore na ciężką hemofilię A .....                                 | 63 |
| 8.2.1.1 | Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (bez RSS) ..... | 63 |
| 8.2.1.2 | Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (z RSS) .....    | 64 |
| 8.2.2   | Populacja: dorośli chorzy na ciężką hemofilię A .....                               | 66 |
| 8.2.2.1 | Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (bez RSS) ..... | 66 |
| 8.2.2.2 | Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (z RSS) .....    | 67 |
| 8.3     | Analiza wrażliwości .....   | 68 |
| 8.3.1   | Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....   | 69 |
| 9       | Dyskusja.....   | 78 |
| 10      | Wnioski końcowe .....   | 79 |
| 11      | Ograniczenia analizy.....   | 80 |
|         | ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....   | 82 |
| 1       | Cel analizy.....  | 83 |
| 2       | Metodyka .....  | 83 |
| 2.1     | Porównywane scenariusze.....  | 85 |
| 2.2     | Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych .....                         | 85 |
| 2.3     | Perspektywa analizy.....  | 88 |
| 2.4     | Horyzont czasowy .....  | 88 |
| 3       | Populacja docelowa.....   | 89 |
| 3.1     | Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej.....                            | 89 |
| 3.2     | Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej.....                   | 91 |
| 3.3     | Oszacowanie liczebności populacji docelowej – prognoza ekspercka .....              | 96 |

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| 3.4    | Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana ..... | 97  |
| 3.5    | Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....                                | 98  |
| 4      | Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów .....   | 98  |
| 5      | Analiza kosztów .....  | 100 |
| 6      | Podsumowanie danych wejściowych modelu .....   | 102 |
| 7      | Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia  | 103 |
| 8      | Wyniki analizy wpływu na budżet.....   | 104 |
| 8.1    | Wariant podstawowy.....  | 104 |
| 8.1.1  | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....   | 104 |
| 8.1.2  | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....   | 106 |
| 8.2    | Analiza wrażliwości .....  | 107 |
| 8.2.1  | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....   | 112 |
| 8.2.2  | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....   | 117 |
| 9      | Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....  | 122 |
| 10     | Aspekty etyczne i społeczne.....   | 122 |
| 11     | Dyskusja i ograniczenia .....  | 124 |
| 12     | Wnioski końcowe .....  | 126 |
| 13     | Załączniki.....  | 128 |
| 13.1   | Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: zestawienie charakterystyk populacji i zużycia .....                     | 128 |
| 13.2   | Wyniki badania ankietowego.....  | 129 |
| 13.3   | Dodatkowe dane wykorzystane w analizie wrażliwości.....  | 130 |
| 13.3.1 | Zmiana ceny leku Afstyła.....  | 130 |
| 13.3.2 | Zużycie leków w przeliczeniu na masę ciała .....   | 130 |
| 13.3.3 | Masa ciała chorych.....  | 131 |
| 13.3.4 | Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów .....   | 132 |
| 13.3.5 | Oszacowanie liczebności populacji docelowej .....  | 132 |
| 13.4   | Wkład autorów w opracowanie raportu.....   | 139 |
|        | Spis Tabel .....   | 140 |
|        | Spis Wykresów .....  | 143 |

---

|                    |     |
|--------------------|-----|
| Piśmiennictwo..... | 144 |
|--------------------|-----|

## Wykaz skrótów

|               |  |
|---------------|--|
| <b>ABR</b>    | Roczna częstość krwawień (z ang. <i>Annualized Bleeding Rate</i> )   |
| <b>AEs</b>    | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )  |
| <b>AKL</b>    | Analiza kliniczna  |
| <b>AOTMIT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| <b>APD</b>    | Analiza Problemu Decyzyjnego   |
| <b>AsBR</b>   | Roczna częstość spontanicznych krwawień (z ang. <i>Annualized Spontaneous Bleeding Rate</i> )  |
| <b>AUC</b>    | Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu (z ang. <i>Area Under the Curve</i> )  |
| <b>AW</b>     | Analiza wrażliwości  |
| <b>AWA</b>    | Analiza weryfikacyjna  |
| <b>AWMSG</b>  | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>  |
| <b>BD</b>     | Brak danych  |
| <b>BMI</b>    | Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )   |
| <b>CADTH</b>  | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>  |
| <b>ChPL</b>   | Charakterystyka produktu leczniczego   |
| <b>CI</b>     | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )   |
| <b>CL</b>     | Klirens (współczynnik oczyszczania), objętość osocza całkowicie oczyszczonego z danej substancji w jednostce czasu; wyraża sprawność, z jaką osocze zostaje oczyszczone z danej substancji (ang. <i>Total Plasma Clearance</i> ) |
| <b>CMA</b>    | Analiza minimalizacji kosztów  |
| <b>Cmax</b>   | Maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu   |
| <b>CUR</b>    | Współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> )  |
| <b>CV</b>     | Współczynnik zmienności (z ang. <i>Coefficient of Variation</i> )  |
| <b>DGL</b>    | Departament Gospodarki Lekami  |
| <b>EDs</b>    | Liczba dni ekspozycji na lek (z ang. <i>Exposure Days</i> )  |
| <b>EHL</b>    | Wydłużony czas półtrwania (z ang. <i>Extended Half-Life</i> )  |
| <b>EMA</b>    | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )  |
| <b>EOD</b>    | Co drugi dzień (z ang. <i>Every Other Day</i> )  |
| <b>FDA</b>    | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )   |
| <b>FVIII</b>  | VIII czynnik krzepnięcia (z ang. <i>Factor VIII</i> )  |
| <b>GUS</b>    | Główny Urząd Statystyczny  |
| <b>HA</b>     | Hemofilia A, choroba z grupy hemofilii spowodowana genetycznie uwarunkowanym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi   |

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>HAS</b>       | <i>Haute Autorite de Sante</i>  |
| <b>HIV</b>       | Ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )  |
| <b>HTA</b>       | <i>Health Technology Assessment</i>   |
| <b>IgG</b>       | Immunoglobulina G   |
| <b>IQR</b>       | Rozstęp ćwiartkowy (z ang. <i>Interquartile Range</i> )   |
| <b>IR</b>        | Odzysk przyrostowy (z ang. <i>Incremental Recovery</i> )  |
| <b>ITI</b>       | Indukcja tolerancji immunologicznej (z ang. <i>Immune Tolerance Induction</i> )   |
| <b>IU</b>        | Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>International Unit</i> )  |
| <b>MRT</b>       | Średni czas obecności leku (z ang. <i>Mean Residence Time</i> )   |
| <b>MTPs</b>      | Pacjenci leczeni wcześniej w bardzo niewielkim stopniu (z ang. <i>Minimally Treated Patients</i> )  |
| <b>MZ</b>        | Ministerstwo Zdrowia  |
| <b>NCK</b>       | Narodowe Centrum Krwi   |
| <b>NCPE</b>      | <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>  |
| <b>ND</b>        | Nie dotyczy   |
| <b>NFZ</b>       | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| <b>NHS</b>       | National Health Service   |
| <b>NICE</b>      | National Institute for Health and Care Excellence   |
| <b>NPLH</b>      | Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne  |
| <b>PBAC</b>      | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee  |
| <b>pdFVIII</b>   | Osoczo pochodny czynnik krzepnięcia VIII (z ang. <i>Plasma Derived Factor VIII</i> )  |
| <b>PL</b>        | Program lekowy  |
| <b>PPL</b>       | Proponowany program lekowy  |
| <b>PPP</b>       | Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych   |
| <b>PPP+P</b>     | Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta  |
| <b>PTAC</b>      | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>   |
| <b>PTPs</b>      | Pacjenci wcześniej leczeni (z ang. <i>Previously Treated Patients</i> )   |
| <b>PUPs</b>      | Pacjenci wcześniej nieleczeni (z ang. <i>Previously Untreated Patients</i> )  |
| <b>QALY</b>      | Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )  |
| <b>rFVIII</b>    | Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (z ang. <i>Recombinant Factor VIII</i> )   |
| <b>rFVIII-SC</b> | Rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, lonoctocog alfa, produkt Afstyla (z ang. <i>Recombinant Factor VIII Single-Chain</i> ) |
| <b>rFVIII-Fc</b> | Efmoctocog alfa, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII, białko fuzyjne Fc   |
| <b>RSS</b>       | Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )  |
| <b>SAEs</b>      | Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )   |



---

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>SD</b>              | Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )                                       |
| <b>SMC</b>             | <i>Scottish Medicines Consortium</i>   |
| <b>t<sub>1/2</sub></b> | Okres półtrwania (z ang. <i>Terminal elimination half-life of the compound</i> )                 |
| <b>t<sub>max</sub></b> | Czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej |
| <b>UR</b>              | Uchwała Rady   |
| <b>WFH</b>             | <i>World Federation of Hemophilia</i>  |
| <b>ZZP</b>             | Zakład Zamówień Publicznych  |

## Streszczenie

### Analiza ekonomiczna

#### Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Afstyla (lonoctocog alfa, rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, z ang. *rVIII-SingleChain*) w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A, u których zasadne jest stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym okresie półtrwania (rFVIII EHL).

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

#### Metodyka

Ocenianą interwencją jest lek Afstyla (lonoctocog alfa), rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy. Populację docelową dla tej interwencji stanowią chorzy na ciężką hemofilię A ze wszystkich grup wiekowych (dzieci i dorośli), u których zasadne jest stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII o przedłużonym okresie półtrwania.

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej (przeгляд systematyczny dowodów naukowych), w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji oraz technologii alternatywnych. Komparatory

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

Uwzględniając zalecenia towarzystw naukowych, refundację w ramach polskich programów lekowych oraz zalecenia ekspertów AOT-MiT jako komparator dla ocenianej interwencji Afstyla (lonoctocog alfa) uznano rekombinowany czynnik VIII krzepnięcia przynajmniej drugiej generacji o przedłużonym działaniu: lek Elocta (efmorococog alfa).

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

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

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

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

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

Cena jednostkowa komparatora – w wariacie z RSS pochodzi z najnowszego wyniku przetargu publicznego organizowanego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na zakup rekombinowanych czynników co najmniej drugiej generacji, w którym uczestniczył lek Elocta i była możliwa identyfikacja proponowanej przez producenta ceny (ZZP-198/19). Natomiast w wariacie bez RSS cena komparatora została przyjęta z obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 21/04/2021).

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej jednostkowa cena hurtowa brutto za IU lonoctocogu alfa w wariacie z RSS wyniosła [REDACTED] (maksymalna cena przetargowa), a w wariacie bez RSS pochodzi z obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 21/04/2021) i jest równa 2,38 zł/IU.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu

medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021).

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

## Wyniki

### Analiza podstawowa (bez RSS)

#### Populacja dzieci

Zastąpienie terapii efmorococogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyła wygeneruje w skali 1 roku **oszczędności** w wysokości **164 807 zł/pacjenta** w wariacie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocogu alfa wynosi 3,13 zł/IU.

#### Populacja dorosłych

Zastąpienie terapii efmorococogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyła wygeneruje w skali 1 roku **oszczędności** w wysokości **358 264 zł/pacjenta** w wariacie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocogu alfa wynosi 3,13 zł/IU.

### Analiza podstawowa (z RSS)

#### Populacja dzieci

Zastąpienie terapii efmorococogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyła wygeneruje w skali 1 roku [REDACTED] w wysokości [REDACTED] w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

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

### Populacja dorosłych

Zastąpienie terapii efmoroctocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyła wygeneruje w skali 1 roku [REDACTED] w wysokości [REDACTED] w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

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

### Analiza wrażliwości

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

### Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa) cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co odróżnia go od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia (rFVIII). Lonoctocog alfa jest unikalną technologią, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów (ang. *unmet needs*) – umożliwia zmniejszenie częstości podawania wlewów leku i zmniejsza ryzyko rozwoju inhibitorów.

W porównaniu do efmoroctocogu alfa, produkt Afstyła charakteryzuje się podobną efektywnością, porównywalnym profilem farmakokinetycznym i równie przewidywalnym profilem bezpieczeństwa. Zasadnym wydaje się więc jego włączenie do Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.

## Analiza wpływu na budżet płatnika

### Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Afstyla (lonoctocog alfa, rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, z ang. *rVIII-SingleChain*) w profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią typu A w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH).

### Metodyka

Ocenianą interwencją jest lek Afstyla (lonoctocog alfa), rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy. Populację docelową dla tej interwencji stanowią chorzy na ciężką hemofilię A ze wszystkich grup wiekowych (dzieci i dorośli), u których zasadne jest stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII o przedłużonym okresie półtrwania.

Jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie efmoroctocogu alfa (Elocta) w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne.

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

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

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

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

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

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze

środków publicznych. Uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów (świadczeniobiorców), w związku z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta.

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

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

- koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII stosowanych w ramach profilaktyki:
  - lonoctocogu alfa (Afstyla);
  - efmoroctocogu alfa (Elocta).

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

W wariantach z RSS cena jednostkowa brutto substancji czynnej efmoroctocogu alfa, równa [REDAKTOWANE], pochodzi z najnowszego wyniku przetargu publicznego organizowanego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na zakup rekombinowanych czynników co najmniej drugiej generacji, w którym uczestniczył lek Elocta i była możliwa identyfikacja proponowanej przez producenta ceny (ZZP-198/19). W wariantach bez RSS cenę leku Elocta zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia: 3,03 zł/IU (MZ 21/04/2021).

Cena leku Afstyla w wariantach z RSS (maksymalna cena przetargowa) została dostarczona przez wnioskodawcę: [REDAKTOWANE]. Natomiast w wariantach bez RSS pochodzi z aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych: 2,38 zł/IU (MZ 21/04/2021).

Żałożono, że w scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać produkt leczniczy Elocta w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (100% udziałów w rynku). W scenariuszu nowym w tym programie będzie również dostępny (od stycznia 2022 roku) produkt leczniczy Afstyla. W scenariuszu nowym analizy podstawowej założono, że lek Afstyla przejmie 100% udziałów w rynku – sytuacja taka może mieć miejsce w przypadku, w którym w ramach przetargu na dostawę rekombinowanego czynnika VIII przynajmniej drugiej generacji na potrzeby Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne za najkorzystniejszą zostanie wybrana oferta dotycząca produktu Afstyla.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych w szczególności z dawkowaniem leków, masą ciała chorych, liczebnością populacji docelowej oraz

strukturą liczby leczonych w scenariuszu nowym. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w ramach analizy wrażliwości testowano także wpływ zmiany ceny produktu Afstyła na całkowite i inkrementalne wydatki płatnika.

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

- w wariantcie z RSS:
  - maksymalne inkrementalne wydatki płatnika (w którym założono, że całe prognozowane zapotrzebowanie na zakup rFVIII zostanie przeznaczone na zakup rFVIII EHL z korektą z 2020 roku (332%);
  - najniższe wydatki inkrementalne (w którym w scenariuszu nowym przyjęto równe udziały w rynku dla leku Afstyła i Elocta);
- w wariantcie bez RSS:
  - najniższe oszczędności inkrementalne płatnika (w którym przyjęto zużycie leków oszacowane na podstawie średniego dawkonie wskazanego w treści programu lekowego B.15);
  - maksymalne oszczędności płatnika (w którym założono, że całe prognozowane zapotrzebowanie na zakup rFVIII zostanie przeznaczone na zakup rFVIII EHL z korektą z 2020 roku (332%)).

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej

wej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2019.

## Wyniki

### Liczebność populacji docelowej

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

### Analiza podstawowa bez RSS

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych dwóch latach (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio **12,3 mln zł** oraz **12,8 mln zł** w wariantcie bez RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyła w ramach NPLH, wydatki płatnika publicznego **zmniejszą się** w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio **6,1 mln zł** oraz **6,3 mln zł** w pierwszych dwóch latach.

### Analiza podstawowa (z RSS)

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





## Wnioski końcowe

---

Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Afstyła (lonococog alfa), stosowanego u chorych na ciężką hemofilię A finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne w ramach moduły IV, który umożliwia stosowanie nowych leków i leków do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (NPLH 2020).

Produkt leczniczy Afstyła (lonococog alfa), cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co odróżnia go od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia. Lonococog alfa jest unikalną technologią, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów (ang. *unmet needs*) – umożliwia zmniejszenie częstości podawania wlewów leku i zmniejsza ryzyko rozwoju inhibitorów.

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

[REDACTED]

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

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

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Afstyła (lonoctocog alfa, rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, z ang. *rVIII-SingleChain*) w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A.

Populację docelową dla tej interwencji stanowią chorzy na ciężką hemofilię A ze wszystkich grup wiekowych. Lek Afstyła będzie finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w module IV, który umożliwia stosowanie nowych leków i leków do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (*NPLH 2020*).

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

## 2 Problem decyzyjny

### 2.1 Populacja

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

### 2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy – lek Afstyła (lonoctocog alfa) stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi).

10 listopada 2016 roku komitet CHMP (z ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał pozytywną opinię w sprawie produktu leczniczego Afstyła, rekomendując zastosowanie leku w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A w każdej grupie wiekowej. Wykazano korzyści ze stosowania lonoctocogu alfa w postaci skutecznego kontrolowania krwawienia podczas stosowania „na żądanie” oraz na potrzeby operacji chirurgicznych (*CHMP 2016*). Produkt leczniczy Afstyła został zarejestrowany do stosowania w Europie w 2017 roku (*EMA 2017a*).

Afstyla jest pojedynczym polipeptydowym łańcuchem z wyciętą B domeną, pozwalającym na kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. Afstyla wykazała wyższe powinowactwo czynnika VWF w stosunku do czynnika rFVIII o pełnej długości łańcucha. VWF stabilizuje i chroni czynnik VIII przed degradacją. Aktywowany produkt leczniczy Afstyla posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa (*ChPL Afstyla*).

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

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

| Podgrupa pacjentów chorych na hemofilię A      |   | Dawkowanie  |
|--|---|---|
| Profilaktyka                                   | Populacja ogólna  | Zalecany schemat dawkowania początkowego wynosi od 20 do 50 IU / kg leku Afstyla podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Schemat dawkowania może być regulowany w zależności od reakcji pacjenta.  |
|  | Dzieci i młodzież   | Zalecany schemat dawkowania początkowego u dzieci (0 do <12 lat) wynosi 30 do 50 IU na kg produktu leczniczego Afstyla podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Częstsze lub większe dawki mogą być konieczne u dzieci <12 lat, przeliczając wyższy klirens w tej grupie wiekowej. U młodzieży w wieku powyżej 12 lat, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych. |
|  | Pacjenci w podeszłym wieku  | Dane kliniczne odnośnie stosowania produktu leczniczego Afstyla nie obejmują stosowania u pacjentów powyżej 65 roku życia.  |
| Leczenie na żądanie                            | Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na danych empirycznych dowodzących, że 1 jednostka międzynarodowa (IU) czynnika VIII na kg masy ciała podwyższa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl.<br>Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:<br>Dawka (IU) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika (IU/dl lub % normy) x 0,5 (j.m/kg na j.m/dl)<br>Ilość podawanego produktu oraz częstość jego podawania powinny być zawsze ukierunkowane względem skuteczności klinicznej wymaganej w poszczególnym przypadku. |   |
| Wystąpienie krwawienia lub zabieg chirurgiczny | Niewielki wylew do stawów, krwawienie z mięśnia lub jamy ustnej   | Wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl): 20-40<br>Powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień, do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub wyleczenia.  |
|  | Bardziej rozległy wylew do stawów, krwawienia do mięśni lub krwiak  | Wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl): 30-60<br>Powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez 3- 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji.   |
|  | Krwotoki zagrażające życiu  | Wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl): 30-100<br>Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia.  |
|  | Małe zabiegi chirurgiczne włączając ekstrakcję zęba   | Wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl): 30-60<br>Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu wyleczenia.  |
|  | Duże zabiegi chirurgiczne   | Wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl): 80-100 (okres przed- i pooperacyjny)<br>Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, dla utrzymania od 30% do 60% (IU/dl) aktywności czynnika VIII   |

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko podczas stosowania produktów leczniczych czynnika VIII i mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Jeśli wystąpią takie inhibitory, stan ten będzie objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii (*ChPL Afstyła*).

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

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

Poza tym w ramach programu lekowego czynnik VIII krzepnięcia o przedłużonym działaniu może być stosowany u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego (*MZ 21/04/2021*).

## 2.3 Komparatory

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

Lek Afstyła jest produktem, którego okres półtrwania jest wydłużony poprzez kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII tak by został utworzony pojedynczy polipeptydowy łańcucha z wyciętą B domeną.

Jedynym lekiem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu, który uczestniczył w przetargach dla koncentratów rekombinowanych czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji jest lek Elocta (efmoroctocog alfa).

Wobec powyższego jako komparator dla ocenianej interwencji należy uznać lek Elocta, który oprócz Afstyli jest jedynym dostępnym na polskim rynku rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu.

## 2.4 Efekty zdrowotne

W ramach przeprowadzonego w analizie klinicznej przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność produktu Afstyła z wybranym komparatorem. Wszystkie odnalezione badania były więc traktowane jak badania bez grupy kontrolnej. Należy zaznaczyć, że w przypadku tak ciężkiej choroby zastosowanie placebo w ramach kontroli byłoby nieetyczne, w związku z bardzo dużym ryzykiem śmierci chorych w wyniku wykrwawienia.

Porównanie pośrednie było możliwe w bardzo ograniczonym zakresie: odnalezione badania pozwoliły na porównanie w ten sposób jedynie farmakokinetyki w populacji osób  $\geq 12$  lat, w związku z czym porównanie farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa w populacji osób  $< 12$  lat zostało ograniczone do prostego zestawienia wyników dla leków Afstyła oraz Elocta, bez obliczeń statystycznych różnic pomiędzy lekami.

## Farmakokinetyka

Zidentyfikowane w trakcie wyszukiwania badań pierwotnych próby *Klamroth 2016* oraz *A-LONG (Mahlangu 2014)* pozwoliły na porównanie (przez wspólny komparator – lek Advate) farmakokinetyki leków Afstyła oraz Elocta u osób płci męskiej w wieku  $\geq 12$  lat, chorujących na ciężką postać hemofilii A, którzy otrzymywali wcześniej leczenie lekami VIII czynnika krzepnięcia krwi. Były to badania polegające na ocenie farmakokinetyki poszczególnych leków po podaniu pojedynczej dawki u tych samych chorych.

W analizie porównania pośredniego wykorzystano parametry farmakokinetyczne oceniane w obu badaniach: odzysk przyrostowy (IR), czas półtrwania leku ( $t_{1/2}$ ), klirens (CL), średni czas pozostawania leku w organizmie (MRT) oraz objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ). Z uwagi na brak odpowiednich

danych odnośnie bezpieczeństwa w badaniu A-LONG (Elocta vs Advate), nie przeprowadzono porównania pośredniego bezpieczeństwa obu terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny parametrów farmakokinetycznych dla porównania leków Afstyla oraz Elocta przez wspólny komparator, lek Advate. Przedstawiono stosunek średnich geometrycznych dla danego parametru pomiędzy porównywanymi interwencjami, a wyniki porównania pośredniego przedstawiono w dwóch wariantach – w pierwszym, po stronie leku Afstyla wykorzystano dane z analizy nieskorygowanej o wartości wyjściowe, natomiast w drugim – dane analizy skorygowanej.

Tabela 2. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta.

| Porównanie   | Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane nieskorygowane po stronie leku Afstyla | Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane skorygowane po stronie leku Afstyla |
|--|---|--|
| <b>IR, [(IU/dl)/(IU/kg)]</b>   |   |  |
| Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i> ) | 0,96 (0,89; 1,02)   | 0,97 (0,90; 1,03)  |
| Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie A-LONG)                 | 0,95 (0,84; 1,07)   | 0,95 (0,84; 1,07)  |
| <u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>                             | <u>1,01 (0,88; 1,15)</u>  | <u>1,01 (0,88; 1,16)</u>   |
| <b>t<sub>1/2</sub>, [h]</b>  |   |  |
| Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i> ) | <b>1,09 (1,04; 1,14)</b>  | <b>1,21 (1,10; 1,32)</b>   |
| Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie A-LONG)                 | <b>1,53 (1,22; 1,91)</b>  | <b>1,53 (1,22; 1,91)</b>   |
| <u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>                             | <u><b>0,71 (0,57; 0,90)</b></u>   | <u>0,79 (0,62; 1,01)</u>   |
| <b>CL, [ml/h·kg]</b>   |   |  |
| Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i> ) | <b>0,72 (0,62; 0,83)</b>  | <b>0,69 (0,59; 0,81)</b>   |
| Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie A-LONG)                 | <b>0,64 (0,51; 0,81)</b>  | <b>0,64 (0,51; 0,81)</b>   |
| <u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>                             | <u>1,12 (0,85; 1,47)</u>  | <u>1,07 (0,81; 1,42)</u>   |
| <b>MRT, [h]</b>  |   |  |
| Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i> ) | <b>1,19 (1,11; 1,29)</b>  | <b>1,26 (1,14; 1,40)</b>   |
| Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie A-LONG)                 | <b>1,49 (1,22; 1,83)</b>  | <b>1,49 (1,22; 1,83)</b>   |
| <u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>                             | <u><b>0,80 (0,64; 0,99)</b></u>   | <u>0,85 (0,67; 1,06)</u>   |
| <b>V<sub>ss</sub>, [ml/kg]</b>   |   |  |
| Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i> ) | <b>0,88 (0,82; 0,93)</b>  | <b>0,89 (0,83; 0,95)</b>   |
| Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie A-LONG)                 | 0,96 (0,84; 1,10)   | 0,96 (0,84; 1,10)  |

| Porównanie                                     | Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane nieskorygowane po stronie leku Afstyła | Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane skorygowane po stronie leku Afstyła |
|--|---|--|
| <u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u> | <u>0,91 (0,79; 1,06)</u>  | <u>0,93 (0,80; 1,08)</u>   |

IR – odzysk przyrostowy (z ang. *Incremental Recovery*;  $t_{1/2}$  – czas, który upływa od podania leku do zmniejszenia się jego aktywności we krwi o połowę; CL – klirens;  $V_{ss}$  – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (z ang. *Volume of Distribution at Steady State*); MRT – średni czas obecności leku (z ang. *Mean Residence Time*).

Ogółem, w większości ocenianych parametrów, produkty Afstyła oraz Elocta charakteryzowały się podobnym profilem farmakokinetycznym. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartości odzysku przyrostowego (IR), który określa przyrost aktywności czynnika krzepnięcia krwi w osoczu w odniesieniu do podanych jednostek czynnika, czyli wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększeniu aktywności czynnika krzepnięcia – stosunek średnich geometrycznych wartości tego parametru był podobny w przypadku obu leków, zarówno przy wykorzystaniu po stronie leku Afstyła danych nieskorygowanych, GMR = 1,01 (95% CI: 0,88; 1,15), jak i danych skorygowanych względem wartości wyjściowej: GMR = 1,01 (95% CI: 0,88; 1,16). W przypadku obu leków obserwowano również podobny klirens (CL): GMR = 1,12 (95% CI: 0,85; 1,47) w analizie na podstawie danych nieskorygowanych, oraz 1,07 (95% CI: 0,81; 1,42) w analizie na podstawie danych skorygowanych, a także podobną wartość parametru określającego objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) – GMR wyniosło odpowiednio dla analiz z wykorzystaniem nieskorygowanych oraz skorygowanych danych po stronie Afstyli 0,91 (95% CI: 0,79; 1,06) oraz 0,93 (95% CI: 0,80; 1,08).

W przypadku wykorzystania po stronie leku Afstyła nieskorygowanych względem wartości wyjściowych danych obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami: stosunek średniego czasu półtrwania ( $t_{1/2}$ ) obu leków wyniósł w tej analizie 0,71 (95% CI: 0,57; 0,90), natomiast stosunek średniego czasu obecności leku (MRT) wyniósł 0,80 (95% CI: 0,64; 0,99). Natomiast istotności statystycznej wyników nie obserwowano, gdy po stronie leku Afstyła wykorzystano dane skorygowane o wartości wyjściowe: GMR = 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) dla oceny czasu półtrwania oraz GMR = 0,85 (95% CI: 0,67; 1,06) dla oceny MRT.

## Skuteczność profilaktyki pierwotnej

W poniższej tabeli zaprezentowano najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności profilaktyki pierwotnej leku Afstyła oraz komparatora.

### Roczna częstość występowania krwawień (ABR)

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat rocznej częstości występowania epizodów krwawień pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne lekami Afstyła oraz Elocta. Zaprezentowano wynik dla ABR ogółem, ABR spontanicznych (AsBR), a także ABR dla krwotoków do stawów z podziałem na krwawienia



spontaniczne i ogólne, gdy takie dane były dostępne. Dane dla leku Afstyła dotyczyły całej ocenianej populacji (bez względu na schemat dawkowania).

Tabela 3. Roczna częstość występowania epizodów krwawień, zestawienie wyników dla leków Afstyła oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.

| Badanie             | Podgrupa wiekowa, N   | Roczna częstość występowania epizodów krwawień, mediana (IQR) |                   |                      |                       |
|---------------------|-----------------------|---|-------------------|----------------------|-----------------------|
|                     |                       | ABR   | AsBR              | ABR w obrębie stawów | AsBR w obrębie stawów |
| Stasyshyn 2017      | Ogółem <12 lat (N=80) | 3,69 (0,00; 7,20)   | 0,00 (0,00; 2,20) | 1,62 (0,00; 4,87)    | bd                    |
|                     | < 6 lat (N=35)        | 2,12 (0,00; 4,54)   | 0,00 (0,00; 1,46) | 0,00 (0,00; 1,89)    | bd                    |
|                     | 6 do < 12 lat (N=45)  | 5,11 (2,52; 10,50)  | 0,00 (0,00; 3,20) | 2,31 (0,00; 6,87)    | bd                    |
| Kids A-LONG         | Ogółem <12 lat (N=69) | 1,96 (0,00; 3,96)   | 0,00 (0,00; 0,00) | bd.                  | 0,00 (0,00; 0,00)     |
|                     | <6 lat (N=35)         | 0,00 (0,00; 3,96)   | 0,00 (0,00; 0,00) | bd.                  | 0,00 (0,00; 0,00)     |
|                     | 6 do <12 lat (N=34)   | 2,01 (0,00; 4,04)   | 0,00 (0,00; 0,00) | bd.                  | 0,00 (0,00; 0,00)     |
| ASPIRE <sup>^</sup> | <6 lat (N=29)         | 1,20 (0,60; 2,40)   | 0,60 (0,00; 0,90) | 0,60 (0,00; 1,30)    | 0,00 (0,00; 0,60)     |
|                     | 6 do <12 lat (N=30)   | 1,60 (0,60; 3,60)   | 0,30 (0,00; 0,90) | 0,70 (0,00; 1,70)    | 0,00 (0,00; 0,60)     |

<sup>^</sup> dane z badania ASPIRE przedstawiono w podziale na grupy wiekowe, dla pacjentów otrzymujących profilaktykę indywidualną; w przypadku 2 pacjentów w grupie < 6 lat otrzymujących profilaktykę zmodyfikowaną IQR dla ABR wyniosło 3,4-4,1, w tym dla AsBR 2,0-3,1, dla ABR w obrębie stawów 1,3-4,1 oraz dla AsBR w obrębie stawów 1,3-3,1; ABR u 1 pacjenta otrzymującego profilaktykę zmodyfikowaną wyniosła 1 (było to krwawienie pourazowe).

W próbie *Stasyshyn 2017* mediana rocznej częstości krwawień u chorych leczonych produktem Afstyła u pacjentów w wieku poniżej 12 lat wyniosła 3,69 krwawień na pacjenta na rok. U dzieci < 6 lat mediana ABR była mniejsza – wyniosła 2,12 zdarzeń/pacjenta/rok, a u dzieci w wieku 6 do < 12 lat wyższa – 5,11 zdarzeń na pacjenta/rok. Wyniki te były wyższe niż analogiczne wyniki badań leku Elocta, gdzie w populacji dzieci < 12 lat mediana rocznej częstości krwawień wyniosła 1,96 – konsekwentnie, mediany ABR były również niższe dla leku Elocta w podgrupach młodszych i starszych dzieci. Wynik ten potwierdzono również w badaniu *ASPIRE*, gdzie mediana ABR u młodszych (< 6 lat) pacjentów wynosiła 1,20, natomiast u starszych (od 6 do < 12 lat) 1,60. Należy jednak zaznaczyć, że częstość występowania spontanicznych krwawień była bardzo niska i zbliżona w przypadku obu leków (mediana 0 dla większości wyników), co świadczy o tym, że wysoki wyniki ogólnej liczby epizodów krwawień wynika głównie z krwawień pourazowych (częstszych w starszej populacji dzieci, co odzwierciedlają prezentowane wyniki).

### Odpowiedź hemostatyczna i powodzenie leczenia

Informacje odnośnie odsetka krwawień, które udało się powstrzymać przy użyciu określonej liczby wlewno danego leku, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy, zestawienie wyników dla leków Afstyla oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.

| Badanie                              | liczba epizodów krwawień | Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy |              |          |          |
|--------------------------------------|--------------------------|--|--------------|----------|----------|
|                                      |                          | 1  | 2            | 3        | ≥4       |
| <i>Stasyshyn 2017</i>                | 347                      | 298 (85,9%)                                    | 34 (9,8%)    | 8 (2,3%) | 7 (2,0%) |
| <i>Kids A-LONG</i>                   | 86                       | 70* (81,4%)                                    | 10 (11,6%)*  | bd.      | bd.      |
| <i>ASPIRE</i> , dzieci < 6 lat       | bd                       | bd. (79,9%)                                    | bd. (13,6%*) | bd.      | bd.      |
| <i>ASPIRE</i> , dzieci 6 do < 12 lat | bd                       | bd. (75,8%)                                    | bd. (17,6%*) | bd.      | bd.      |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w przypadku leku Afstyla, jak i leku Elocta, większość krwawień ustępowała już po podaniu 1 wlewu, ale dla leku Afstyla odsetki krwawień ustępujących już po 1 wlewie były wyraźnie wyższe: 85,9% vs 75,8%-81,4% dla produktu Elocta. W przypadku obu leków, podanie 2 dawek wystarczało do zatrzymania większość krwawień (> 93%).

## Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa produktów Afstyla oraz Elocta w populacji dzieci w wieku < 12 lat. Dla porównania wybrano te zdarzenia niepożądane, które przedstawiono w badaniu *Stasyshyn 2017*, i które można było zestawić z analogicznymi zdarzeniami w badaniach *Kids A-LONG* oraz *ASPIRE*.

Tabela 5. Zestawienie oceny bezpieczeństwa produktów Afstyla oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.

| Oceniany punkt końcowy                                   | <i>Stasyshyn 2017</i> | <i>Kids A-LONG</i> | <i>ASPIRE</i>     |
|--|-----------------------|--------------------|-------------------|
| Pacjenci z inhibitorem, n (%)                            | 0 (0%)                | 0 (0%)             | 0 (0%)            |
| Skumulowana częstość występowania inhibitora, % (95% CI) | 0,00 (0,00; 5,60)     | 0,00 (0,00; 5,06)  | 0,00 (0,00; 5,20) |
| AEs ogółem   | 64/84 (76,2%*)        | 59/69 (85,5%)      | 55/61 (90,2%)     |
| Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs                           | 9/84 (10,7%*)         | 5/69 (7,2%)        | bd.               |
| TRAEs  | 1/84 (1,2%*)          | 2/69 (2,9%*)       | 0/61 (0,0%)       |
| AEs prowadzące do przerwania leczenia                    | 1/84 (1,2%*)          | 0/69 (0,0%)        | 0/61 (0,0%)       |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Zarówno w przypadku leku Afstyla, jak i leku Elocta podczas leczenia nie odnotowano chorych, którzy wytworzyliby inhibitory czynnika VIII krzepnięcia krwi, a wyznaczona w modelu statystycznym skumulowana częstość występowania inhibitora wyniosła 0,00 (95% CI: 0,00; 5,60) w badaniu *Stasyshyn 2017*, 0,00 (95% CI: 0,00; 5,06) w badaniu *Kids A-LONG* oraz 0,00 (95% CI: 0,00; 5,20) w badaniu *ASPIRE*.

Zdarzenia niepożądane stwierdzano u większości chorych poddanych leczeniu, ale ogółem odsetek pacjentów z przynajmniej jednym zdarzeniem niepożądanym był najniższy w przypadku leku Afstyla: 76,2% w porównaniu do 85,5% w badaniu *Kids-A-LONG*, oraz 90,2% w badaniu *ASPIRE*. Z kolei, ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u nieco większego odsetka (10,7%) pacjentów otrzymujących lek Afstyla, w porównaniu z wynikami badania *Kids A-LONG*, gdzie odsetek chorych z SAEs wyniósł 7,2%. Przypadki odnotowania zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były rzadkie i występowały u pojedynczych chorych, otrzymujących oba zestawiane leki.

## 2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Afstyla i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie leczenie lekiem Afstyla (lonococog alfa) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 21/04/2021).

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

- Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Tabela 6. Warunki refundacji leku Afstyla (lonococog alfa) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego B.15 (MZ 21/04/2021).

| Nazwa i dawka leku | EAN            | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności |
|--------------------|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--------------------|
| Afstyla, 1000 IU   | 05909991326111 | 2 268,00            | 2 381,40            | 2 381,40                     | bezpłatny          |
| Afstyla, 1500 IU   | 05909991326128 | 3 402,00            | 3 572,10            | 3 572,10                     | bezpłatny          |
| Afstyla, 2000 IU   | 05909991326135 | 4 536,00            | 4 762,80            | 4 762,80                     | bezpłatny          |
| Afstyla, 250 IU    | 05909991326098 | 567,00              | 595,35              | 595,35                       | bezpłatny          |

| Nazwa i dawka leku | EAN            | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności |
|--------------------|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--------------------|
| Afstyla, 2500 IU   | 05909991326142 | 5 670,00            | 5 953,50            | 5 953,50                     | bezpłatny          |
| Afstyla, 3000 IU   | 05909991326159 | 6 804,00            | 7 144,20            | 7 144,20                     | bezpłatny          |
| Afstyla, 500 IU    | 05909991326104 | 1 134,00            | 1 190,70            | 1 190,70                     | bezpłatny          |

Podsumowując cena hurtowa brutto za opakowanie jednostkowe produktu Afstyla wynosi:

- 595,35 zł za opakowanie Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 1 190,70 zł za opakowanie Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 2 381,40 zł za opakowanie Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 3 572,10 zł za opakowanie Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 4 762,80 zł za opakowanie Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 5 953,50 zł za opakowanie Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 7 144,20 zł za opakowanie Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## Instrument dzielenia ryzyka





## Podsumowanie warunków refundacji

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyla w leczeniu hemofilii A podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyla w terapii dzieci chorych na hemofilię A.

|   |            |
|---|------------|
| Cena zbytu netto za IU                  | [REDAKTED] |
| Cena hurtowa brutto                     | 2,38 zł/IU |
| Kategoria dostępności refundacyjnej     | [REDAKTED] |
| Poziom odpłatności                      | bezpłatny  |
| Grupa limitowa                          | [REDAKTED] |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [REDAKTED] |

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

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

## 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

### 3.1 Metodyka

#### 3.1.1 Cel

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

#### 3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

#### 3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 17 maja 2021 roku, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazach informacji medycznej *Pubmed*.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lonoctocogu alfa Pubmed.

| Nr                                 | Zapytania (kwerendy)   | Wyniki  |
|------------------------------------|--|---------|
| #1                                 | "economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation" | 930 244 |
| #2                                 | "lonoctocog alfa" OR „rVIII-SingleChain"   | 21      |
| #3                                 | #1 AND #2  | 2       |
| Data przeszukania: 17 maj 2021 rok |  |         |

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 2 publikacje, która została poddana analizie.

### 3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII);
- Interwencja: lonoctocog alfa;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

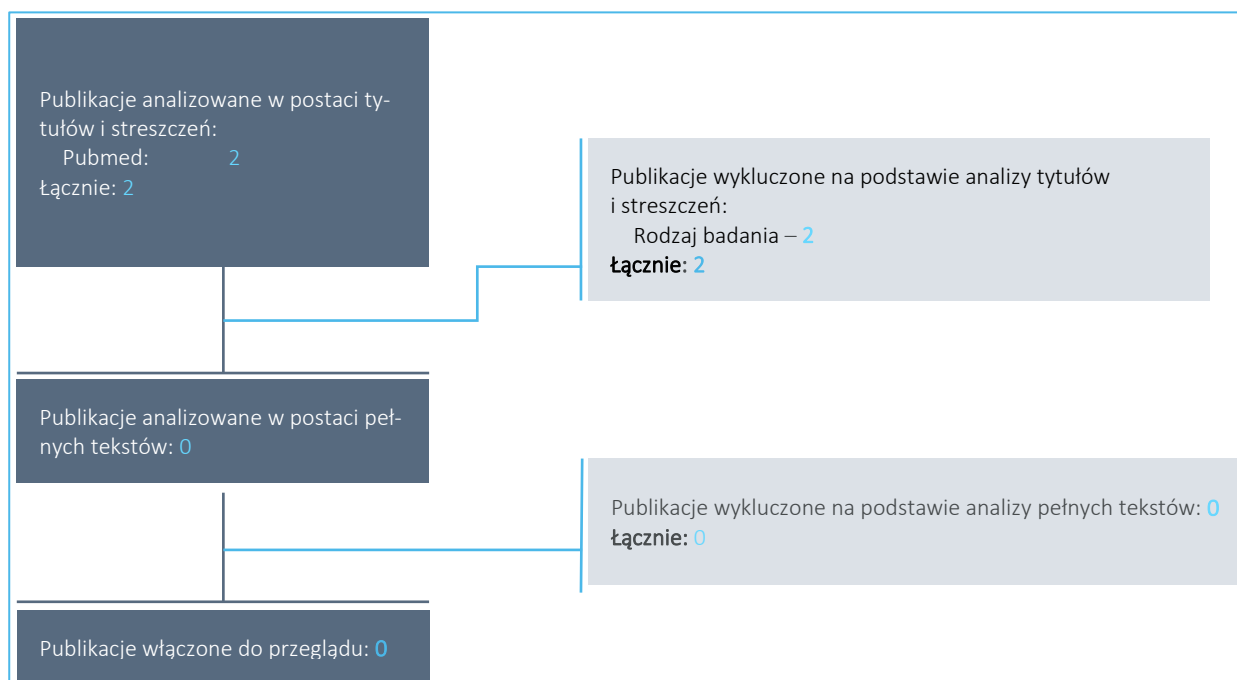
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

## 3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 2 publikację. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lonoctocogu alfa.



Żadna z publikacji zidentyfikowanych w wyniku przeprowadzonego w dniu 15 maja 2021 roku wyszukiwania nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu badań ekonomicznych.

### 3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania lonoctocogu alfa w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką postać hemofilii typu A.

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

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;



- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

W niemieckiej analizie *IQWiG 2017* zamieszczono porównanie rocznych kosztów terapii lonoctocogiem alfa z rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu: turoctocogiem alfa oraz efmo-roctocogiem alfa.

Tabela 9. Roczne koszty leczenia lonoctocogiem alfa w porównaniu z turoctocogiem alfa oraz efmo-roctocogiem alfa w ramach ubezpieczenia zdrowotnego w Niemczech w populacji chorych na hemofilię A (*IQWiG 2017*).

| rFVIII EHL                | Podgrupa                 | Roczne koszty terapii na pacjenta |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Lonoctocog alfa           | Poniżej 6 roku życia     | 67 449,20–151 760,70 €            |
|                           | Od 6 lat do 12 lat       | 134 898,40–354 108,30 €           |
|                           | Od 12 lat do 18 lat      | 168 623,00–657 629,70 €           |
|                           | Dorośli (powyżej 18 lat) | 236 072,20–859 977,30 €           |
| Oszacowanie wnioskodawcy: |                          |                                   |
| Turoctocog alfa           | Poniżej 6 roku życia     | 77 040,60–180 749,10 €            |
|                           | Od 6 lat do 12 lat       | 154 081,20–361 498,20 €           |
|                           | Od 12 lat do 18 lat      | 192 601,50–587 434,58 €           |
|                           | Dorośli (powyżej 18 lat) | 269 642,10–768 183,68 €           |
| Oszacowanie IQWiG:        |                          |                                   |
| Efmo-roctocog alfa        | Poniżej 6 roku życia     | 154 081,20 €                      |
|                           | Od 6 lat do 12 lat       | 308 162,40 €                      |
|                           | Od 12 lat do 18 lat      | 500 763,90 €                      |
|                           | Dorośli (powyżej 18 lat) | 654 845,10 €                      |
| Efmo-roctocog alfa        | Poniżej 6 roku życia     | 58 637,25–195 993,00 €            |
|                           | Od 6 lat do 12 lat       | 117 274,50–440 984,25 €           |
|                           | Od 12 lat do 18 lat      | 205 230,38–832 970,25 €           |
|                           | Dorośli (powyżej 18 lat) | 263 867,63–1 077 961,50 €         |

Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.

## 4 Metodyka analizy minimalizacji kosztów

### 4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

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

Niniejszą analizę oparto na analizie problemu decyzyjnego (wybór komparatorów) oraz analizy klinicznej (dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa). W ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie kosztów terapii z zastosowaniem leku Afstyla (lonoctocog alfa) z lekiem Elocta (efmorococog alfa).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona *de novo* w oparciu o wnioski z wcześniej przygotowanych analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej. Zadbano by model ekonomiczny był edytowalny pod względem danych wejściowych.

### 4.2 Technika analityczna

W związku z ograniczoną jakością dowodów naukowych i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lonoctocogu alfa z komparatorem (efmorococog alfa) w zakresie skuteczności klinicznej dla wszystkich grup wiekowych populacji docelowej (brak badań randomizowanych mających na celu bezpośrednie porównanie lonoctocogu alfa z komparatorem) do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*).

Wykazano wysoką skuteczność kliniczną lonoctocogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień u dzieci, nastolatków i dorosłych chorych na ciężką postać hemofilii A (aktywność FVIII < 1% normy). Lek charakteryzuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa, z niskim ryzykiem pojawienia się inhibitorów. W większości przypadków lek Afstyla charakteryzował się podobną skutecznością i bezpieczeństwem, oraz profilem farmakokinetycznym co lek Elocta – obserwowano nieco dłuższe działanie leku Elocta, ale ogólne zużycie leku Afstyla było niższe, zarówno w przypadku zastosowania profilaktycznego, jak również zastosowania doraźnego. Wobec powyższego na podstawie dostępnych danych w analizie założono, że produkt Afstyla jest nie gorszy niż lek Elocta (efmorococog alfa). Biorąc pod uwagę profil skuteczności i bezpieczeń-

stwa lonococogu alfa oraz efmoococogu alfa – przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania porównywanych interwencji są sobie równe. Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

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

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

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

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

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

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

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*).

### 4.3 Perspektywa analizy

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

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

### 4.4 Horyzont czasowy

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

### 4.5 Dyskontowanie

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

## 5 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

### 5.1 Charakterystyka populacji docelowej

W niniejszej analizie nie szacowano wyników zdrowotnych, w związku z czym nie było konieczne uwzględnienie wielu elementów charakterystyki populacji docelowej (np. płeć, wzrost, czas jaki upłynął od zdiagnozowania hemofilii A, występowanie chorób współtowarzyszących). Jedynymi elementami charakterystyki

populacji znajdującym zastosowanie w niniejszej analizie był średni wiek chorych oraz masa ciała, służące wyznaczeniu dawki onoctocogu alfa oraz emorococogu alfa.

## Populacja dzieci

W celu oszacowania średniej masy ciała dzieci chorych na hemofilię w pierwszej kolejności wyznaczono średni wiek pacjentów, a następnie korzystając z danych GUS dopasowano masę ciała odpowiadającą danemu wiekowi. Dane NFZ z lat 2011-2015 dotyczące wieku pacjentów stosujących rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego zidentyfikowano w analizie weryfikacyjnej dla simococogu alfa (AWA Nuwiq 2015). Dane te ekstrapolowano na kolejne lata z wykorzystaniem regresji liniowej.

Tabela 10. Średni wiek pacjentów stosujących rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego (dane NFZ z AWA Nuwiq 2015 oraz prognoza własna).

| 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015* | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1,50 | 2,83 | 3,50 | 4,00 | 3,75  | 4,82 | 5,38 | 5,95 | 6,52 | 7,09 | 7,65 | 8,22 | 8,79 |

\* dane z I kwartału 2015 roku.

Informacje dotyczące średnich mas ciała osób w poszczególnych grupach wiekowych zaczerpnięto z danych GUS (GUS 2016). Założono, że masa ciała chorych na hemofilię nie odbiega od masy ciała w populacji ogólnej.

Tabela 11. Średnia masa ciała w populacji ogólnej i w populacji chłopców w wieku 0-14 lat w Polsce (GUS 2016).

| Wiek [lata] | Masa ciała [kg]  |         |
|-------------|------------------|---------|
|             | Populacja ogółem | Chłopcy |
| 0           | 7,3              | 7,4     |
| 1           | 11,6             | 11,7    |
| 2           | 13,9             | 14,4    |
| 3           | 16,6             | 16,9    |
| 4           | 18,7             | 19,2    |
| 5           | 21,2             | 21,3    |
| 6           | 24,5             | 25,4    |
| 7           | 27,0             | 27,6    |
| 8           | 30,2             | 30,5    |
| 9           | 33,9             | 35,1    |
| 10          | 37,6             | 37,3    |
| 11          | 41,3             | 42,0    |

| Wiek [lata] | Masa ciała [kg]  |         |
|-------------|------------------|---------|
|             | Populacja ogółem | Chłopcy |
| 12          | 45,9             | 47,8    |
| 13          | 51,7             | 53,5    |
| 14          | 54,9             | 56,8    |

W kolejnym kroku oszacowano średnią masę ciała dla średniego wieku, w jakim będą pacjenci w latach 2021-2022 (zgodnie z horyzontem analizy przyjętym w ramach analizy wpływu na budżet płatnika), przyjmując np. dla wieku 7,65 lat sumę 65% masy ciała odpowiedniej dla 8-latków oraz 35% masy ciała odpowiedniej dla 7-latków. Dla wieku 8,22 lat wykonano analogiczne oszacowania. W ostatnim kroku oszacowano średnią masę ciała dzieci -w analizie podstawowej przyjęto masę ciała w z populacji chłopców. Założono, że średnia masa ciała dzieci leczonych w programie lekowym B.15 nie będzie różnić się od masy ciała dzieci chorych na hemofilię A kwalifikujących się do leczenia lekiem Afstyla w ramach NPLH.

Tabela 12. Prognozowana średnia masa ciała chorych na hemofilię A leczonych w programie lekowym w latach 2019-2023.

| Rok                | Średni wiek chorych | Średnia masa ciała [kg] |               |
|--------------------|---------------------|-------------------------|---------------|
|                    |                     | Populacja ogółem        | Chłopcy       |
| 2021               | 7,65                | 29,1kg                  | 29,5kg        |
| 2022               | 8,22                | 31,0kg                  | 31,5kg        |
| Średnia masa ciała |                     | 30,0kg                  | <b>30,5kg</b> |

W analizie podstawowej przyjęto, że średnia masa ciała dzieci chorych na hemofilię A wynosi **30,5 kg**.

## Populacja dorosłych

W celu ustalenia średniej masy ciała dorosłych chorych na hemofilię A wykonano szybki przegląd charakterystyk pacjentów z badań klinicznych oraz z badań klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej oceniających stosowanie lonoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w ramach profilaktyki krwawień. W poniższej tabeli przedstawiono zidentyfikowane dane dotyczące masy ciała chorych włączanych do badań klinicznych.

Tabela 13. Masa ciała dorosłych chorych na hemofilię A.

| Źródło        | Interwencja | Liczebność (N) | Średni wiek (mediana wieku) | Średnia masa ciała (mediana masy ciała) |
|---------------|-------------|----------------|-----------------------------|---|
| Olivieri 2020 | Afstyla     | 40             | 29,9 lat                    | 75,6 kg                                 |
|               | Elocta      | 47             | 32 lat                      | 59,5                                    |

| Źródło        | Interwencja                        | Liczebność (N) | Średni wiek (mediana wieku) | Średnia masa ciała (mediana masy ciała) |
|---------------|------------------------------------|----------------|-----------------------------|---|
| Simpson 2020  | Afstyla + Elocta                   | 87             | 31,03 lat <sup>^</sup>      | 72,6kg <sup>^</sup>                     |
|               | Afstyla                            | 40             | 28,70 lat                   | 60,3kg                                  |
|               | Elocta                             | 40             | 30,8 lat                    | 72,3kg                                  |
|               | Afstyla + Elocta                   | 80             | 29,75 lat <sup>^</sup>      | 66,3kg <sup>^</sup>                     |
| Mahlangu 2016 | Afstyla                            | 174            | 29,50 lat                   | (74,6kg)                                |
|               | Afstyla (leczenie profilaktyczne)  | 146            | (28,0 lat)                  | (74,0kg)                                |
| Mahlangu 2014 | Elocta                             | 165            | (30,0 lat)                  | (71,6kg)                                |
|               | Elocta (indywidualna profilaktyka) | 118            | (29,0 lat)                  | (71,7kg)                                |
|               | Elocta (profilaktyka cotygodniowa) | 24             | (31,5 lat)                  | (75,9kg)                                |

<sup>^</sup> średnia ważona, oszacowanie własne.

Założono, że charakterystyka pacjentów włączonych do badań klinicznych przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej będzie najbardziej odpowiadać charakterystyce pacjentów chorych na hemofilię A w Polsce. W związku z czym w analizie podstawowej przyjęto średnią masę ciała dla dorosłych chorych na ciężką hemofilię A równą **66,30 kg** z badania *Simpson 2020*. Średnie wiek chorych w tym badaniu wynosił 29,75 lat, a 88% pacjentów miało ciężką postać hemofilii A.

## 5.2 Zużycie leków w przeliczeniu na masę ciała

### 5.2.1 Zużycie lonoctocogu alfa

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

### Charakterystyka produktu leczniczego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Afstyla*, w przypadku profilaktyki u dzieci (0 do < 12 lat) zalecany schemat dawkowania początkowego wynosi od 30 do 50 IU /kg podawany 2 do 3 razy w tygodniu. U młodzieży w wieku powyżej 12 lat, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych, czyli od 20 do 50 IU /kg podawanego 2 do 3 razy w tygodniu.

Tabela 14. Roczne zużycie lonoctocogu alfa wg ChPL Afstyla.

| Dawka na podanie [IU/kg]                | Częstość podań na rok |   | Roczne zużycie [IU /kg/ rok] |
|---|-----------------------|---|------------------------------|
| <b>Dzieci (0 do &lt;12 lat)</b>         |                       |   |                              |
| Średnia                                 | 42,5                  | 2,5 razy w tygodniu* tj. 130 podań na rok | 5 525,0                      |
| Minimalna                               | 30,0                  | 2 razy w tygodniu; tj. 104 podań na rok   | 3 120,0                      |
| Maksymalna                              | 50,0                  | 3 razy w tygodniu; tj. 156 podań na rok   | 7 800,0                      |
| <b>Młodzież (&gt; 12 lat) i dorośli</b> |                       |   |                              |
| Średnia                                 | 35,0                  | 2,5 razy w tygodniu* tj. 130 podań na rok | 4 550,0                      |
| Minimalna                               | 20,0                  | 2 razy w tygodniu; tj. 104 podań na rok   | 2 080,0                      |
| Maksymalna                              | 50,0                  | 3 razy w tygodniu; tj. 156 podań na rok   | 7 800,0                      |

\* średnia z podań 2 razy w tygodniu i 3 razy w tygodniu.

Średnie roczne zużycie lonoctocogu alfa oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w ChPL Afstyla u dzieci wyniosło 5 525 IU/kg/rok, natomiast u młodzieży i dorosłych 4 550,0 IU/kg/rok.

### Program lekowy (MZ 21/04/2021)

W programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” w profilaktyce dawkowanie czynnika VIII rekombinowanego lub czynnika VIII rekombinowanego o przedłużonym działaniu dla dzieci do ukończenia 2. roku życia wynosi 100-700 IU/kg na 28 dni (4 tygodnie), natomiast dla dzieci w wieku powyżej 2. roku życia – 140-700 IU/kg na 28 dni (MZ 21/04/2021).

Tabela 15. Roczne zużycie lonoctocogu alfa wg aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 21/04/2021).

| Dawka na podanie [IU/kg]           | Częstość podań na rok |                              | Roczne zużycie [IU /kg/ rok] |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Dzieci do 2 roku życia</b>      |                       |                              |                              |
| Średnia                            | 400,0                 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 5 200,0                      |
| Minimalna                          | 100,0                 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 1 300,0                      |
| Maksymalna                         | 700,0                 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 9 100,0                      |
| <b>Dzieci powyżej 2 roku życia</b> |                       |                              |                              |
| Średnia                            | 420,0                 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 5 460,0                      |
| Minimalna                          | 140,0                 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 1 820,0                      |
| Maksymalna                         | 700,0                 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 9 100,0                      |



Średnie roczne zużycie czynnika VIII rekombinowanego lub czynnika VIII rekombinowanego o przedłużonym działaniu oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w treści aktualnie obowiązującego programu leczenia B.15 oszacowano na 5 200-5 460 IU/kg/rok.

## Badania kliniczne

---

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono dwie publikacje mające na celu ocenę skuteczności lonoctocogu alfa, które zawierały dane dotyczące zużycia: *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*. W obydwu badaniach populację docelową stanowili chorzy na ciężką postać hemofilii typu A (*severe HA*, aktywność FVIII <1% normy), jedno badanie prowadzone było w populacji wyłącznie dzieci – *Stasyshyn 2017*, a drugie włączało dorosłych i młodzież w wieku od 12 do 65 roku życia – *Mahlangu 2016*. W badaniach uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni produktami zawierającymi VIII czynnik krzepnięcia (PTPs, z ang. *previously treated patients*), rekombinowanymi (rFVIII) lub osoczopochodnymi (pdFVIII). W ramach oceniającej terapii u chorych stosowano leczenie profilaktyczne lub doraźne (ang. *on demand*), a w *Mahlangu 2016* dodatkowo leczenie okołozabiegowe. W badaniach uczestniczyło ogółem 258 chorych na HA, w tym 98 dzieci – 84 w badaniu *Stasyshyn 2017* i 14 w *Mahlangu 2016*. W badaniu *Stasyshyn 2017* mediana wieku włączonych dzieci wyniosła 7 lat (zakres: 1-11). W próbie *Mahlangu 2016*, włączającej dzieci i dorosłych, mediana wieku populacji ogólnej wyniosła 29,5 lat (zakres: 12-64) – mediana wieku chorych przydzielonych do leczenia doraźnego wyniosła 39,0 lat (zakres: 23-64), natomiast do leczenia profilaktycznego – 28,0 lat (zakres: 12-58). Leczenie doraźne otrzymywali tylko dorośli pacjenci (N = 27), a profilaktykę otrzymywało 14 (9,6%) nastolatków i 132 (90,4%) dorosłych.

Interwencję w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016* stanowił lonoctocog alfa (produkt Afstyla), podawany we wlewie dożylnym. Chorzy otrzymywali lek w ramach profilaktyki krwawień oraz leczenia doraźnego (ang. *on demand*). Ponadto w badaniu *Mahlangu 2016* chorzy poddawani zabiegom chirurgicznym otrzymywali lonoctocog alfa jako podanie okołoperacyjne. Dawkowanie ustalane było przez lekarzy na podstawie stosowanego przed włączeniem do badania schematu leczenia, danych farmakokinetycznych, stanu klinicznego pacjenta oraz rodzaju wykonywanego zabiegu chirurgicznego w grupie leczonej okołoperacyjnie. W grupie chorych przydzielonych do profilaktycznego schematu leczenia lek podawano co drugi dzień lub 2-3 razy w tygodniu w dawce 15-50 IU/kg oraz 20-40 IU/kg, odpowiednio w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*. Lek podawany był samodzielnie przez pacjenta lub przez lekarza. W razie konieczności dawka oraz częstość podania leku mogły ulec modyfikacji, jednak zamiana (*switching*) schematu leczenia (profilaktycznego lub doraźnego) była niedozwolona w czasie trwania badania.

Tabela 16. Opis interwencji ocenianej w badaniach oceniających lonoctocog alfa (produkt Afstyla); badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

| <i>Stasyshyn 2017</i>  | <i>Mahlangu 2016</i>   |
|--|--|
| <b>Schemat leczenia profilaktycznego: lonoctocog alfa (produkt Afstyla)</b>  |  |
| <p><u>Chorzy przydzieleni do leczenia profilaktycznego</u> przyjmowali lonoctocog alfa zgodnie z zaleceniami lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w dawce od 15 do 50 IU/kg co drugi dzień <b>albo</b> 2 lub 3 dni w tygodniu <b>lub</b> na podstawie wcześniejszego schematu leczenia <b>lub</b> dostępnych danych farmakokinetycznych (FK).</li> <li>dawkowanie w leczeniu krwawień zgodnie z wytycznymi <i>World Federation of Hemophilia</i> (WFH)</li> </ul> | <p><u>Chorzy przydzieleni do leczenia profilaktycznego</u> przyjmowali lonoctocog alfa zgodnie z zaleceniami lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w dawce od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień <b>albo</b> od 20 do 50 IU/kg 2-3 × tydz. <b>lub</b> inne dawkowanie ustalone na podstawie wcześniejszego schematu leczenia</li> </ul> <p><u>Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie okołoperacyjne: schemat dawkowania zindywidualizowany na podstawie rodzaju zabiegu chirurgicznego i statusu klinicznego pacjenta</li> <li>dawki dostosowane do podania przed, w czasie i po zabiegu chirurgicznym tak, by uzyskać i utrzymać aktywność czynnika VIII rekomendowaną przez wytyczne WFH</li> </ul> |
| <b>Schemat leczenia doraźnego: lonoctocog alfa (produkt Afstyla)</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>zgodnie z wytycznymi WFH</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>zgodnie z wytycznymi WFH</li> </ul>   |

W próbie *Stasyshyn 2017*, spośród 81 chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne, 43 (53%) zostało przypisanych do schematu dawkowania 2 razy w tygodniu, 25 (31%) do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, a 3 (3,7%) do podawania leku co drugi dzień. Jeden pacjent przydzielony do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu został wykluczony z analizy skuteczności ze względu na obecne niskie miano inhibitora, którego nie zaraportowano poprawnie w czasie skryningu.

W próbie *Mahlangu 2016*, 79 z 146 (54%) chorych leczonych profilaktycznie zostało przypisanych do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, 47 (32%) 2 razy w tygodniu, 9 (6%) co drugi dzień oraz 11 (8%) do innego schematu. Mediana pojedynczej dawki u pacjenta leczonego w schemacie 3 razy w tygodniu wyniosła 30 IU/kg a w schemacie 2 razy w tygodniu: 35 IU/kg.

Tabela 17. Ocena zużycia leku; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

| Parametr   | <i>Stasyshyn 2017, N=81</i>                                      | <i>Mahlangu 2016, N=146</i>   |
|--|--|---|
| Roczne zużycie leku/osobę (wszystkie schematy leczenia profilaktycznego) | Mediana: 4 109 IU/kg/rok<br>średnia: 4 312 (SD: 1 491) IU/kg/rok | Mediana: 4 283 IU/kg/rok<br>średnia: 4 494 (SD: 1 778,17) IU/kg/rok |
| Liczba pacjentów [N]   | N=25 (31%)<br>32 (zakres: 19-50)<br>39,5%                        | N=79 (54%)<br>30 (IQR: 26; 38)<br>BD                                |
| Mediana pojedynczej dawki w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]             | N=43 (53%)<br>35,5 (zakres: 20-50)<br>41,7%                      | N=47 (32%)<br>35 (IQR: 30; 41)<br>BD                                |
| % chorych z ≥1 dostosowanie dawki  | 2xtydz   | 2xtydz  |

Zarówno roczne zużycie leku na pacjenta jak i wartość pojedynczej dawki na kilogram masy ciała były bardzo zbliżone w populacji dzieci (*Stasyshyn 2017*) i populacji mieszanej dzieci i dorosłych (*Mahlangu 2016*). Mediana rocznego zużycia leku na osobę wyniosła 4 109 IU/kg/rok w badaniu *Stasyshyn 2017* i 4 283 IU/kg/rok – w badaniu *Mahlangu 2016*.

## Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

---

W wyniku szybkiego niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu zidentyfikowano 2 badania prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w których raportowano zużycie czynnika VIII rekombinowanego o przedłużonym działaniu (produkty lecznicze Afstyła i Elocta/Eloctate): *Olivieri 2019*, *Simpson 2020*.

Autorzy badania *Olivieri 2019* przeprowadzili retrospektywny przegląd kart chorych leczonych w okresie od sierpnia do listopada 2018 roku w 21 ośrodkach leczenia hemofilii w Niemczech. Do badania włączano chorych na hemofilię A, którzy otrzymywali co najmniej przez 8 tygodni leczenie profilaktycznie jednym z pięciu powszechnie stosowanych czynników VIII rekombinowanych – w badaniu przedstawiono oddzielne wyniki w podgrupach chorych otrzymujących produkty lecznicze Afstyła i Elocta. Do badania włączano zarówno dzieci (<12 roku życia), młodzież (≥ 12 roku życia) jak i dorosłych z hemofilią A w różnym stopniu ciężkości (hemofilia ciężka została zdefiniowana jako aktywność FVIII <1% normy).

Natomiast na potrzeby badania *Simpson 2020* przeprowadzono retrospektywną analizę kart pacjentów chorych na hemofilię z 11 szpitali w Stanach Zjednoczonych. Łącznie zakwalifikowano 120 pacjentów chorych na hemofilię A, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne przez co najmniej 8 tygodni jednym z trzech leków (Afstyła, Eloctate (w Stanach Zjednoczonych nazwa handlowa leku Elocta) lub Adynovate), Dane były zbierane od maja do lipca 2018 roku oraz do trzech lat wstecz w przypadku chorych otrzymujących rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (Afstyła). Nie zastosowano kryteriów włączenia ograniczających populację docelową ze względu na wiek chorych czy stopień ciężkości (hemofilia ciężka została zdefiniowana jako aktywność FVIII <1% normy).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę chorych włączonych do badań *Olivieri 2019* oraz *Simpson 2020* otrzymujących leczenie profilaktyczne lekiem Afstyła.

Tabela 18. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej *Olivieri 2019* i *Simpson 2020*: charakterystyka chorych otrzymujących lek Afstyła.

| Parametr                                   | <i>Olivieri 2019</i> | <i>Simpson 2020</i> |
|--|----------------------|---------------------|
| Liczba pacjentów ogółem                    | 40                   | 40                  |
| Średni wiek (SD)                           | 29,9 lat (12,4 lat)  | 28,7 lat (16,1 lat) |
| Liczba pacjentów w wieku $\geq 12$ lat (%) | 39 (97,5%)           | 35 (87,5%)          |
| Liczba pacjentów w wieku $< 12$ lat (%)    | 1 (2,5%)             | 5 (12,5%)           |
| Średnia masa ciała (SD)                    | 75,6 kg (13,2 kg)    | 60,3 kg (18,0 kg)   |
| Średni czas obserwacji (zakres)            | 47 tyg. (8-78)       | 43 tyg. (16-97)     |
| Liczba pacjentów z ciężką hemofilią        | 12 (30%)             | 35 (87,5%)          |

W obydwu badanych większość chorych stanowili pacjenci w wieku powyżej 12 lat - średni wiek chorych wynosił od 28,7 lat do 29,9 lat. Natomiast znaczącą różnicę stanowił udział chorych z ciężką hemofilią - w niemieckim badaniu stanowili oni 36,7% (32/87), natomiast w próbie ze Stanów Zjednoczonych aż 85% (68/80) wszystkich chorych otrzymujących Afstyłę lub Eloctę/Eloctate.

W poniższej tabeli podsumowano dane dotyczące zużycia leku Afstyła w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Tabela 19. Zużycie leków Afstyła w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Olivieri 2019*, *Simpson 2020*).

|  | <i>Olivieri 2019</i> | <i>Simpson 2020</i>           |
|--|----------------------|-------------------------------|
| <b>Pacjenci z hemofilią A</b>                                  |                      |                               |
| Liczba chorych   | 40                   | 40                            |
| Udział chorych otrzymujących schemat dawkowania (%)            | Q2D                  | 5,0%                          |
|  | 3 dawki/tydz.        | 12,5%                         |
|  | Q3D                  | 0%                            |
|  | 2 dawki/tydz.        | 77,5%                         |
|  | 1 dawka/tydz.        | 5,0%                          |
|  | Inna                 | Bd.                           |
| Średnie tygodniowe zużycie (SD)                                | 59,2 IU/kg/tydz.     | 91,1 (32,8) IU/kg/tydz.       |
| Średnie zużycie roczne*  | 3 078,4 IU/kg/rok    | 4 737,2 IU/kg/rok             |
| Mediana tygodniowego zużycia (zakres)                          | 61,5 IU/kg/tydz.     | 91,9 (16,9-163,9) IU/kg/tydz. |
| Mediana zużycia rocznego*                                      | 3 198, IU/kg/rok     | 4 778,8 IU/kg/rok             |
| <b>Pacjenci z hemofilią A w wieku <math>\geq 12</math> lat</b> |                      |                               |
| Liczba chorych   | Bd.                  | 35                            |
| Średnie tygodniowe zużycie (SD)                                | Bd.                  | 88,5 IU/kg/tydz.              |
| Średnie zużycie roczne*  | Bd.                  | 4 602,0 IU/kg/rok             |

|  | <i>Oliveri 2019</i> | <i>Simpson 2020</i> |
|--|---------------------|---------------------|
| Mediana tygodniowego zużycia                       | Bd.                 | 87,7 IU/kg/tydz.    |
| Mediana zużycia rocznego*                          | Bd.                 | 4 560,4 IU/kg/rok   |
| Pacjenci z hemofilią A w wieku < 12 lat            |                     |                     |
| Liczba chorych                                     | Bd.                 | 5                   |
| Średnie tygodniowe zużycie                         | Bd.                 | 108,9 IU/kg/tydz.   |
| Średnie zużycie roczne*                            | Bd.                 | 5 662,8 IU/kg/rok   |
| Mediana tygodniowego zużycia                       | Bd.                 | 100,0 IU/kg/tydz.   |
| Mediana zużycia rocznego*                          | Bd.                 | 5 200,0 IU/kg/rok   |
| Pacjenci z ciężką hemofilią A                      |                     |                     |
| Liczba chorych                                     | 12                  | 35                  |
| Średnie tygodniowe zużycie                         | 83,2 IU/kg/tydz.    | 90,1 IU/kg/tydz.    |
| Średnie tygodniowe zużycie (waga: liczba chorych)^ | 88,3 IU/kg/tydz.    |                     |
| Średnie zużycie roczne*                            | 4 326,4 IU/kg/rok   | 4 685,2 IU/kg/rok   |
| Średnie zużycie roczne (waga: liczba chorych)*^    | 4 593,6 IU/kg/tydz. |                     |
| Mediana tygodniowego zużycia                       | 81,7 IU/kg/tydz.    | Bd.                 |
| Mediana zużycia rocznego*                          | 4 248,4 IU/kg/rok   | Bd.                 |

Q2D: co drugi dzień

Q3D: co trzeci dzień

Q4D co czwarty dzień

Q5D co piąty dzień

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

^ średnia ważona liczebnością podgrup

Zużycie leku Afstyla z badań *Oliveri 2019* i *Simpson 2020* jest dość zróżnicowane. W populacji chorych na hemofilię A z badania *Oliveri 2019* średnie tygodniowe zużycie leku Afstyla wynosiło 59,2 IU/kg/tydz., natomiast w badaniu *Simpson 2020* wyniosło odpowiednio 91,1 (32,8) IU/kg/tydz. Prawdopodobnie wyższe zużycie w badaniu *Simpson 2020* związane jest ze zdecydowanie większym udziałem chorych z ciężką postacią choroby (85% vs 36,7%). Wniosek ten zdaje się potwierdzać analiza zużycia leków wyłącznie w podgrupach chorych z ciężką hemofilią A. Wśród pacjentów z ciężką hemofilią A zużycie w obydwu badaniach jest zbliżone – odpowiednio w badaniu *Oliveri 2019* i *Simpson 2020* średnie zużycie leku Afstyla wynosiło 83,2 IU/kg/tydz. oraz 90,1 IU/kg/tydz.

## Zużycie przyjęte w analizie podstawowej

Spośród zaprezentowanych źródeł danych dotyczących zużycia lonoctocogu alfa w analizie podstawowej wykorzystano dane przedstawione w badaniach klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Olivieri 2019* i *Simpson 2020*. W analizie podstawowej zużycie lonoctocogu alfa oszacowano jako średnią ważoną (waga: liczebność populacji) średnich tygodniowego zużycia w podgrupie chorych na ciężką hemofilię A.

Tabela 20. Analiza podstawowa – zużycie leku Afstyła w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Olivieri 2019*, *Simpson 2020*)

|   | <i>Olivieri 2019</i>     | <i>Simpson 2020</i> |
|---|--------------------------|---------------------|
| Pacjenci z ciężką hemofilią A                     |                          |                     |
| Liczba chorych                                    | 12                       | 35                  |
| Średnie tygodniowe zużycie                        | 83,2 IU/kg/tydz.         | 90,1 IU/kg/tydz.    |
| Średnie tygodniowe zużycie (waga: liczba chorych) | <b>88,3 IU/kg/tydz.</b>  |                     |
| Średnie zużycie roczne*                           | 4 326,4 IU/kg/rok        | 4 685,2 IU/kg/rok   |
| Średnie zużycie roczne (waga: liczba chorych)*    | <b>4 593,6 IU/kg/rok</b> |                     |

\* oszacowanie własne (zakładając, że rok ma 52 tygodnie), średnia ważona (waga: liczba chorych)

Roczne zużycie lonoctocogu alfa w populacji chorych na ciężką hemofilię A wynosi 4 593,6 IU/kg/rok.

Pewnym ograniczeniem przyjęcia zużycia lonoctocogu alfa z badań rzeczywistej praktyki klinicznej jest brak danych o zużyciu leku w podziale na grupy wiekowe dzieci i dorosłych - należy jednak zauważyć, że zużycie lonoctocogu alfa w przeliczeniu na masę ciała z badań klinicznych w obydwu grupach wiekowych jest bardzo zbliżone (dzieci: 4 312 IU / kg/rok (*Stasyshyn 2017*); dorośli: 4 494,0 IU / kg/rok (*Mahlangu 2016*)). Poza tym dane z badań z praktyki „*real-life*” najpewniej odwzorowują warunki zbliżone do codziennej praktyki klinicznej, przykładowo lekarze często w swojej praktyce mają do czynienia z niejednorodną grupą pacjentów, która może odbiegać od ściśle określonej kryteriami włączenia i wykluczenia populacji z badań klinicznych. Badania *Olivieri 2019* oraz *Simpson 2020* są również jedynymi źródłami danych które bezpośrednio porównują leki Afstyła i Elocta, co jest dodatkową zaletą tych danych.

Ze względu na dość szerokie zakresy dawkowania z pozostałych źródeł alternatywne zużycie lonoctocogu alfa testowano w ramach analizy wrażliwości.

## 5.2.2 Zużycie efmoroctocogu alfa

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

### Charakterystyka produktu leczniczego

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

Tabela 21. Dawkowanie efmoroctocogu alfa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *ChPL Elocta*.

| Substancja czynna | Dawkowanie w profilaktyce krwawień u dzieci chorych na hemofilią A  | Źródło             |
|-------------------|---|--------------------|
| efmoroctocog alfa | <p>W przypadku profilaktyki długotrwałej zalecana dawka to <b>50 IU/kg mc. co 3-5 dni</b>. Dawkę można dostosowywać w oparciu o reakcję pacjenta, w zakresie <b>25 do 65 IU/kg mc.</b> W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być podawanie częściej lub w większych dawkach.</p> <p>U dzieci w wieku poniżej 12 lat może być wymagane częstsze podawanie lub większe dawki. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych</p> | <i>ChPL Elocta</i> |

Na podstawie dawkowanie komparatorów z charakterystyka produktów leczniczych przedstawionego w powyższej tabeli oszacowano roczne zużycia leków w profilaktyce krwawień u chorych z ciężką hemofilią A.

Tabela 22. Roczne zużycie efmoroctocogu alfa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *ChPL Elocta*.

| Substancja czynna (źródło)               | Dawka na podanie [IU/kg] | Częstość podań na rok                            | Roczne zużycie [IU /kg/ rok] |
|--|--------------------------|--|------------------------------|
| efmoroctocog alfa ( <i>ChPL Elocta</i> ) | Średnia                  | 50,0 co 4 dni <sup>#</sup> tj. 91,0 podań na rok | 4 550,0                      |
|  | Minimalna                | 25,0 co 3 dni tj. 72,8 podań na rok              | 1 820,0                      |
|  | Maksymalna               | 65,0 co 3 dni tj. 121,3 podań na rok             | 7 886,7                      |

<sup>#</sup> zgodnie z *ChPL Elocta* dawkowanie co 3-5 dni, oszacowanie własne, średnio co 4 dni.

Na podstawie analizy dawkowania z charakterystyki produktu leczniczego dla substancji czynnej efmoroctocog alfa oszacowano, że średnie roczne zużycie w przypadku profilaktyki krwawień u pacjenta chorego na hemofilią A wynosi średnio 4 550 IU/kg. Dużo większe różnice w rocznym zużyciu rFVIII oszacowano biorąc pod uwagę skrajne zakresy dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych,

wówczas roczne zużycie rFVIII wynosiło od zaledwie 1 820,0 IU/kg do nawet 7 886,7 IU/kg na pacjenta na rok.

### Program lekowy (MZ 21/04/2021)

Zgodnie z treścią załączników B.15 z MZ 21/04/2021 w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII oraz czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu podawany jest:

- dzieci do ukończenia 2. roku życia – 100-700 IU/kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);
- dzieci powyżej 2. roku życia – 140-700 IU/kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).

Tabela 23. Roczne zużycie efmoctocogu w ramach profilaktyki wg aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 21/04/2021).

| Dawka na podanie [IU/kg]    |       | Częstość podań na rok        | Roczne zużycie [IU /kg/ rok] |
|-----------------------------|-------|------------------------------|------------------------------|
| Dzieci do 2 roku życia      |       |                              |                              |
| Średnia                     | 400,0 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 5 200,0                      |
| Minimalna                   | 100,0 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 1 300,0                      |
| Maksymalna                  | 700,0 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 9 100,0                      |
| Dzieci powyżej 2 roku życia |       |                              |                              |
| Średnia                     | 420,0 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 5 460,0                      |
| Minimalna                   | 140,0 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 1 820,0                      |
| Maksymalna                  | 700,0 | Dawka na 28 dni (4 tygodnie) | 9 100,0                      |

Średnie roczne zużycie czynnika VIII rekombinowanego lub czynnika VIII rekombinowanego o przedłużonym działaniu oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w treści aktualnie obowiązującego programu leczenia B.15 oszacowano na 5 200-5 460 IU/kg/rok.

### Badania kliniczne

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



- w populacji pediatrycznej: badania *Kids A-LONG* opisane w publikacji *Young 2015* oraz badanie *ASPIRE* opisane w publikacji *Nolan 2016* oraz *Nolan 2020* (produkt leczniczy Elocta (efmoroctocog alfa)).
- w populacji pacjentów w wieku powyżej 12 lat: badania *A-LONG* opisanego w publikacjach *Shapiro 2014* oraz *Mahlangu 2014* oraz badanie *ASPIRE* opisane w publikacji *Nolan 2016* oraz *Nolan 2020*

Do analizowanych badań włączano chorych z hemofilią A, wymagano, aby choroba występowała w stopniu ciężkim, co oznaczało aktywność FVIII <1% normy. Do badania *Kids A-LONG* włączano chłopców w wieku < 12 lat, do badania *A-LONG* chorych w wieku powyżej 12 lat. Do badania *ASPIRO* włączano chorych, którzy ukończyli próbę *A-LONG* lub *Kids A-LONG*.

We badaniach opisujących rFVIIIc wymagano, aby chorzy byli wcześniej leczeni (PTPs [z ang. *previously treated patients*]; często stosowano kryterium  $\geq 50$  EDs na jakikolwiek produkt FVIII).

Tabela 24. Kryteria selekcji chorych w badaniach zawierających dane dotyczące zużycia rFVIIIc w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilią A.

| Badanie                                   | Kryteria włączenia  |  |   |  | Kryteria wykluczenia   |  |
|---|---|--|---|--|--|--|
|   | jednostka chorobowa   | wiek   | wcześniejsze leczenie   | inne   | jednostka chorobowa  | inne   |
| <b>produkt Elocta (efmoroctocog alfa)</b> |   |  |   |  |  |  |
| <i>Kids A-LONG</i>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chłopcy (masa ciała <math>\geq 13</math> kg) z ciężką HA (aktywność FVIII <math>\leq 1\%</math> na podstawie badań laboratoryjnych lub udokumentowany genotyp wywołujący to schorzenie)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;12 lat</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 50</math> EDs na dowolny rFVIII lub pdFVIII zawierający krioprecypitat (produkty krwiopochodne, w tym świeżo mrożone osocze, nie były brane pod uwagę)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak mierzalnej aktywności inhibitora w badaniu przesiewowym</li> <li>• zdolność do ukończenia szkolenia w zakresie korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne zaburzenie krzepnięcia niż HA</li> <li>• reakcja anafilaktyczna związana z podawaniem FVIII lub Ig IV</li> <li>• aktywna choroba nerek i wątroby (ocena badacza i dokumentacja medyczna)</li> <li>• klinicznie istotna, współwystępująca choroba, która w ocenie badacza dyskwalifikowałaby pacjenta z udziału w badaniu</li> <li>• w przyp. osób HIV-dodatnich liczby płytek krwi <math>\leq 100\,000/\mu\text{l}</math>, liczby komórek CD4 <math>&lt; 200/\mu\text{l}</math></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stwierdzenie inhibitora FVIII</li> <li>• systemowe leczenie chemioterapią i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyj. steroidów w leczeniu astmy lub w leczeniu ostrych epizodów alergicznych i rutynowych szczepień</li> <li>• uczestnictwo w innym badaniu klinicznym z analizowanym lekiem w okresie poprzednich 30 dni</li> <li>• operacja w okresie 30 dni przed skryningiem (ocena mogła zostać przełożona)</li> </ul> |

| Badanie | Kryteria włączenia  |   |  |   | Kryteria wykluczenia          |                    |
|---------|---|---|--|---|-------------------------------|--------------------|
|         | jednostka chorobowa   | wiek  | wcześniejsze leczenie  | inne  | jednostka chorobowa           | inne               |
|         |   |   |  |   | oraz wiremii<br>≥400 kopii/ml |                    |
| A-LONG  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chłopcy i mężczyźni z ciężką HA (aktywność FVIII &lt;1% na podstawie badań laboratoryjnych lub udokumentowany genotyp wywołujący to schorzenie)</li> </ul> | • ≥ 12 lat  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci wcześniejszego leczenia (łącznie 9 170 EDs, z udziałem 67,7% chorych z ≥50 EDs na dowolny rFVIII(Fc))</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy kwalifikujących się do leczenia profilaktycznego lub z ≥ epizodami krwawień w ciągu ostatnich 1 miesiący przed włączeniem do badania</li> </ul> | • nie zdefiniowano            | • nie zdefiniowano |
| ASPIRE  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy, którzy ukończyli próbę A-LONG lub Kids A-LONG</li> </ul>   | • PTPs, spełniający kryteria A-LONG i Kids A-LONG |  |   |                               |                    |

W poniższej tabeli przedstawiono wyjściową charakterystykę kliniczną i demograficzną w badaniach zawierających dane dotyczące zużycia rFVIII w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię A.

Tabela 25. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach zawierających dane dotyczące zużycia rFVIII w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię A – dane dla komparatorów leku Afstyła.

| Badanie                                   | wiek [lata]                 | masa ciała [kg]                   | rasa, n (%)   | wcześniejsze leczenie n (%)   | aktywność FVIII (%) |
|---|-----------------------------|-----------------------------------|---|---|---------------------|
| <b>produkt Elocta (efmoroctocog alfa)</b> |                             |                                   |   |   |                     |
| Kids A-LONG<br>(N=71)                     | mediana 5,0 (zakres: 1-11)  | mediana 21,30 (zakres: 13,0-59,6) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• biała: 48 (67,6%)</li> <li>• czarna: 9 (12,7%)</li> <li>• azjatycka: 5 (7,0%)</li> <li>• inna: 9 (12,7%)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• doraźnie (<i>episodic</i>): 8 (11,3%)</li> <li>• profilaktyka: 63 (88,7%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1×tydz.: 3 (4,8%)</li> <li>- 2×tydz.: 13 (20,6%)</li> <li>- 3×tydz.: 31 (49,2%)</li> </ul> </li> <li>EOD: 16 (25,4%)</li> </ul> | ≤1%: 71<br>(100%)   |
| A-LONG<br>(n=165)                         | mediana 30,0 (zakres 24-43) | mediana 71,6 (zakres 62,0-82,8)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• biała: 107 (64,8%)</li> <li>• czarna: 10 (6,1%)</li> <li>• azjatycka: 43 (26,1%)</li> <li>• inna: 5 (3%)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• doraźnie (<i>episodic</i>): 78 (47,3%)</li> <li>• profilaktyka: 87 (52,7%)</li> </ul>  | <1%: 165<br>(100%)  |
| ASPIRE<br><br><6 lat<br>(N=30)            | mediana 4,5 (zakres: 2-6)   | BD                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• biała: 20 (66,7%)</li> <li>• czarna: 4 (13,3%)</li> <li>• azjatycka: 3 (10,0%)</li> <li>• inna: 3 (10,0%)</li> </ul> | BD  | ≤1%: 30<br>(100%)   |
| ASPIRE<br><br>6 do <12 lat<br>(N=31)      | mediana 9,0 (zakres: 6-12)  | BD                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• biała: 22 (71,0%)</li> <li>• czarna: 4 (12,9%)</li> <li>• azjatycka: 1 (3,2%)</li> </ul>                             | BD  | ≤1%: 31<br>(100%)   |

| Badanie          | wiek [lata]                 | masa ciała [kg] | rasa, n (%)   | wcześniejsze leczenie n (%) | aktywność FVIII (%) |
|------------------|-----------------------------|-----------------|---|-----------------------------|---------------------|
|                  |                             |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inna: 4 (12,9%)</li> </ul>   |                             |                     |
| ≥ 12 lat (N-150) | Mediana 31,0 (zakres 13-66) | BD              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biała: 98 (65,3%)</li> <li>▪ czarna: 8 (5,3%)</li> <li>▪ azjatycka: 39 (26,8%)</li> <li>▪ inna: 5 (3,3)</li> </ul> | BD                          | ≤1%: 150 (100%)     |

W badaniu *Kids A-LONG* produkt Elocta podawano chorym jako profilaktykę w dawce 25-50 IU/kg 2×tydz. albo w dawce 25-65 IU/kg co 3-5 dni lub 2×tydz. bądź w dawce 65 IU/kg co tydzień. W razie konieczności schemat terapii mógł być modyfikowany maksymalnie do dawki 80 IU/kg z częstością podania co 2 dni. W próbie *A-LONG* były 3 ramienia, chorzy mogli otrzymywać (1) zindywidualizowaną profilaktykę (podanie 2 razy w tygodniu, 25 IU/kg w 1 dniu i 50 IU/kg w 4 dniu w pierwszym tygodniu, a następnie 25-65 IU/kg co 3-5 dni), (2) profilaktykę tygodniową (65 IU/kg na tydzień) oraz (3) podanie na żądanie (dawka 10-50 IU/kg w zależności od stopnia nasilenia krwawienia). Dodatkowo w próbie *ASPIRE* u chorych, którzy nie osiągnęli optymalnych wyników leczenia podczas profilaktyki indywidualnej lub co tydzień, wdrażano profilaktykę zmodyfikowaną. W analizowanych badaniach nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat leczenia związanego z oceną farmakokinetyki oraz terapii doraźnej – jedynie w badaniu *Kids A-LONG* podano, że podczas analizy farmakokinetycznej stosowano dawkę 50 IU/kg.

Tabela 26. Roczne zużycie efmoctocogu alfa na podstawie badań klinicznych *Kids A-LONG*, *A-LONG*, *ASPIRE*.

| Parametr   | Wartość parametru  |
|--|--|
| <b>A-LONG - rFVIII Fc</b>  |  |
| Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym indywidualnym [IU/kg]     | Mediana: 4 050,8 IU/kg/rok <sup>^</sup><br>Średnia: 4 440,8 IU/kg/rok <sup>^</sup> |
| Tygodniowe zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym indywidualnym [IU/kg] | Mediana: 77,9 IU/kg/tydz.<br>Średnia: 85,4 IU/kg/tydz.                             |
| Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym cotygodniowym [IU/kg]     | Mediana: 3 411,2 IU/kg/rok <sup>^</sup><br>Średnia: 3 421,6 IU/kg/rok <sup>^</sup> |
| Tygodniowe zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym cotygodniowym [IU/kg] | Mediana: 65,6 IU/kg/tydz.<br>Średnia: 65,8 IU/kg/tydz.                             |
| <b>Kids A-LONG- produkt Elocta (efmoctocog alfa)</b>                           |  |
| Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]                   | mediana 4 581,72 IU/kg/rok <sup>^</sup>  |
| Tygodniowe zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]               | mediana 88,11 (IQR: 80,29; 103,1) IU/kg/tydz                                       |

| Parametr   | Wartość parametru  |
|--|--|
| <b>Wstępne wyniki ASPIRE (Nolan 2016)- produkt Elocta (efmoroctocog alfa)</b>    |  |
| Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]                     | <6 lat: mediana 5133,1 IU/kg/rok   |
|  | 6 do <12 lat: mediana 4 819,8 IU/kg/rok                                    |
|  | Średnia ważona (0<12 lat): 4 974 IU / kg/rok – oszacowanie własne          |
|  | ≥ 12 lat, profilaktyka indywidualna, mediana 4 181,3 IU/kg/rok             |
|  | ≥ 12 lat, profilaktyka cotygodniowa, mediana 3500,6 IU/kg/rok              |
|  | ≥ 12 lat, zmodyfikowana profilaktyka, mediana 3 724,6 IU/kg/rok            |
| Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]                              | <6 lat: mediana 99,9 (IQR: 88,6; 114,2) IU/kg                              |
|  | do <12 lat: mediana 91,2 (IQR: 81,0; 107,9) IU/kg                          |
|  | ≥ 12 lat, profilaktyka indywidualna, mediana 79,6 (IQR: 74,5; 97,1) IU/kg  |
|  | ≥ 12 lat, profilaktyka cotygodniowa, mediana 65,4 (IQR: 62,8; 67,4) IU/kg  |
|  | ≥ 12 lat, zmodyfikowana profilaktyka, mediana 69,5 (IQR: 64,3; 89,3) IU/kg |
| <b>Ostateczne wyniki ASPIRE (Nolan 2020)- produkt Elocta (efmoroctocog alfa)</b> |  |
| Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]                     | <6 lat: mediana 5 298,8 IU/kg/rok  |
|  | 6 do <12 lat: mediana 4 934,8 IU/kg/rok                                    |
|  | Średnia ważona (0<12 lat): 5 113,7 IU / kg/rok – oszacowanie własne        |
|  | ≥ 12 lat, profilaktyka indywidualna, mediana rzeczywistej p IU/kg/rok      |
|  | ≥ 12 lat, profilaktyka cotygodniowa, mediana 3 416,4 IU/kg/rok             |
|  | ≥ 12 lat, zmodyfikowana profilaktyka, mediana 3 671,2 IU/kg/rok            |
| Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]                              | <6 lat: mediana 101,9 (IQR: 88,7; 118,7) IU/kg                             |
|  | do <12 lat: mediana 94,9 (IQR: 81,7; 109,1) IU/kg                          |
|  | ≥ 12 lat, profilaktyka indywidualna, mediana 79,5 (IQR: 73,7; 100,9) IU/kg |
|  | ≥ 12 lat, profilaktyka cotygodniowa, mediana 65,7 (IQR: 61,9; 67,2) IU/kg  |
|  | ≥ 12 lat, zmodyfikowana profilaktyka, mediana 70,6 (IQR: 62,3; 90,4) IU/kg |

^ przeliczone na rok na podstawie zużycie tygodniowego

W przypadku produktu o przedłużonym działaniu Elocta, dla którego wszystkie dane pochodziły od populacji PTPs, obliczona mediana rocznego zużycia wyniosła 4 581,72 IU/kg/rok w badaniu *Kids A-LONG*, a średnie zużycie z badania *A-LONG* wynosiło 3 421,6-4 440,8 72 IU/kg/rok w zależności od stosowanego schematu dawkowania. Na podstawie danych z badania *ASPIRE* oszacowano roczne zużycia w podgrupach wiekowych, u chorych < 6 lat mediana zużycia wyniosła 5 298,8 IU/kg/rok, a u chorych w wieku od 6 do < 12 lat – 4 934,8 IU/kg/rok, w podgrupie od 12 lat – 3 416,4-4 134,0 IU/kg/rok w zależności od przyjętego schematu dawkowania.

## Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku szybkiego niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu zidentyfikowano 2 badania prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w których raportowano zużycie czynnika VIII rekombinowanego o przedłużonym działaniu (produkty lecznicze Afstyla i Elocta/Eloctate): *Olivieri 2019*, *Simpson 2020*.

Autorzy badania *Olivieri 2019* przeprowadzili retrospektywny przegląd kart chorych leczonych w okresie od sierpnia do listopada 2018 roku w 21 ośrodkach leczenia hemofilii w Niemczech. Do badania włączano chorych na hemofilię A, którzy otrzymywali co najmniej przez 8 tygodni leczenie profilaktycznie jednym z pięciu powszechnie stosowanych czynników VIII rekombinowanych – w badaniu przedstawiono oddzielne wyniki w podgrupach chorych otrzymujących produkty lecznicze Afstyla i Elocta). Do badania włączano zarówno dzieci (12 roku życia), młodzież ( $\geq 12$  roku życia) jak i dorosłych z hemofilią A w różnym stopniu ciężkości (hemofilia ciężka została zdefiniowana jako aktywność FVIII  $<1\%$  normy).

Na potrzeby badania *Simpson 2020* przeprowadzono retrospektywną analizę kart pacjentów chorych na hemofilię z 11 szpitali w Stanach Zjednoczonych. Łącznie zakwalifikowano 120 pacjentów chorych na hemofilię A, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne przez co najmniej 8 tygodni jednym z trzech leków (Afstyla, Eloctate (w Stanach zjednoczonych nazwa handlowa leku Elocta) lub Adynovate), Dane były zbierane od maja do lipca 2018 roku oraz do trzech lat wstecz w przypadku chorych otrzymujących rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (Afstyla). Nie zastosowano kryteriów włączenia ograniczających populację docelową ze względu na wiek chorych czy stopień ciężkości (hemofilia ciężka została zdefiniowana jako aktywność FVIII  $<1\%$  normy).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę chorych włączonych do badań *Olivieri 2019* oraz *Simpson 2020* otrzymujących leczenie profilaktyczne lekiem Elocta/Eloctate (rFVIIIc).

Tabela 27. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej *Olivieri 2019* i *Simpson 2020*: charakterystyka chorych otrzymujących lek Elocta/Eloctate.

| Parametr                                   | <i>Olivieri 2019</i> | <i>Simpson 2020</i> |
|--|----------------------|---------------------|
| Liczba pacjentów ogółem                    | 47                   | 40                  |
| Średni wiek (SD)                           | 32,0 lat (15,4 lat)  | 30,8 lat (15.1 lat) |
| Liczba pacjentów w wieku $\geq 12$ lat (%) | 45 (95.7%)           | 35 (87,5%)          |
| Liczba pacjentów w wieku $< 12$ lat (%)    | 2 (4,3%)             | 5 (12,5%)           |
| Średnia masa ciała (SD)                    | 69,5 kg (16,2 kg)    | 72,3 kg (34,9 kg)   |

| Parametr                            | Olivieri 2019   | Simpson 2020    |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Średni czas obserwacji (zakres)     | 52 tyg. (52-52) | 52 tyg. (52-52) |
| Liczba pacjentów z ciężką hemofilią | 20 (42,6%)      | 33 (82,5%)      |

W obydwu badaniach większość chorych zastanowili pacjenci w wieku powyżej 12 lat - średni wiek chorych wynosił od 30,8 lat do 32,0 lat. Natomiast znaczącą różnicę stanowił udział chorych z ciężką hemofilią – w niemieckim badaniu stanowili oni 36,7% (32/87), natomiast w próbie ze Stanów Zjednoczonych aż 85% (68/80) wszystkich chorych otrzymujących Afstylę lub Eloctę/Eloctate.

W poniższej tabeli podsumowano dane dotyczące zużycia leku Elocta/Eloctate w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Tabela 28. Zużycie leku Elocta/Eloctate w rzeczywistej praktyce klinicznej (Olivieri 2019, Simpson 2020)

|   | Olivieri 2019     | Simpson 2020                   |
|---|-------------------|--------------------------------|
| Pacjenci z hemofilią A                              |                   |                                |
| Liczba chorych                                      | 47                | 40                             |
| Udział chorych otrzymujących schemat dawkowania (%) | Q2D               | 2,1%                           |
|   | 3 dawki/tydz.     | 12,8%                          |
|   | Q3D               | 8,5%                           |
|   | 2 dawki/tydz.     | 57,4%                          |
|   | 1 dawka/tydz.     | 19,1%                          |
| Inna  | Bd.               | Q4D: 12,5%<br>Q5D: 2,5%        |
| Średnie tygodniowe zużycie (SD)                     | 81,1 IU/kg/tydz.  | 103,6 (41,2) IU/kg/tydz.       |
| Średnie zużycie roczne*                             | 4 217,2 IU/kg/rok | 5 387,2 IU/kg/rok              |
| Mediana tygodniowego zużycia (zakres)               | 87,0 IU/kg/tydz.  | 108,5 (15,2-176,7) IU/kg/tydz. |
| Mediana zużycia rocznego*                           | 4 524,0 IU/kg/rok | 5 642,0 IU/kg/rok              |
| Pacjenci z hemofilią A w wieku ≥ 12 lat             |                   |                                |
| Liczba chorych                                      | Bd.               | 35                             |
| Średnie tygodniowe zużycie (SD)                     | Bd.               | 99,4 IU/kg/tydz.               |
| Średnie zużycie roczne*                             | Bd.               | 5 168,8 IU/kg/rok              |
| Mediana tygodniowego zużycia                        | Bd.               | 99,4 IU/kg/tydz.               |
| Mediana zużycia rocznego*                           | Bd.               | 5 168,8 IU/kg/rok              |
| Pacjenci z hemofilią A w wieku < 12 lat             |                   |                                |
| Liczba chorych                                      | Bd.               | 5                              |

|   | <i>Oliveri 2019</i> | <i>Simpson 2020</i> |
|---|---------------------|---------------------|
| Średnie tygodniowe zużycie                        | Bd.                 | 132,9 IU/kg/tydz.   |
| Średnie zużycie roczne*                           | Bd.                 | 6 910,8 IU/kg/rok   |
| Mediana tygodniowego zużycia                      | Bd.                 | 122,0 IU/kg/tydz.   |
| Mediana zużycia rocznego*                         | Bd.                 | 6 344,0 IU/kg/rok   |
| <b>Pacjenci z ciężką hemofilią A</b>              |                     |                     |
| Liczba chorych                                    | 20                  | 33                  |
| Średnie tygodniowe zużycie                        | 97,2 IU/kg/tydz.    | 107,8 IU/kg/tydz.   |
| Średnie tygodniowe zużycie (waga: liczba chorych) |                     | 103,8 IU/kg/tydz.   |
| Średnie zużycie roczne*                           | 5 054,4 IU/kg/rok   | 5 605,6 IU/kg/rok   |
| Średnie zużycie roczne (waga: liczba chorych)*    |                     | 5 397,6 IU/kg/rok   |
| Mediana tygodniowego zużycia                      | 88,7 IU/kg/tydz.    | Bd.                 |
| Mediana zużycia rocznego*                         | 4 612,4 IU/kg/rok   | Bd.                 |

Q2D: co drugi dzień

Q3D: co trzeci dzień

Q4D co czwarty dzień

Q5D co piąty dzień

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

Zużycie leków Elocta/ Eloctate z badań *Oliveri 2019* i *Simpson 2020* jest dość zróżnicowane. W populacji chorych na hemofilię A z badania *Oliveri 2019* średnie tygodniowe zużycie leku Elocta wynosiło 81,1 IU/kg/tydz., natomiast w badaniu *Simpson 2020* wyniosło 103,6 IU/kg/tydz. dla chorych przyjmujących lek Eloctate. Prawdopodobnie wyższe zużycie w badaniu *Simpson 2020* związane jest ze zdecydowanie większym udziałem chorych z ciężką postacią choroby (85% vs 36,7%). Wniosek ten zdaje się potwierdzać analiza zużycia leków wyłącznie w podgrupach chorych z ciężką hemofilią A. Wśród pacjentów z ciężką hemofilią A zużycie w obydwu badaniach jest zbliżone – odpowiednio w badaniu *Oliveri 2019* i *Simpson 2020* średnie zużycie Elocta/Eloctate było równe 97,2 IU/kg/tydz. oraz 107,8 IU/kg/tydz.

## Zużycie przyjęte w analizie podstawowej

Do analizy podstawowej jako źródło zużycia efmoroctocogu alfa wybrano badania kliniczne prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Oliveri 2019* i *Simpson 2020*. W analizie podstawowej zużycie efmoroctocogu alfa oszacowano jako średnią ważoną (waga: liczebność populacji) średnich tygodniowego zużycia w podgrupie chorych na ciężką hemofilię A.

Tabela 29. Analiza podstawowa - zużycie leku Elocta/Eloctate w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Olivieri 2019, Simpson 2020*)

|   | <i>Olivieri 2019</i>     | <i>Simpson 2020</i> |
|---|--------------------------|---------------------|
| Pacjenci z ciężką hemofilią A                     |                          |                     |
| Liczba chorych                                    | 20                       | 33                  |
| Średnie tygodniowe zużycie                        | 97,2 IU/kg/tydz.         | 107,8 IU/kg/tydz.   |
| Średnie tygodniowe zużycie (waga: liczba chorych) | <b>103,8 IU/kg/tydz.</b> |                     |
| Średnie zużycie roczne*                           | 5 054,4 IU/kg/rok        | 5 605,6 IU/kg/rok   |
| Średnie zużycie roczne (waga: liczba chorych)*    | <b>5 397,6 IU/kg/rok</b> |                     |

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

Roczne zużycie efmoctocogu alfa w populacji chorych na ciężką hemofilią A wynosi 5 397,6 IU/kg/rok.

Pewnym ograniczeniem przyjęcie zużycia efmoctocogu alfa z badań rzeczywistej praktyki klinicznej jest brak zużycia leku w podziale na grupy wiekowe dzieci i dorosłych. W badaniach klinicznych zużycie efmoctocogu alfa wyrażone jako liczba jednostek w przeliczeniu na kg masy ciała w podgrupie dzieci jest wyższe niż w podgrupie dorosłych np. w badaniu ASPIRE w podgrupie dzieci mediana rocznego zużycie wynosiła 4 934,8-5 298,8 IU/kg/rok, a w podgrupie dorosłych mediana rocznego zużycie wynosiła 3 416,4 -4 134,0 IU/kg/rok. W badaniach prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej na podstawie których oszacowano zużycie w wariacie podstawowym większość pacjentów stanowiły osoby w wieku powyżej 12 lat (ok. 91,2% wszystkich chorych na hemofilią A), wobec czego przyjęcie zużycia efmoctocogu alfa z tych badań jest podejściem konserwatywnym. Uzasadnione wydaje się przypuszczenie, że w przypadku większego udziału dzieci w tym badaniu zużycie efmoctocogu alfa byłoby analogicznie większe w przeliczeniu na masę ciała. Potwierdza to wyższe zużycia w populacji dzieci w porównaniu z podgrupą dorosłych odnotowane w badaniach klinicznych *A-LONG, Kids A-LONG* oraz *ASPIRE*. Poza tym dane z badań z praktyki „*real-life*” najpewniej odwzorowują warunki zbliżone do codziennej praktyki klinicznej, przykładowo lekarze często w swojej praktyce mają do czynienia z niejednorodną grupą pacjentów, która może odbiegać od ściśle określonej kryteriami włączenia i wykluczenia populacji z badań klinicznych. Badania *Olivieri 2019* oraz *Simpson 2020* są również jednymi źródłami danych które bezpośrednio porównują leki Afstyla i Elocta, co jest dodatkową zaletą tych danych.



### 5.3 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na ciężką hemofilię

A. W analizie przyjęto następujące założenia:

- analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP). Jednakże ze względu na fakt, że wszystkie zidentyfikowane w analizie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego – przedstawione oszacowania kosztów oraz wyniki analizy ekonomicznej są wspólne zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP = PPP+P);
- w analizie uwzględniono koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII:
  - Afstyla (lonoctocog alfa);
  - Elocta (efmorococog alfa);
- cena jednostkowa substancji czynnej lonoctocog alfa w wariantcie z RSS została dostarczona przez wnioskodawcę,
- cena jednostkowa substancji czynnej lonoctocog alfa w wariantcie bez RSS pochodzi z aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (MZ 21/04/2021);
- w wariantcie z RSS ceny jednostkowa substancji czynnej efmorococog alfa pochodzi z najnowszego wyniku przetargu publicznego organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy ministrze Zdrowia na zakup rekombinowanych czynników co najmniej drugiej generacji, w którym uczestniczył lek Elocta i była możliwa identyfikacja proponowanej przez producenta ceny (ZZP-198/19)
- w wariantcie bez RSS cenę jednostkową substancji czynnej efmorococog alfa ustalono poziomie cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 21/04/2021).
- w analizie uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnych. Wszystkie potencjalne pozostałe koszty związane np. z podaniem leków, monitorowaniem leczenia, leczeniem zdarzeń niepożądanych są nieróżniące, wobec czego nie wpływają na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika;
- szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym będącym załącznikiem do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika.

### 5.3.1 Koszty lonoctocogu alfa

W oszacowaniu całkowitego kosztu lonoctocogu alfa uwzględniono:

- Cenę hurtową brutto leku Afstyla (Rozdział 2.5) – w wariantcie z RSS wyniosła [REDACTED] oraz w wariantcie bez RSS równą 2,38 zł/IU;
- Zużycie leku Afstyla (Rozdział 5.2.1) – w wariantcie podstawowym w przypadku profilaktyki uwzględniono zużycie z badań klinicznych badaniach klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Olivieri 2019* i *Simpson 2020*;
- Masę ciała chorych (Rozdział 5.1) – w populacji pediatrycznej oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących wieku chorych stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014, natomiast w populacji dorosłych zaczerpnięto z badania *Simpson 2020*.

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na ciężką hemofilię A.

Tabela 30. Roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A (PPP/PPP+P).

| Populacja | Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok) | Masa ciała(kg) | Roczne zużycie (IU/pacj./rok) | Koszt jednostkowy brutto (zł/IU) |            | Koszt całkowity (zł) |            |
|-----------|----------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------------------|------------|----------------------|------------|
|           |                                  |                |                               | Bez RSS                          | Z RSS      | Bez RSS              | Z RSS      |
| Dzieci    | 4 593,6                          | 30,5           | 140 100,41                    | 2,38                             | [REDACTED] | 333 635,11           | [REDACTED] |
| Dorośli   | 4 593,6                          | 66,3           | 304 555,12                    | 2,38                             | [REDACTED] | 725 267,55           | [REDACTED] |

Z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A wynosi 333 635 zł (dzieci) i 725 268 zł (dorośli) w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] (dzieci) i [REDACTED] (dorośli) w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS.

### 5.3.2 Koszty komparatorów

W oszacowaniu całkowitego kosztu efmoroctocogu alfa uwzględniono:

- w wariantcie z RSS: cena jednostkowa równa 0,72 zł/IU pochodzi z najnowszego wyniku przetargu publicznego organizowanego przez Zakład Zamówień Publicznych przy ministrze Zdrowia na zakup rekombinowanych czynników co najmniej drugiej generacji, w którym uczestniczył lek Elocta i była możliwa identyfikacja proponowanej przez producenta ceny (*ZZP-198/19*);
- w wariantcie bez RSS cenę jednostkową substancji czynnej efmoroctocogu alfa równą 3,03 zł/IU ustalono poziomie cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (*MZ 21/04/2021*);

- Zużycie leku Elocta (Rozdział 5.2.2) – w wariantcie podstawowym w przypadku profilaktyki uwzględniono zużycie z badań klinicznych badaniach klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Olivieri 2019* i *Simpson 2020*;
- Masę ciała chorych (Rozdział 5.1) – w populacji pediatrycznej oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących wieku chorych stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014, natomiast w populacji dorosłych zaczerpnięto z badania *Simpson 2020*.

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt refundacji efmoroctocog alfa w przeliczeniu na chorego na ciężką hemofilię A.

Tabela 31. Roczny koszt refundacji efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A (PPP/PPP+P).

| Populacja | Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok) | Masa ciała(kg) | Roczne zużycie (IU/pacj./rok) | Koszt jednostkowy brutto (zł/IU) |       | Koszt całkowity (zł) |            |
|-----------|----------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------------------|-------|----------------------|------------|
|           |                                  |                |                               | Bez RSS                          | Z RSS | Bez RSS              | Z RSS      |
| Dzieci    | 5 597,6                          | 30,5           | 164 621,94.                   | 3,03                             | 0,72  | 498 442,32           | 118 527,80 |
| Dorośli   | 5 597,6                          | 66,3           | 357 860,88.                   | 3,03                             | 0,72  | 1 083 531,17         | 257 659,83 |

Z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt refundacji efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A wynosi 498 442 zł (dzieci) i 1 083 531 zł (dorośli) w wariantcie bez RSS oraz 118 528 zł (dzieci) i 257 660 zł (dorośli) w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS.

## 6 Walidacja modelu

### 6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

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

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

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.3.

## 6.2 Walidacja konwergencji

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

## 6.3 Walidacja zewnętrzna

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

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

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

## 7 Zestawienie parametrów modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej minimalizacji kosztów. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 3.1).

Tabela 32. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA.

| Parametr modelu   | Wartość w analizie podstawowej   |
|---|--|
| <b>Koszt jednostkowy brutto za IU lonoctocogu alfa</b><br>(Rozdział 2.5)  | 2,38 zł/IU   |
| <b>Propozycja RSS</b><br>(Rozdział 2.5)                                   | [REDACTED]   |
| <b>Masa ciała chorych</b><br>(Rozdział 5.1)                               | Dzieci: 30,5 kg<br>Dorośli: 66,3 kg<br>Prognozowana masa ciała chorych – w populacji pediatrycznej oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących wieku chorych stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014, natomiast w populacji dorosłych zaczerpnięto z badania <i>Simpson 2020</i> |
| <b>Zużycie leku Afstyla (lonoctocog alfa)</b><br>(Rozdział 5.2.1)         | Lonoctocog alfa: <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: 4 593,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> <li>populacja dorosłych: 4 593,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> </ul> (Rozdział 5.2)  |
| <b>Zużycie leku Elocta (efmorococog alfa)</b><br>(Rozdział 5.2.2)         | Efmorococog alfa: <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci 5 397,6 IU/kg/rok ((<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> <li>populacja dorosłych: 5 397,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> </ul> (Rozdział 5.2)   |
| <b>Koszt leku Elocta (efmorococog alfa) (PPP/PPP+P)</b><br>(Rozdział 5.3) | Bez RSS: 3,03 zł/IU<br>Z RSS: 0,72 zł/IU   |
| <b>Horizont czasowy</b><br>(Rozdział 4.4)                                 | 1 rok  |
| <b>Dyskontowanie</b><br>(Rozdział 4.5)                                    | Brak dyskontowania   |
| <b>Perspektywa analizy</b><br>(Rozdział 4.3)                              | W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  |

## 8 Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono dla porównania lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa:

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

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

### 8.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

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

Tabela 33. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym (PPP/PPP+P, z RSS, bez RSS).

| Kategoria kosztów                                     | Roczna koszty terapii (zł/pacj./rok) |                   |
|---|--------------------------------------|-------------------|
|   | lonoctocog alfa                      | efmoroctocog alfa |
| <b>Populacja dzieci chorych na ciężką hemofilię A</b> |                                      |                   |
| Łącznie   | Bez RSS                              | 333 635,11        |
|   | z RSS                                | 118 527,80        |

| Kategoria kosztów  | Roczna koszty terapii (zł/pacj./rok) |                   |              |
|--|--------------------------------------|-------------------|--------------|
|  | lonoctocog alfa                      | efmoroctocog alfa |              |
| <b>Populacja dorosłych chorych na ciężką hemofilię A</b> |                                      |                   |              |
| <b>Łącznie</b>   | Bez RSS                              | 725 267,55        | 1 083 531,17 |
|  | z RSS                                | ██████████        | 257 659,83   |

## 8.2 Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej

### 8.2.1 Populacja: dzieci chore na ciężką hemofilię A

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

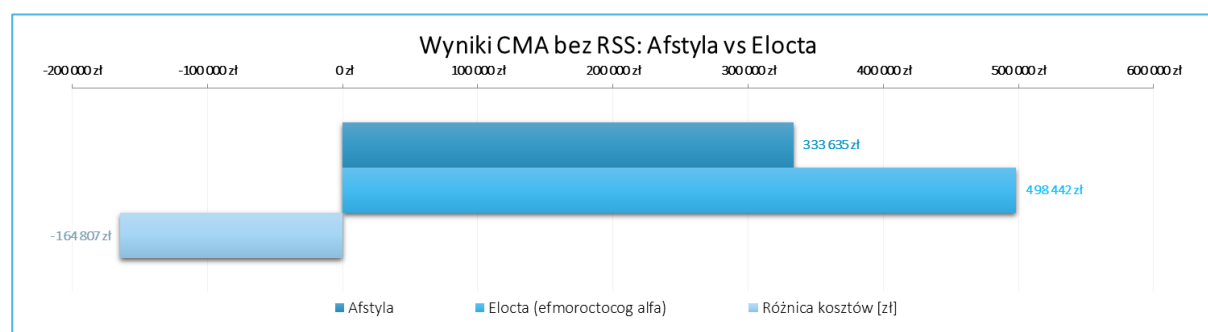
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek Elocta w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia efmorococogu alfa lonococogiem alfa.

Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonococog alfa vs efmorococog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS).

| Strategia leczenia       | Koszty [zł] | Różnica kosztów [zł] | Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU] |
|--------------------------|-------------|----------------------|---|
| Afstyla (lonococog alfa) | 333 635     | -164 807             | 3,13                                    |
| efmorococog alfa         | 498 442     |                      |   |

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

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



Zastąpienie terapii efmoctocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku oszczędności w wysokości 164 807 zł/pacjenta w wariaciec nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoctocog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS).

| Produkt leczniczy   | Cena zbytu netto [zł/opak.] |
|---|-----------------------------|
| Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;  | 782,50                      |
| Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;  | 1 565,00                    |
| Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | 3 130,00                    |
| Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | 4 695,00                    |
| Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | 6 260,00                    |
| Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | 7 825,00                    |
| Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, | 9 390,00                    |

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi 3,13 zł/IU – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii Elocta w wariaciec analizy bez RSS.

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

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek Elocta w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia efmoctocogu alfa lonoctocogiem alfa.

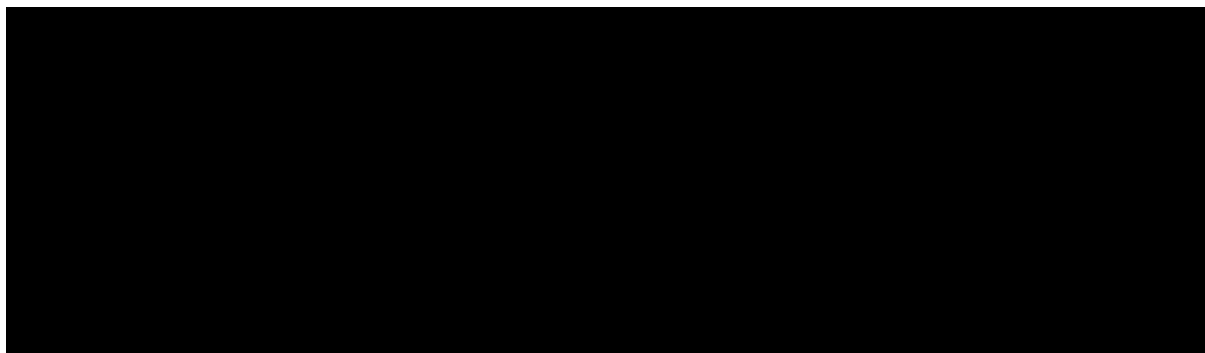
Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoctocog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, z RSS).

| Strategia leczenia        | Koszty [zł] | Różnica kosztów [zł] | Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU] |
|---------------------------|-------------|----------------------|---|
| Afstyla (lonoctocog alfa) | █           | █                    | █                                       |
| efmoctocog alfa           | 118 528     |                      |   |

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.



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



Zastąpienie terapii efmoroctocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku [redacted] w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).

| Produkt leczniczy   | Cena zbytu netto [zł/opak.] |
|---|-----------------------------|
| Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań;  | [redacted]                  |
| Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań;  | [redacted]                  |
| Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań; | [redacted]                  |
| Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań; | [redacted]                  |
| Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań; | [redacted]                  |
| Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań; | [redacted]                  |
| Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, | [redacted]                  |

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi [redacted] – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii Elocta w wariantcie analizy z RSS.

## 8.2.2 Populacja: dorośli chorzy na ciężką hemofilię A

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

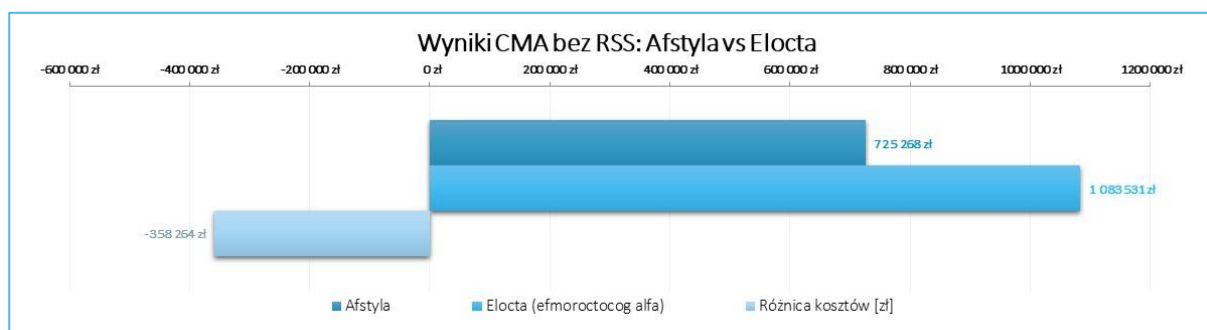
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek Elocta w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia efmoroctocogu alfa lonoctocogiem alfa.

Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS).

| Strategia leczenia        | Koszty [zł] | Różnica kosztów [zł] | Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU] |
|---------------------------|-------------|----------------------|---|
| Afstyla (lonoctocog alfa) | 725 268     | -358 264             | 3,13                                    |
| efmoroctocog alfa         | 1 083 531   |                      |   |

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

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



Zastąpienie terapii efmoroctocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku oszczędności w wysokości 358 264 zł/pacjenta w wariancie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS).

| Produkt leczniczy  | Cena zbytu netto [zł/opak.] |
|--|-----------------------------|
| Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | 782,50                      |

| Produkt leczniczy   | Cena zbytu netto [zł/opak.] |
|---|-----------------------------|
| Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;  | 1 565,00                    |
| Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | 3 130,00                    |
| Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | 4 695,00                    |
| Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | 6 260,00                    |
| Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | 7 825,00                    |
| Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, | 9 390,00                    |

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi 3,13 zł/IU – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii Elocta w wariacie analizie bez RSS.

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

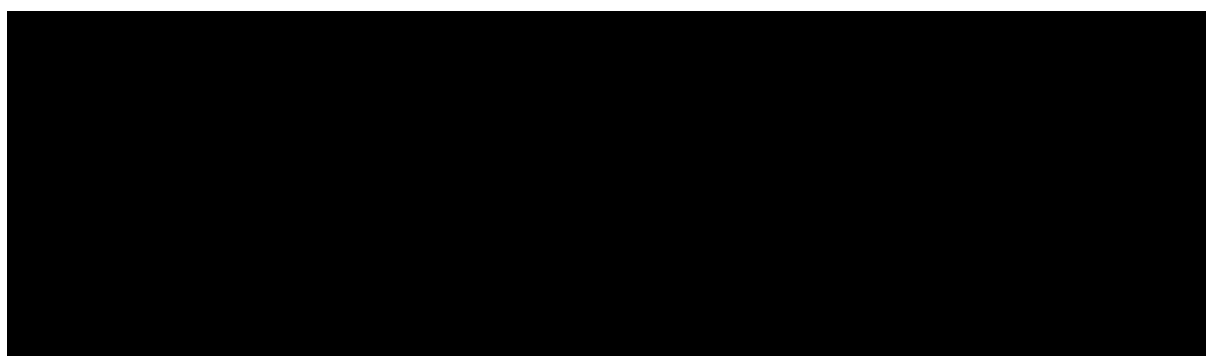
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek Elocta w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia efmoctocogu alfa lonoctocogiem alfa.

Tabela 40. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoctocog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, z RSS).

| Strategia leczenia        | Koszty [zł] | Różnica kosztów [zł] | Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU] |
|---------------------------|-------------|----------------------|---|
| Afstyla (lonoctocog alfa) | ██████████  | ██████████           | ██████████                              |
| efmoctocog alfa           | 257 660     |                      |   |

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

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



Zastąpienie terapii efmoctocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku [redacted] w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoctocog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, z RSS).

| Produkt leczniczy   | Cena zbytu netto [zł/opak.] |
|---|-----------------------------|
| Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;  | [redacted]                  |
| Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;  | [redacted]                  |
| Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | [redacted]                  |
| Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | [redacted]                  |
| Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | [redacted]                  |
| Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; | [redacted]                  |
| Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, | [redacted]                  |

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi [redacted] – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii Elocta w wariancie analizy z RSS.

### 8.3 Analiza wrażliwości

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

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

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

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

### 8.3.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Tabela 42. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.

| Zmienna modelu               | Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW   |   |
|------------------------------|---|---|
|                              | Założenia analizy podstawowej   | Założenia analizy wrażliwości   |
| Zużycie leków w profilaktyce | <p>Zużycie leków zostało zaczerpnięte z badań klinicznych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, ponieważ badania typu „real-life” najpewniej odwzorowują warunki zbliżone do codziennej praktyki klinicznej oraz są to jedyne źródła danych które bezpośrednio porównują zużycie leków Afstyla i Elocta.</p> <p>Lonocotocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: 4 593,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> <li>populacja dorosłych: 4 593,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> </ul> <p>Efmoroctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci 5 397,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> <li>populacja dorosłych: 5 397,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);<br/>(Rozdział 5.2)</li> </ul> | <p>Zużycie leków oszacowane w oparciu o pozostałe zidentyfikowane źródła danych: badanie prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, badania kliniczne, charakterystyki produktów leczniczych oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego z <i>MZ 21/04/2021</i>.</p> <p>(1) Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA</p> <p>Lonocotocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: 5 662,8 IU/kg/rok (<i>Simpson 2020</i>: podgrupa: hemofilia A wiek &lt; 12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: 4 602,0 IU/kg/rok (<i>Simpson 2020</i>: podgrupa: hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)</li> </ul> <p>Efmoroctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci 6 910,8 IU/kg/rok (<i>Simpson 2020</i>: podgrupa: hemofilia A wiek &lt; 12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: 5 168,8 IU/kg/rok (<i>Simpson 2020</i>: podgrupa: hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)</li> </ul> <p>Wariant I</p> <p>(2) Zużycie leków z badań klinicznych (<i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-LONG, A-LONG</i>)</p> <p>Lonocotocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: średnia 4 312 IU/kg/rok (<i>Stasyshyn 2017</i>, ciężka hemofilia A wiek &lt; 12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: średnia 4 494 IU/kg/rok (<i>Mahlangu 2016</i>, ciężka hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)</li> </ul> <p>Efmoroctocog alfa:</p> |

| Zmienna modelu | Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW |   |
|----------------|---|---|
|                | Założenia analizy podstawowej                 | Założenia analizy wrażliwości   |
|                |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: mediana: 4 581,7 IU/kg/rok (<i>Kids A-LONG</i>, ciężka hemofilia A wiek &lt; 12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: średnia: 4 440,8 IU/kg/rok (<i>A-LONG</i>, ciężka hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)</li> </ul>  |
|                |   | <p style="text-align: center;">Wariant II</p> <p>(3) Zużycie leków z badań klinicznych (<i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE</i>)</p> <p>Lonococog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: Mediana: 4 109,0 IU/kg/rok (<i>Stasyshyn 2017</i>, ciężka hemofilia A wiek &lt; 12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: średnia Mediana: 4 283,0 IU/kg/rok (<i>Mahlangu 2016</i>, ciężka hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)</li> </ul> <p>Efmorococog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: mediana: 5 113,7 IU / kg/rok (wyniki ostateczne <i>ASPIRE</i>, ciężka hemofilia A. średnia ważona 0&lt;12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: mediana: 4 134,0 IU/kg/rok (wyniki ostateczne <i>ASPIRE</i>, ciężka hemofilia A, ≥ 12 lat, profilaktyka indywidualna)</li> </ul> |
|                |   | <p style="text-align: center;">Wariant III</p> <p>(4) Zużycie leków obliczone na podstawie średniego dawkowania w charakterystykach produktów leczniczych:</p> <p>Lonococog alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci 5 525,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Afstyla</i>: dzieci (0 do &lt;12 lat))</li> <li>populacja dorosłych: 4 550,0 IU/kg/rok (<i>ChPL Afstyla</i>: młodzież (&gt; 12 lat) i dorośli)</li> </ul> <p>Efmorococog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci 4 550,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Elocta</i>)</li> <li>populacja dorosłych 4 550,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Elocta</i>)</li> </ul>  |
|                |   | <p style="text-align: center;">Wariant IV</p> <p>(5) Zużycie leków obliczone na podstawie dawkowania dla dzieci powyżej 2 roku życia z programu lekowego B.15 (<i>MZ 21/04/2021</i>)</p> <p>Lonococog alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: 5 460,0 IU/kg/rok</li> <li>populacja dorosłych: 5 460,0 IU/kg/rok</li> </ul> <p>Efmorococog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: 5 460,0 IU/kg/rok</li> <li>populacja dorosłych: 5 460,0 IU/kg/rok</li> </ul>   |
|                |   | <p style="text-align: center;">Wariant V</p> <p style="text-align: center;">(<i>Rozdział 5.2</i>)</p>   |

| Zmienna modelu               | Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW   |   |
|------------------------------|---|---|
|                              | Założenia analizy podstawowej   | Założenia analizy wrażliwości   |
| Masa ciała dorosłych chorych | <p>Przyjęto średnią masę ciała dla dorosłych chorych na ciężką hemofilię A równą 66,30 kg z badania <i>Simpson 2020</i>. Średnie wiek chorych w tym badaniu wynosił 29,75 lat, a 88% pacjentów miało ciężką postać hemofilii A.</p> <p>(Rozdział 5.1)</p> | <p>W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną i maksymalną masę ciała dorosłych chorych z badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Minimalna masa ciała: 60,3 kg (<i>Simpson 2020</i>)<br/>Wariant VI</li> <li>▪ Maksymalna masa ciała: 75,9 kg (<i>Mahlangu 2014</i>)<br/>Wariant VII</li> </ul> <p>(Rozdział 13.3.3)</p> |

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

#### Analiza podstawowa

- I. Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA;
- II. Zużycie leków z badań klinicznych (*Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-LONG, A-LONG*);
- III. Zużycie leków z badań klinicznych (*Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE*);
- IV. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych;
- V. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15;
- VI. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych;
- VII. Minimalna masa ciała dorosłych chorych.

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

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

## Wyniki analizy wrażliwości bez RSS

Tabela 43. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów bez RSS (PPP/ PPP+P).

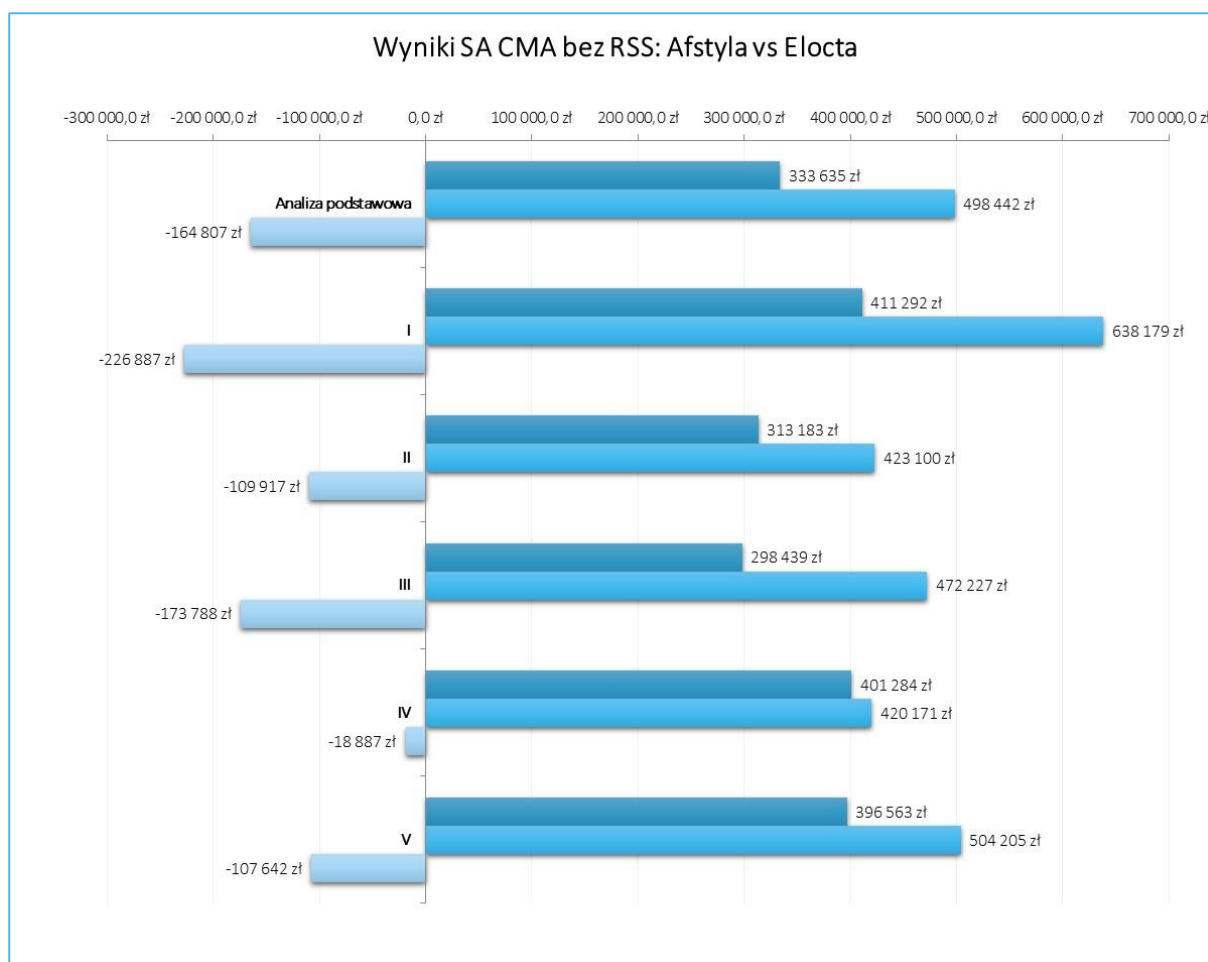
| Wariant analizy wrażliwości  | Terapia                   | Koszt terapii [zł] | Różnica kosztów [zł] | Afstyla: cena netto progowa [zł/IU] |
|--|---------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------------|
| <b>Dzieci chore na ciężką hemofilię A</b>  |                           |                    |                      |                                     |
| Analiza podstawowa   | Afstyla (lonococogu alfa) | 333 635            | -                    |                                     |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 498 442            | -164 807             | 3,13                                |
| I. Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA | Afstyla (lonococogu alfa) | 411 292            | -                    |                                     |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 638 179            | -226 887             | 3,25                                |
| II. Zużycie leków z badań klinicznych ( <i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-LONG, A-LONG</i> );         | Afstyla (lonococogu alfa) | 313 183            | -                    |                                     |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 423 100            | -109 917             | 2,83                                |
| III. Zużycie leków z badań klinicznych ( <i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE</i> )                      | Afstyla (lonococogu alfa) | 298 439            | -                    |                                     |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 472 227            | -173 788             | 2,19                                |
| IV. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych                                     | Afstyla (lonococogu alfa) | 401 284            | -                    |                                     |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 420 171            | -18 887              | 2,67                                |
| V. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15   | Afstyla (lonococogu alfa) | 396 563            | -                    |                                     |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 504 205            | -107 642             | 2,67                                |
| <b>Dorośli chorzy na ciężką hemofilię A</b>  |                           |                    |                      |                                     |
| Analiza podstawowa   | Afstyla (lonococogu alfa) | 725 268            | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 1 083 531          | -358 264             | 3,13                                |
| I. Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA | Afstyla (lonococogu alfa) | 726 595            | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 1 037 601          | -311 006             | 2,99                                |
| II. Zużycie leków z badań klinicznych ( <i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-LONG, A-LONG</i> );         | Afstyla (lonococogu alfa) | 709 543            | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 891 460            | -181 917             | 2,63                                |
| III. Zużycie leków z badań klinicznych ( <i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE</i> )                      | Afstyla (lonococogu alfa) | 676 229            | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 829 872            | -153 643             | 2,67                                |
| IV. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych                                     | Afstyla (lonococogu alfa) | 718 385            | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococog alfa) | 913 381            | -194 996             | 2,67                                |



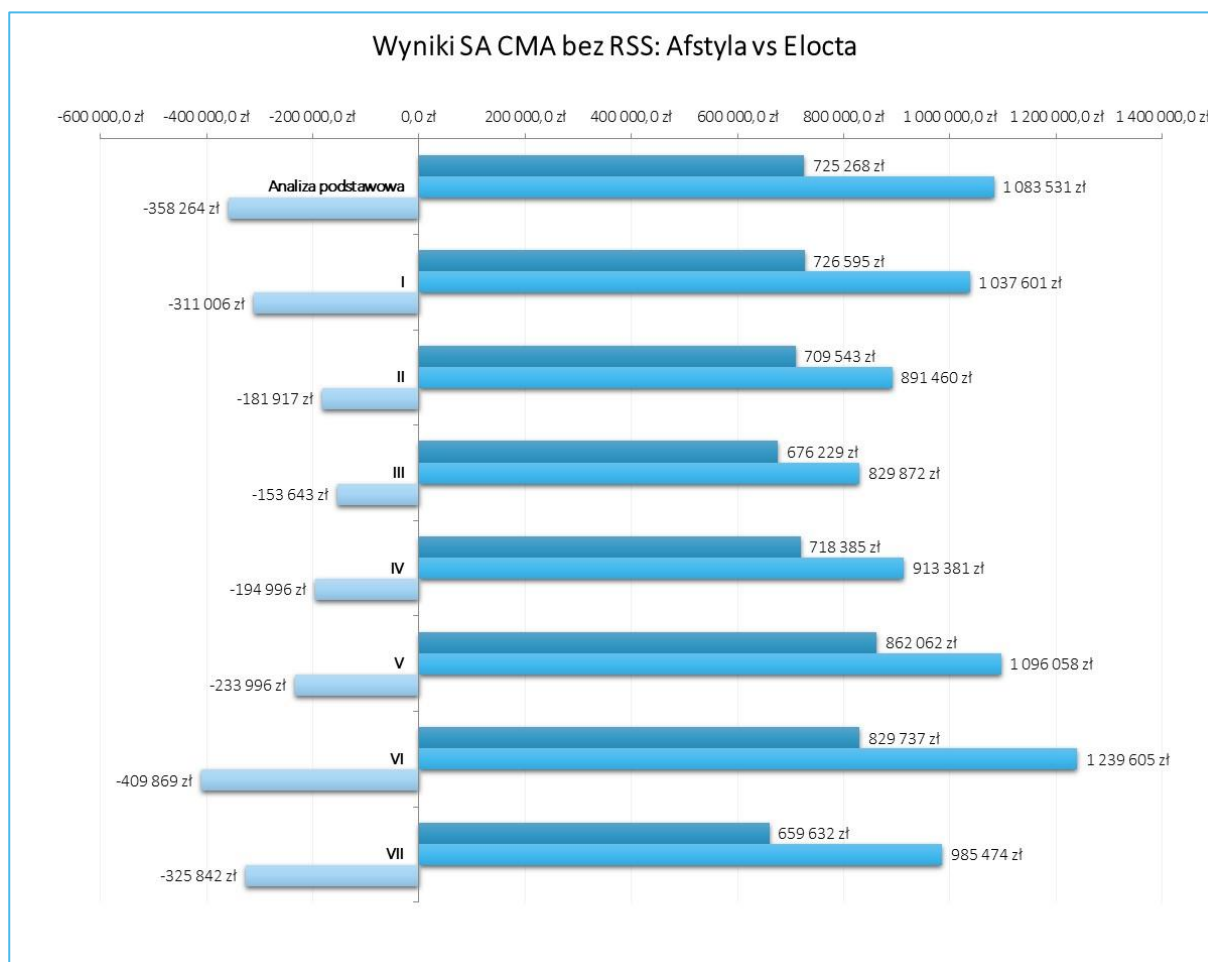
| Wariant analizy wrażliwości                    | Terapia                    | Koszt terapii [zł] | Różnica kosztów [zł] | Afstyla: cena netto progowa [zł/IU] |
|--|----------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------------|
| V. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15 | Afstyla (lonococogu alfa)  | 862 062            | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 1 096 058          | -233 996             | 2,67                                |
| VI. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych    | Afstyla (lonococogu alfa)  | 829 737            | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 1 239 605          | -409 869             | 3,13                                |
| VII. Minimalna masa ciała dorosłych chorych    | Afstyla (lonococogu alfa)  | 659 632            | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 985 474            | -325 842             | 3,13                                |

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

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



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



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

- w populacji dzieci od 4,29% do 54,76%;
- w populacji dorosłych od 27,14% do 49,05%;

proponowanej ceny dla leku Afstyla bez uwzględniania RSS.

## Wyniki analizy wrażliwości z RSS

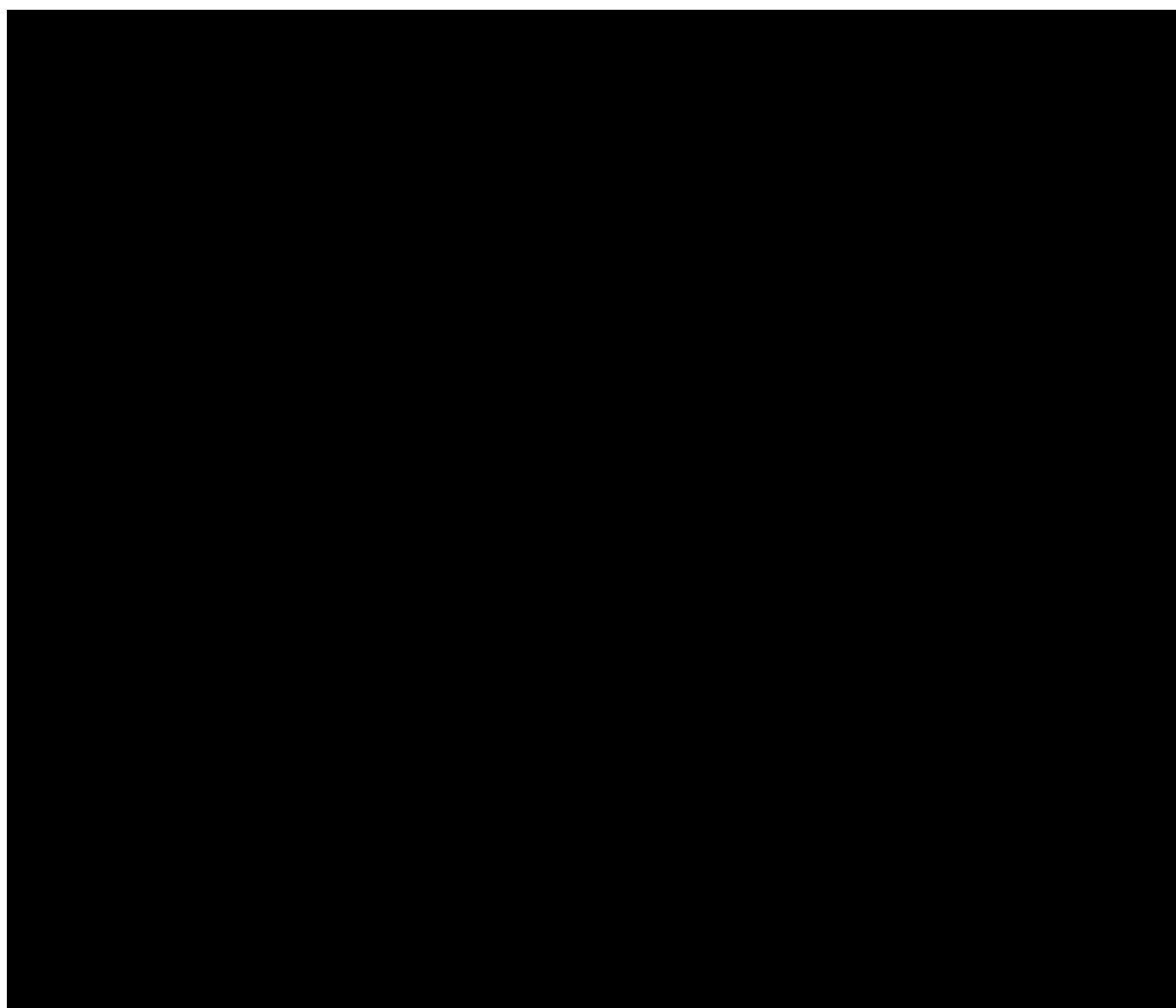
Tabela 44. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów z RSS (PPP/ PPP+P).

| Wariant analizy wrażliwości  | Terapia                    | Koszt terapii [zł] | Różnica kosztów [zł] | Afstyla: cena netto progowa [zł/IU] |
|--|----------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------------|
| <b>Dzieci chore na ciężką hemofilię A</b>  |                            |                    |                      |                                     |
| Analiza podstawowa   | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 118 528            | ██████████           | ██████████                          |
| I. Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 151 757            | ██████████           | ██████████                          |
| II. Zużycie leków z badań klinicznych (Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-LONG, A-LONG);                  | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 100 612            | ██████████           | ██████████                          |
| III. Zużycie leków z badań klinicznych (Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE)                               | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 112 294            | ██████████           | ██████████                          |
| IV. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych                                     | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 99 915             | ██████████           | ██████████                          |
| V. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15   | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 119 898            | ██████████           | ██████████                          |
| <b>Dorośli chorzy na ciężką hemofilię A</b>  |                            |                    |                      |                                     |
| Analiza podstawowa   | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 257 660            | ██████████           | ██████████                          |
| I. Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 246 738            | ██████████           | ██████████                          |
| II. Zużycie leków z badań klinicznych (Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-LONG, A-LONG);                  | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 211 986            | ██████████           | ██████████                          |
| III. Zużycie leków z badań klinicznych (Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE)                               | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 197 341            | ██████████           | ██████████                          |
| IV. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych                                     | Afstyla (lonococogu alfa)  | ██████████         | -                    | -                                   |
|  | Elocta (efmorococogu alfa) | 217 199            | ██████████           | ██████████                          |

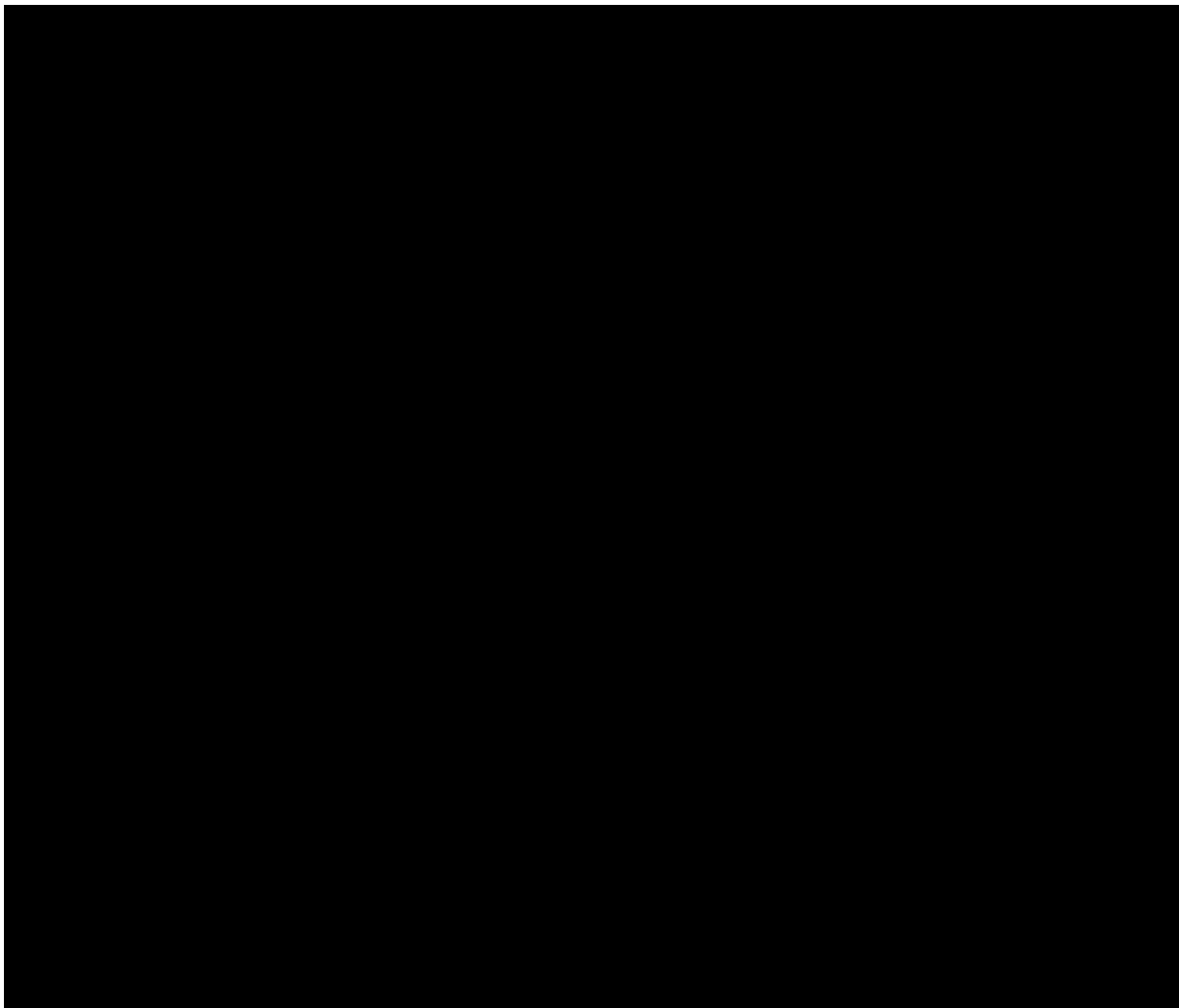
| Wariant analizy wrażliwości                    | Terapia                    | Koszt terapii [zł] | Różnica kosztów [zł] | Afstyla: cena netto progowa [zł/IU] |
|--|----------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------------|
| V. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15 | Afstyla (lonoctocogu alfa) | ■                  | -                    |                                     |
|  | Elocta (efmorococog alfa)  | 260 639            | ■                    | ■                                   |
| VI. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych    | Afstyla (lonoctocogu alfa) | ■                  | -                    |                                     |
|  | Elocta (efmorococog alfa)  | 294 774            | ■                    | ■                                   |
| VII. Minimalna masa ciała dorosłych chorych    | Afstyla (lonoctocogu alfa) | ■                  | -                    |                                     |
|  | Elocta (efmorococog alfa)  | 234 342            | ■                    | ■                                   |

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

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



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



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

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

proponowanej ceny dla leku Afstyła z uwzględnienia RSS.

## 9 Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny opłacalności finansowania produktu leczniczego Afstyła (lonoctocog alfa, rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, z ang. *rVIII-SingleChain*) w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A. Lek Afstyła będzie finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach moduły IV, który umożliwia stosowanie nowych leków i leków do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (*NPLH 2020*).

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa) stanowi rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakującą czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy. Oceniana interwencja zawiera pojedynczy polipeptydowy łańcuch z wyciętą domeną B, który umożliwia kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. Aktywowany produkt leczniczy Afstyła posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa (*ChPL Afstyła*). Lonoctocog alfa (rFVIII-sc), będący substancją aktywną produktu leczniczego Afstyła, składa się z łańcucha ciężkiego i lekkiego, które są kowalentnie połączone nadając tym samym większą stabilność cząsteczce oraz zapewniając wyższe powinowactwo do czynnika von Willebranda. Wyżej wymienione cechy są odpowiedzialne za unikalną budowę leku, wyróżniającą lonoctocog alfa na tle innych rekombinowanych czynników krzepnięcia oraz zapewniają poprawę właściwości farmakokinetycznych leku (*Al-Salama 2017*).

Jako komparator dla ocenianej interwencji przyjęto lek Elocta, który jest jednym dostępnym na polskim rynku rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu.

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

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

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na ciężką hemofilię A w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Uwzględ-

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

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

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

Niniejszą analizę przeprowadzono według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021), co zapewniło wysoką jakość przeprowadzonych oszacowań.

## 10 Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa, (rFVIII-sc, z ang. *recombinant Factor VIII-SingleChain*) cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co odróżnia go od innych rekombinowanych czynników

krzepnięcia (rFVIII). Lonoctocog alfa jest unikalną technologią, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów (ang. *unmet needs*) – umożliwi zmniejszenie częstości podawania wlewów leku i zmniejsza ryzyko rozwoju inhibitorów.

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

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

## 11 Ograniczenia analizy

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

- Brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących lonoctocog alfa z komparatorem (efmoctocog alfa), we wnioskowanej populacji pacjentów. Jedyne odnalezione badania zestawiające bezpośrednio wyniki dla leku Afstyla oraz Elocta były próbami obserwacyjnymi prowadzonymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – porównanie to obarczone było ograniczeniami, w szczególności nie oceniono w nim farmakokinetyki obu leków, a mały udział populacji dzieci w wieku < 12 lat nie pozwalał na odniesienie wyników do tej grupy.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – istniejące dane kliniczne nie pozwalają na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, jednakże można założyć, że w tym zakresie nie występują istotne różnice między porównywanymi terapiami.
- Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie



miało odzwierciedlenie w zużyciu. Jednakże w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, programu lekowego oraz charakterystyka produktów leczniczych.

- Dane kliniczne wykorzystywane w analizę w populacji dzieci pochodzą w większości z badań klinicznych, gdzie populacja dzieci chorych na hemofilię A obejmowała pacjentów w wieku od 0 do 12 lat. Podobnie do oszacowań w populacji dorosłych pacjentów chorych na hemofilię A w większości korzystano z badań, w których populację docelową stanowili młodzież i dorośli chorzy na hemofilię A tzn. włączano osoby w wieku od 12 lat.

**ANALIZA  
WPŁYWU**

**NA BUDŻET PŁATNIKA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Afstyla (Ionoctocog alfa, rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, z ang. *rVIII-SingleChain*) w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH).

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

- Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

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

## 2 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

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

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

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

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

Dla uproszczenia opisu część wyników w niniejszym dokumencie przedstawiono w postaci wartości zaokrąglonych, dokładne wartości są przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2020.

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

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących wytycznych przeprowadzania analiz HTA:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*).

## 2.1 Porównywane scenariusze

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

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

## 2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

Obecnie leczenie lekiem Afstyła (lonoctocog alfa) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 21/04/2021).

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

- Afstyła 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Propozycja wnioskodawcy nie zakłada zmiany ceny leku Afstyla w stosunku do aktualnie obowiązującej zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia zawierającym listę leków refundowanych (MZ 21/04/2021).

Tabela 45. Warunki refundacji leku Afstyla (lonococog alfa) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego B.15 (MZ 21/04/2021).

| Nazwa i dawka leku | EAN            | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności |
|--------------------|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--------------------|
| Afstyla, 1000 IU   | 05909991326111 | 2 268,00            | 2 381,40            | 2 381,40                     | bezpłatny          |
| Afstyla, 1500 IU   | 05909991326128 | 3 402,00            | 3 572,10            | 3 572,10                     | bezpłatny          |
| Afstyla, 2000 IU   | 05909991326135 | 4 536,00            | 4 762,80            | 4 762,80                     | bezpłatny          |
| Afstyla, 250 IU    | 05909991326098 | 567,00              | 595,35              | 595,35                       | bezpłatny          |
| Afstyla, 2500 IU   | 05909991326142 | 5 670,00            | 5 953,50            | 5 953,50                     | bezpłatny          |
| Afstyla, 3000 IU   | 05909991326159 | 6 804,00            | 7 144,20            | 7 144,20                     | bezpłatny          |
| Afstyla, 500 IU    | 05909991326104 | 1 134,00            | 1 190,70            | 1 190,70                     | bezpłatny          |

Podsumowując cena hurtowa brutto za opakowanie jednostkowe produktu Afstyla wynosi:

- 595,35 zł za opakowanie Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 1 190,70 zł za opakowanie Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 2 381,40 zł za opakowanie Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 3 572,10 zł za opakowanie Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 4 762,80 zł za opakowanie Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 5 953,50 zł za opakowanie Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 7 144,20 zł za opakowanie Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## Instrument dzielenia ryzyka





### Podsumowanie warunków refundacji

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyła w leczeniu hemofilii A podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 46. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyła w terapii dzieci chorych na hemofilię A.

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| Cena zbytu netto za IU              | [REDACTED] |
| Cena hurtowa brutto za IU           | 2,38 zł/IU |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | [REDACTED] |
| Poziom odpłatności                  | bezpłatny  |

|   |            |
|---|------------|
| Grupa limitowa                          | [REDACTED] |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [REDACTED] |

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w następujących wariantach (MZ 08/01/2021):

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

### 2.3 Perspektywa analizy

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

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

### 2.4 Horyzont czasowy

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

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



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

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

### 3 Populacja docelowa

#### 3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Hemofilia A najczęściej dotyczy mężczyzn, kobiety są zazwyczaj nosicielkami wadliwego genu. Według danych opublikowanych przez WFH (z ang. *World Federation of Haemophilia*) liczba chorych na hemofilię na świecie wynosi około 195 263. Szacuje się, że około 80% przypadków hemofilii to hemofilia A (WFH 2020).

Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000 (Windyga 2017a). Dane opublikowane przez WFH donoszą o 3 026 przypadkach hemofilii w Polsce, z czego 2 562 dotyczyło hemofilii A (WFH 2020). Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce wynosi 1:12 300. U 30-50% polskich pacjentów nie stwierdza się występowania rodzinnego, a mutacja pojawia się spontanicznie (Windyga 2016).

Hemofilia A występuje w Polsce około sześć razy częściej niż hemofilia B. Postać ciężka stwierdzana jest aż u 45,52% przypadków chorych (WFH 2020). Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do 2015 roku liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) wynosiła w sumie 2 385 chorych. W tabeli poniżej zestawiono dane epidemiologiczne dotyczące hemofilii A w Polsce (MZ 2018).

Tabela 47. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) (MZ 2018).

| Źródło danych                          | Liczba chorych na hemofilię A |             |        |                       |
|--|-------------------------------|-------------|--------|-----------------------|
|  | łagodna                       | umiarkowana | ciężka | powikłana inhibitorem |
| Instytut Hematologii i Transfuzjologii | 794                           | 339         | 1102   | 150                   |

| Źródło danych       | Liczba chorych na hemofilię A |             |        |                       |
|---------------------|-------------------------------|-------------|--------|-----------------------|
|                     | łagodna                       | umiarkowana | ciężka | powikłana inhibitorem |
| <b>podsumowanie</b> | <b>2 385</b>                  |             |        |                       |

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego *ReFacto AF* (moroktokog alfa) przedstawiono dane dotyczące liczebności populacji dzieci i dorosłych chorych na hemofilię A w Polsce w latach 2010-2014 z uwzględnieniem poszczególnym podgrup wiekowych, które uzyskano za pośrednictwem NFZ. Dane przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ oraz RLC-Hemofilia i dotyczą liczby pacjentów bez podziału uwzględniającego postać hemofilii (*AWA ReFacto AF 2017*).

Tabela 48. Liczba pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem grup wiekowych (*AWA ReFacto AF 2017*).

| przedział wiekowy [lata] | liczba chorych na hemofilię A |              |              |              |              |
|--------------------------|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                          | 2010                          | 2011         | 2012         | 2013         | 2014         |
| 0-18                     | 738                           | 689          | 659          | 660          | 635          |
| 15-19                    | 162                           | 173          | 179          | 176          | 165          |
| 20-24                    | 173                           | 166          | 181          | 172          | 170          |
| 25-29                    | 154                           | 145          | 167          | 165          | 159          |
| <b>suma*</b>             | <b>1 227</b>                  | <b>1 173</b> | <b>1 186</b> | <b>1 173</b> | <b>1 129</b> |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Według danych opublikowanych na portalu Narodowego Centrum Krwi w raporcie uwzględniającym wyniki leczenia w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” z 2013 roku oszacowano, że średnia liczba pacjentów dorosłych wymagających leczenia w ośrodkach z powodu hemofilii A wynosiła kwartalnie 773 (64% wszystkich przypadków hemofilii). Wśród populacji pediatrycznej liczba pacjentów wymagających leczenia koncentratem czynników krzepnięcia w 2013 roku wynosiła kwartalnie około 50,1% wszystkich leczonych pacjentów. Średnio kwartalnie leczonych było 353 chorych z hemofilią A z czego 244 prezentowało postać ciężką, a u 19 odnotowano krążący inhibitor (*NCK 2013*). W tabeli poniżej zestawiono dane epidemiologiczne pochodzące z raportu.

Tabela 49. Liczba chorych na hemofilię A przyjmujących koncentraty czynnika VIII w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018" (*NCK 2013*)

| Przedział wiekowy | liczba chorych na hemofilię A (2013 r.), dane kwartalne |                                |                                     | podsumowanie  |
|-------------------|---|--------------------------------|-------------------------------------|---------------|
|                   | ciężka postać   | obecny inhibitor postać ciężka | obecny inhibitor postać umiarkowana |               |
| dzieci            | 244   | 18                             | 1                                   | 353 (50,07%*) |

|         |      |      |      |            |
|---------|------|------|------|------------|
| dorośli | b.d. | b.d. | b.d. | 773 (64%*) |
|---------|------|------|------|------------|

\* odsetek pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu hemofilii A względem wszystkich leczonych kwartalnie chorych.

W analizie weryfikacyjnej produktu leczniczego ReFacto AF przedstawiono liczbę pacjentów leczonych dotychczas w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (AWA ReFacto AF 2017). Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Liczba pacjentów z hemofilią A leczonych w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" (AWA ReFacto AF 2017).

| Dane dotyczące chorych leczonych w Programie lekowym  | liczba chorych |      |      |
|---|----------------|------|------|
|   | 2015           | 2016 | 2017 |
| pacjenci w wieku >18 rż wg rozpoznania ICD-10 D66   | 592            | 622  | 545  |
| pacjenci z kodem rozpoznania wg ICD-10: D66 leczeni w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”  | 287            | 291  | 291  |
| pacjenci z kodem rozpoznania ICD-10: D66 leczeni w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII co najmniej drugiej generacji | 76             | 92   | 103  |

Od 2006 roku w 15 centrach w Polsce prowadzony jest rejestr wrodzonych skaz krwotocznych (HemoRec).

Tabela 51. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A z rejestru HemoRec oraz z narodowego rejestru w Polsce (Zdziarska 2011).

| rejestr                      | liczba pacjentów z hemofilią A (2009r.) |                    |                |                  |              | podsumowanie         |
|------------------------------|---|--------------------|----------------|------------------|--------------|----------------------|
|                              | ciężka postać                           | umiarkowana postać | łagodna postać | obecny inhibitor | nosicielstwo |                      |
| HemoRec                      | 462                                     | 139                | 129            | 96               | 0            | <b>826 (75,6%)</b>   |
| ogólnopolski rejestr chorych | 1022                                    | 328                | 662            | 152              | 20           | <b>2 184 (50,9%)</b> |

Do 2009 roku zarejestrowano 1 102 chorych z nieprawidłowym krzepnięciem krwi, z czego 530 przypadków dotyczyło ciężkich postaci, 328 umiarkowanych/łagodnych, a 102 powikłanych inhibitorem. Dane zostały porównane z bazą 4 294 pacjentów z ogólnopolskiego rejestru chorych prowadzonego w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (Zdziarska 2011).

### 3.2 Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej

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

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

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

## Populacja docelowa dzieci chorych na ciężką hemofilię A

W chwili obecnej w Polsce leczenie dzieci chorych na ciężką hemofilię A, które wymagają podania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu zaplanowane jest w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 21/04/2021). Jednakże ze względu utrudniony dostęp do rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego B.15, chorzy ci są kwalifikowani do leczenia w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne z finansowanego budżetu Ministerstwa Zdrowia.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w następujących etapach:

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

### Etap 1: liczba chorych na hemofilię A otrzymujących leczenie rFVIII oraz prognoza na kolejne lata

Zgodnie ze statystykami Narodowego Funduszu Zdrowia w 2019 roku leczenie rFVIII w ramach programu lekowego B.15 otrzymało 160 chorych oraz w latach 2018-2019 średniorocznie około 25 nowych pacjentów otrzymywało terapię rFVIII (*Statystyki NFZ 2020*). Z kolei w Uchwałach Rady NFZ za pierwsze półrocze 2020 roku opublikowano, że w 2020 r w ramach programu lekowego B.15 leczenie rFVIII otrzymało 309 chorych (*UR NFZ 2020*). Nie jest jasne, dlaczego najnowsze dane dotyczące liczebności chorych w programie prawie dwukrotnie przewyższają dotychczas raportowane liczebności pacjentów. W związku z czym do podstawowego oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane ze Statystyk NFZ z lat 2018-2019. Dodatkowo oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonane w oparciu o dane z Uchwał Rady NFZ z 2020 roku testowano w ramach analizy wrażliwości.

Start refundacji leku Afstyla w Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne zaplanowano na styczeń 2022 roku.

Tabela 52. Liczba chorych otrzymujących rFVIII w programie lekowym B.15.^^

| 2018 rok * |        | 2019 rok* |        | 2020 rok^ |        | 2021 rok^ |        | 2022 rok^  |            | 2023 rok^  |            |
|------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|------------|------------|------------|------------|
| 01-06.     | 07-12. | 01-06.    | 07-12. | 01-06.    | 07-12. | 01-06.    | 07-12. | 01-06.     | 07-12.     | 01-06.     | 07-12.     |
| 120        | 130    | 142       | 160    | 172       | 185    | 197       | 209    | <b>221</b> | <b>234</b> | <b>246</b> | <b>258</b> |

\* Statystyki NFZ 2020;

^ oszacowanie własne - na podstawie Statystyk NFZ z lat 2018-2019 oszacowano, że rocznie nowych 24,5 chorych otrzymuje rFVIII w programie lekowym, B.15;

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

Zakładając coroczny przyrost liczby chorych równy ok. 25 chorych w pierwszych dwóch latach refundacji leku Afstyła w NPLH leczenie rFVIII będzie otrzymywało 234 i 258 pacjentów.

## Etap 2: udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFVIII na rFVIII EHL

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

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

Zgodnie z danymi pochodzącymi z badania rzeczywistej praktyki klinicznej w 33 centrach leczenia hemofilii w Europie w blisko 72% tych ośrodków <10% pacjentów zostało przełączonych z leczenia standardowymi rFVIII na leczenie rFVIII EHL. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki badania *Peyvandi 2019*.

Tabela 53. Udział chorych na hemofilię A, którzy zostają przełączeni na terapię rFVIII EHL (*Peyvandi 2019*).

| Udział ośrodków                          | Udział pacjentów przełączonych na rFVIII EHL |               |               |
|--|--|---------------|---------------|
|  | Min  | Max           | Średnio^      |
| 72,00%                                   | 1,00%  | 10,00%        | 5,50%         |
| 16,00%                                   | 10,00%                                       | 40,00%        | 25,00%        |
| 4,00%                                    | 40,00%                                       | 60,00%        | 50,00%        |
| 8,00%                                    | 60,00%                                       | 80,00%        | 70,00%        |
| 0,00%                                    | 80,00%                                       | 100,00%       | 90,00%        |
| <b>Średnia ważona udziałem ośrodków*</b> | <b>8,72%</b>                                 | <b>22,40%</b> | <b>15,56%</b> |

^ oszacowanie własne, średnia z zakresu podanego w badaniu;

\* oszacowanie własne.

Na podstawie rzeczywistych danych dotyczących leczenia chorych na hemofilię A oszacowano, że średnio na leczenie rFVIII EHL będzie przełączane 15,56% chorych dzieci, którzy otrzymywali leczenie standardowymi rFVIII. Mając na uwadze szczególne potrzeby populacji dzieci chorych na hemofilię A, przyjęto założenie, że dostęp do leczenia rFVIII EHL w populacji pediatrycznej w Polsce jest zbliżony do standardów z krajów europejskich z których pochodzą dane w badaniu *Peyvandi 2019*.

### Liczebność populacji docelowej

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

Tabela 54. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dzieci chore na ciężką hemofilię A

| Kategoria  | I rok  | II rok |
|--|--------|--------|
| Liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego B.15                     | 234    | 258    |
| Udział chorych przełączanych z rFVIII na rFVIII EHL ( <i>Peyvandi 2019</i> ) | 15,56% |        |
| Liczebność populacji docelowej   | 36     | 40     |

Liczebność populacji docelowej obejmująca dzieci chore na ciężką hemofilię A wyniesie w pierwszym roku 36 chorych a w drugim roku 40 chorych.

### Populacja docelowa dorosłych chorych na ciężką hemofilię A

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

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

#### Etap 1: liczba chorych na hemofilię A otrzymujących leczenie rFVIII oraz prognoza na kolejne lata

Aktualnie w Polsce dorośli chorzy na hemofilię A otrzymują leczenie w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne – założono, że do NPLH zakwalifikowani są wszyscy chorzy na hemofilię A wymagający leczenia czynnikami krzepnięcia. W 2017 roku łącznie 1 243

dorostych chorych na hemofilię A pobrało co najmniej raz koncentrat czynnika krzepnięcia lub desmopresynę w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” (*NPLH 2020*). Założono, że liczba dorosłych chorych na hemofilię A jest stała w czasie.

### **Etap 2: udział chorych na ciężką hemofilię A**

Udział chorych na ciężką hemofilię A zaczerpnięto z opracowania przygotowanego przez *World Federation of Hemophilia* w 2020 rok. W opracowaniu *WFH 2020* udział chorych na ciężką hemofilię A wśród wszystkich chorych na hemofilię A w państwach z wysokim przychodem (n=34) wynosi 45,52% (*WFH 2020*).

### **Etap 3: udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFVIII na rFVIII EHL**

Podobnie jak w przypadku populacji dzieci, przyjęto, że część z pacjentów leczonych za pomocą rFVIII wymaga wdrożenia leczenia rFVIII EHL, z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFVIII, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFVIII przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z badania rzeczywistej praktyki klinicznej w 33 centrach leczenia hemofilii w Europie w blisko 72% tych ośrodków <10% pacjentów zostało przełączonych z leczenia standardowymi rFVIII na leczenie rFVIII EHL. Na podstawie rzeczywistych danych dotyczących leczenia chorych na hemofilię A oszacowano, że średnio na leczenie rFVIII EHL będzie przełączane od średnio 8,7% do 22,40% chorych, którzy otrzymywali leczenie standardowymi rFVIII (Tabela 79). W polskich warunkach dostęp do leczenia rFVIII EHL dla dorosłych chorych na hemofilię A wydaje się być trudniejszy niż w większości rozwiniętych krajów europejskich (np. Niemcy, Francja, Włochy, Wielka Brytania) z których pochodziły dane w pracy *Peyvandi 2019*. W związku z czym przyjęto, że na leczenie rFVIII EHL będzie przełączane 8,7% dorosłych chorych, którzy otrzymywali leczenie standardowe rFVIII.

### **Liczebność populacji docelowej – podsumowanie oszacowania epidemiologicznego**

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





Tabela 56.

| Populacja   | Populacja pediatryczna |        | Populacja dorosłych |        |
|---|------------------------|--------|---------------------|--------|
|   | I rok                  | II rok | I rok               | II rok |
| Liczebność populacji docelowej wg oszacowania epidemiologicznego  | ■                      | ■      | ■                   | ■      |
| Udział chorych, którzy zostaną zakwalifikowani do Modułu IV NPLH – prognoza dr n. med. Joanny Zdziarskiej |                        | ■      | ■                   |        |
| Liczba chorych na hemofilię A, którzy otrzymają leczenie rFVIII EHL w ramach Modułu IV NPLH               | ■                      | ■      | ■                   | ■      |

W analizie podstawowej przyjęto, że liczebność populacji chorych na hemofilię A, którzy otrzymają leczenie rFVIII EHL w ramach Modułu IV NPLH wynosi:

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

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

Maksymalną liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie wnioskowanej technologii, określono w oparciu o wskazania do stosowania produktu Afstyła zawarte w charakterystyce produktu leczniczego tj. chorzy na hemofilię typu A (wrodzony niedobór VIII czynnika) (*ChPL Afstyła*). W związku z czym szacowana roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie produktu leczniczego Afstyła zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym równoważna jest z liczbą wszystkich chorych na hemofilię A w Polsce. Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2019 roku w Polsce było zdiagnozowanych 2 562 chorych na hemofilię A (*WFH 2020*).

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

Aktualnie produkt leczniczy Afstyla jest refundowany w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 21/04/2021). Zakup rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII na potrzeby programu lekowego odbywa się w drodze przetargów publicznych organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy ministrze Zdrowia. W żadnym z przetargów Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na zakup koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji produkt leczniczy z 2020 roku produkt Afstyla nie został wybrany (ZZP 92/20). W związku z czym liczba chorych stosujących wnioskowaną technologię w ramach wykazu leków refundowanych jest równa zero.

## 4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

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

Tabela 57. Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej.

| Populacja docelowa | I rok | II rok |
|--------------------|-------|--------|
| Dzieci             | ■     | ■      |
| Dorośli            | ■     | ■      |

W wariantcie podstawowym, roczna liczebność populacji docelowej dzieci wynosi ■ chorych w I roku oraz ■ chorych w II roku horyzontu czasowego, natomiast liczebność populacji docelowej obejmująca dorosłych chorych na ciężką hemofilię A wyniesie ■

### Scenariusz istniejący

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

Produkt leczniczy Elocta jest jedynym preparatem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu, który uczestniczył w przetargach dla koncentratów rekombinowanych czynnika

krzepnięcia VIII minimum II generacji. W związku z czym założono, że w scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać produkt leczniczy Elocta (100% udziałów w rynku).

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

Tabela 58. Struktura liczby leczonych w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa

| Interwencja                                 | Procentowy udział terapii |        | Liczba leczonych |        |
|---|---------------------------|--------|------------------|--------|
|   | I rok                     | II rok | I rok            | II rok |
| <b>Dzieci chore na ciężką hemofilię A</b>   |                           |        |                  |        |
| Afstyla (lonoctocogu alfa)                  | 0%                        | 0%     | 0                | 0      |
| Elocta (efmorococog alfa)                   | 100%                      | 100%   | ■                | ■      |
| <b>Dorośli chorzy na ciężką hemofilię A</b> |                           |        |                  |        |
| Afstyla (lonoctocogu alfa)                  | 0%                        | 0%     | 0                | 0      |
| Elocta (efmorococog alfa)                   | 100%                      | 100%   | ■                | ■      |

## Scenariusz nowy

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

Tabela 59. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza podstawowa

| Interwencja                                 | Procentowy udział terapii |        | Liczba leczonych |        |
|---|---------------------------|--------|------------------|--------|
|   | I rok                     | II rok | I rok            | II rok |
| <b>Dzieci chore na ciężką hemofilię A</b>   |                           |        |                  |        |
| Afstyla (lonoctocogu alfa)                  | ■                         | ■      | ■                | ■      |
| Elocta (efmorococog alfa)                   | ■                         | ■      | ■                | ■      |
| <b>Dorośli chorzy na ciężką hemofilię A</b> |                           |        |                  |        |
| Afstyla (lonoctocogu alfa)                  | ■                         | ■      | ■                | ■      |
| Elocta (efmorococog alfa)                   | ■                         | ■      | ■                | ■      |

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

## 5 Analiza kosztów

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

- analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP). Jednakże ze względu na fakt, że wszystkie zidentyfikowane w analizie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego – przedstawione oszacowania kosztów oraz wyniki analizy ekonomicznej są wspólne zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP = PPP+P);
- w analizie uwzględniono koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII:
  - Afstyla (lonoctocog alfa);
  - Elocta (efmorococog alfa);
- cena hurtowa brutto substancji czynnej lonoctocog alfa w wariantcie z RSS została dostarczona przez wnioskodawcę: [REDACTED];
- cena hurtowa brutto substancji czynnej lonoctocog alfa w wariantcie bez RSS pochodzi z aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych: 2,38 zł/IU (MZ 21/04/2021);
- w wariantcie z RSS ceny jednostkowa brutto substancji czynnej efmorococog alfa, równa 0,72 zł/IU, pochodzi z najnowszego wyniku przetargu publicznego organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy ministrze Zdrowia na zakup rekombinowanych czynników co najmniej drugiej generacji, w którym uczestniczył lek Elocta i była możliwa identyfikacja proponowanej przez producenta ceny (ZZP-198/19);
- w wariantcie bez RSS cenę jednostkową brutto substancji czynnej efmorococog alfa ustalono poziomie cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia: 3,03 zł/IU (MZ 21/04/2021);
- zużycie lonoctocog alfa oraz komparatora oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych badaniach klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Olivieri 2019* i *Simpson 2020*, szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.2;

- masę ciała chorych – w populacji pediatrycznej oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących wieku chorych stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014, natomiast w populacji dorosłych zaczerpnięto z badania *Simpson 2020*, szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.1;
- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy (2019-2020), wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*);
- w analizie uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnych. Wszystkie ewentualne pozostałe koszty związane np. z podaniem leków, monitorowaniem leczenia, leczeniem zdarzeń niepołączonych są nieróżniące, wobec czego nie wpływają na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika;
- szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym będącym załącznikiem do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika;

Opis analizy kosztów przedstawiono w rozdziale 5.3 w analizie ekonomicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na ciężką hemofilię A.

Tabela 60. Roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa i efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A (PPP/PPP+P).

| Populacja                         | Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok) | Masa ciała(kg) | Roczne zużycie (IU/pacj./rok) | Koszt jednostkowy brutto (zł/IU) |       | Koszt całkowity (zł) |            |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------------------|-------|----------------------|------------|
|                                   |                                  |                |                               | Bez RSS                          | Z RSS | Bez RSS              | Z RSS      |
| <b>Afstyla (lonoctocog alfa)</b>  |                                  |                |                               |                                  |       |                      |            |
| Dzieci                            | 4 593,6                          | 30,5           | 140 100,41                    | 2,38                             | █     | 333 635,11           | █          |
| Dorośli                           | 4 593,6                          | 66,3           | 304 555,12                    | 2,38                             | █     | 725 267,55           | █          |
| <b>Elocta (efmoroctocog alfa)</b> |                                  |                |                               |                                  |       |                      |            |
| Dzieci                            | 5 597,6                          | 30,5           | 164 621,94.                   | 3,03                             | 0,72  | 498 442,32           | 118 527,80 |
| Dorośli                           | 5 597,6                          | 66,3           | 357 860,88.                   | 3,03                             | 0,72  | 1 083 531,17         | 257 659,83 |

Z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A wynosi 333 635 zł (dzieci) i 725 268 zł (dorośli) w wariantcie bez RSS oraz █ (dzieci) i █ (dorośli) w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS.

Natomiast koszt refundacji efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A wynosi 498 442 zł (dzieci) i 1 083 531 zł (dorośli) w wariantcie bez RSS oraz 118 528 zł (dzieci) i 257 660 zł (dorośli) w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS.

## 6 Podsumowanie danych wejściowych modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 3.1).

Tabela 61. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.

| Parametr modelu  | Wartość w analizie podstawowej   | Źródło   |
|--|--|--|
| Liczebność populacji docelowej<br>(Rozdział 3.2, Rozdział 3.3)                                 | I rok:   | [Redacted]   |
|  | Dzieci: [Redacted]   |  |
|  | Dorośli: [Redacted]  |  |
|  | II rok:  |  |
|  | Dzieci: [Redacted]   |  |
|  | Dorośli: [Redacted]  |  |
| Udziały terapii w scenariuszu istniejącym<br>(Rozdział 4)                                      | Scenariusz istniejący:<br>Afstyla – 0%<br>Elocta – 100%  | Założenie własne   |
| Udziały terapii w scenariuszu nowym<br>(Rozdział 4)  | Scenariusz nowy:<br>Afstyla [Redacted]<br>Elocta [Redacted]  | Założenie własne   |
| Koszt jednostkowy brutto za IU lonoctocogu alfa<br>(Rozdział 2.2)                              | 2,38 zł/IU   | MZ 21/04/2021  |
| Propozycja RSS<br>(Rozdział 2.2)   | [Redacted]   | Propozycja wnioskodawcy  |
| Masa ciała chorych<br>(Rozdział 5)   | Dzieci: 30,5 kg<br>Dorośli: 66,3 kg  | Prognozowana masa ciała chorych – w populacji pediatrycznej oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących wieku chorych stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014, natomiast w populacji dorosłych zaczerpnięto z badania <i>Simpson 2020</i>  |
| Zużycie leku Afstyla<br>(szczegółowy opis w analizie ekonomicznej w rozdziale: Rozdział 5.2.1) | <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: 4 593,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> <li>populacja dorosłych: 4 593,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>)</li> </ul> | Spośród zaprezentowanych źródeł danych dotyczących zużycia lonoctocogu alfa w analizie podstawowej wykorzystano dane przedstawione w badaniach klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: <i>Olivieri 2019</i> i <i>Simpson 2020</i> . W analizie podstawowej zużycie lonoctocogu alfa oszacowano jako średnią ważoną (waga: liczebność populacji) średnich tygodniowego zużycia w podgrupie chorych na ciężką hemofilię A |
| Zużycie leku Elocta<br>(szczegółowy opis w analizie ekonomicznej w rozdziale: Rozdział 5.2.2)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci 5 397,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> </ul>  | Do analizy podstawowej jako źródło zużycia emorococogu alfa wybrano badania kliniczne prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej: <i>Olivieri 2019</i> i <i>Simpson 2020</i> . W analizie podstawowej   |

| Parametr modelu  | Wartość w analizie podstawowej   | Źródło  |
|--|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dorosłych: 5 397,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>)</li> </ul> | węj zużycie efmoroctocogu alfa oszacowano jako średnią ważoną (waga: liczebność populacji) średnich tygodniowego zużycia w podgrupie chorych na ciężką hemofilię A.   |
| <b>Koszt jednostkowy brutto za IU efmoroctocogu alfa</b> ( <i>Rozdział 5</i> ) | Bez RSS: 3,03 zł/IU<br>Z RSS: 0,72 zł/IU   | W wariacie z RSS: cena jednostkowa równa 0,72 zł/IU pochodzi z najnowszego wyniku przetargu publicznego organizowanego przez Zakład Zamówień Publicznych przy ministrze Zdrowia na zakup rekombinowanych czynników co najmniej drugiej generacji, w którym uczestniczył lek Elocta i była możliwe identyfikacja proponowanej przez producenta ceny ( <i>ZZP-198/19</i> )<br><br>W wariacie bez RSS cenę jednostkową substancji czynnej efmoroctocog alfa równą 3,03 zł/IU ustalono poziomie cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia ( <i>MZ 21/04/2021</i> ) |
| <b>Horyzont czasowy</b> ( <i>Rozdział 2.4</i> )                                | 2 letni okres obejmujący (I rok) 01-12.2022 oraz (II rok) 01-12.2023 r.  | Zgodnie z wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i>   |
| <b>Perspektywa analizy</b> ( <i>Rozdział 2.3</i> )                             | W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Ministerstwo Zdrowia) | Zgodnie z wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i>   |

## 7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

W 2019 roku kwota refundacji NFZ przeznaczona na rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII stasowane w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” wyniosła 11 948 584,38 zł (*Statystyki NFZ 2020*). Upraszczając przyjęto, że w przypadku dostępności rFVIII EHL w populacji dzieci udział chorych na ciężką hemofilię A kwalifikujących się na przełączenie z terapii rFVIII na rFVIII EHL będzie odzwierciedlał aktualny udział wydatków z budżetu programu lekowego B.15. Zgodnie z danymi literaturowymi średnio na leczenie rFVIII EHL przełączane jest 15,56% chorych, którzy otrzymywali leczenie standardowymi rFVIII (*Peyvandi 2019*). Wydatki na rFVIII EHL przeznaczone na leczenie dzieci chorych na hemofilię A wyniosłyby co najmniej 1,9 mln zł.

W tym samym roku całkowite koszty poniesione na zakup wszystkich stosowanych w leczeniu chorych w ramach *NPLH 2020* wyniosły 283 118 224,43 zł, a w 2020 roku wyniosły 356 507 392,50 zł (*NPLH 2020*). Około 59% (1 243/2 098) wszystkich dorosłych chorych leczonych w ramach *NPLH* w 2017 roku stanowili pacjenci chorzy na hemofilię A. Natomiast zgodnie z założeniami przyjętymi w podstawowym oszacowaniu liczebności populacji docelowej dorośli chorzy na ciężka hemofilię A, którzy wymagają

zmiany terapii z rFVIII na rFVIII EHL stanowią 4,0% (46% x 9%) wszystkich chorych na hemofilię A. Przyjęto, że udział pacjentów dorosłych chorych na ciężką hemofilię A w NPLH będzie odzwierciedlał aktualny udział wydatków z budżetu NPLH na rFVIII EHL. W związku z powyższym wydatki na rFVIII EHL w ramach NPLH 2020 w 2019 roku wyniosłyby około 6,7 mln zł, a w 2020 roku około 8,4 mln zł.

## 8 Wyniki analizy wpływu na budżet

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

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

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

### 8.1 Wariant podstawowy

#### 8.1.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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



Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, bez RSS).

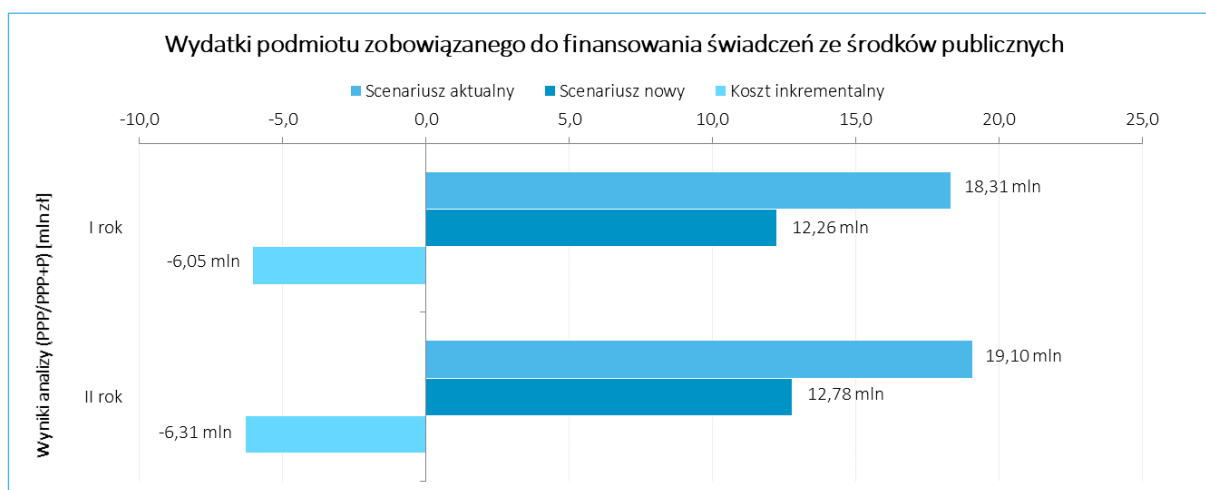
| Kategoria kosztów               | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica wydatków  |               |
|---------------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------|---------------|
|                                 |                      |                            | [zł]              | [%]           |
| <b>I rok</b>                    |                      |                            |                   |               |
| <b>ŁĄCZNIE</b>                  | <b>12 257 202</b>    | <b>18 311 946</b>          | <b>-6 054 744</b> | <b>-33,1%</b> |
| <b>Afstyla (lonococog alfa)</b> | 12 257 202           | 0                          | 12 257 202        | 0%            |
| Elocta (efmorococog alfa)       | 0                    | 18 311 946                 | -18 311 946       | -100%         |
| <b>II rok</b>                   |                      |                            |                   |               |
| <b>ŁĄCZNIE</b>                  | <b>12 782 302</b>    | <b>19 096 433</b>          | <b>-6 314 130</b> | <b>-33,1%</b> |
| <b>Afstyla (lonococog alfa)</b> | 12 782 302           | 0                          | 12 782 302        | 0%            |
| Elocta (efmorococog alfa)       | 0                    | 19 096 433                 | -19 096 433       | -100%         |

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych dwóch latach (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio **12,3 mln zł** oraz **12,8 mln zł** w wariantcie bez RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyla w ramach NPLH, wydatki płatnika publicznego **zmniejszą się** w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio **6,1 mln zł** oraz **6,3 mln zł** w pierwszych dwóch latach.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

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



Zmiana wydatków płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego, w wariantcie podstawowym analizy bez RSS wynosi -33,1% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

### 8.1.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, z RSS).

| Kategoria kosztów               | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica wydatków |        |
|---------------------------------|----------------------|----------------------------|------------------|--------|
|                                 |                      |                            | [zł]             | [%]    |
| <b>I rok</b>                    |                      |                            |                  |        |
| <b>ŁĄCZNIE</b>                  | ████████             | ████████                   | ████████         | ██████ |
| <b>Afstyla (lonococog alfa)</b> | ████████             | █                          | ████████         | █      |
| Elocta (efmorococog alfa)       | █                    | ████████                   | ████████         | ██████ |
| <b>II rok</b>                   |                      |                            |                  |        |
| <b>ŁĄCZNIE</b>                  | ████████             | ████████                   | ████████         | ██████ |
| <b>Afstyla (lonococog alfa)</b> | ████████             | █                          | ████████         | █      |
| Elocta (efmorococog alfa)       | █                    | ████████                   | ████████         | ██████ |

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

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyła w ramach NPLH, wydatki płatnika publicznego ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio ██████████ oraz ██████████ w pierwszych dwóch latach.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

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



## 8.2 Analiza wrażliwości

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

Tabela 64. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA

| Zmienna modelu               | Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW  |   |
|------------------------------|--|---|
|                              | Założenie analizy podstawowej  | Założenie analizy wrażliwości   |
| Cena netto leku Afstyła      | Dane dostarczone przez Wnioskodawcę<br>Bez RSS: 2,10 zł/IU<br>Z RSS: ██████████                    | Cena zbytu netto leku Afstyła zwiększona o 5% względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę<br>Bez RSS: 2,205 zł/IU<br>Z RSS: ██████████<br>Wariant I   |
|                              |  | Cena zbytu netto leku Afstyła zmniejszona o 5% względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę<br>Bez RSS: 2,995 zł/IU<br>Z RSS: ██████████<br>Wariant II |
| Zużycie leków w profilaktyce | Zużycie leków zostało zaczerpnięte z badań klinicznych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki | Zużycie leków oszacowane w oparciu o pozostałe zidentyfikowane źródła danych: badanie prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, badania kliniczne,   |

| Zmienna modelu | Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW   |  |
|----------------|---|--|
|                | Założenie analizy podstawowej   | Założenie analizy wrażliwości  |
|                | <p>klinicznej, ponieważ badania typu „real-life” najpewniej odwzorowują warunki zbliżone do codziennej praktyki klinicznej oraz są to jedyne źródła danych które bezpośrednio porównują zużycie leków Afstyła i Elocta.</p> <p>Lonoctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: 4 593,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> <li>populacja dorosłych: 4 593,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> </ul> <p>Efmoroctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci 5 397,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> <li>populacja dorosłych: 5 397,6 IU/kg/rok (<i>Olivieri 2019 x Simpson 2020</i>);</li> </ul> <p>(AE Rozdział 5.2)</p> | <p>charakterystyki produktów leczniczych oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego z MZ 21/04/2021.</p> <p>(1) Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA</p> <p>Lonoctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: 5 662,8 IU/kg/rok (<i>Simpson 2020</i>: podgrupa: hemofilia A wiek &lt; 12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: 4 602,0 IU/kg/rok (<i>Simpson 2020</i>: podgrupa: hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)</li> </ul> <p>Efmoroctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci 6 910,8 IU/kg/rok (<i>Simpson 2020</i>: podgrupa: hemofilia A wiek &lt; 12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: 5 168,8 IU/kg/rok (<i>Simpson 2020</i>: podgrupa: hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)</li> </ul> <p>Wariant III</p> <p>(2) Zużycie leków z badań klinicznych (<i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-LONG, A-LONG</i>)</p> <p>Lonoctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: średnia 4 312 IU/kg/rok (<i>Stasyshyn 2017</i>, ciężka hemofilia A wiek &lt; 12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: średnia 4 494 IU/kg/rok (<i>Mahlangu 2016</i>, ciężka hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)</li> </ul> <p>Efmoroctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: mediana: 4 581,7 IU/kg/rok (<i>Kids A-LONG</i>, ciężka hemofilia A wiek &lt; 12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: średnia: 4 440,8 IU/kg/rok (<i>A-LONG</i>, ciężka hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)</li> </ul> <p>Wariant IV</p> <p>(3) Zużycie leków z badań klinicznych (<i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE</i>)</p> <p>Lonoctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: Mediana: 4 109,0 IU/kg/rok (<i>Stasyshyn 2017</i>, ciężka hemofilia A wiek &lt; 12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: średnia Mediana: 4 283,0 IU/kg/rok (<i>Mahlangu 2016</i>, ciężka hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)</li> </ul> <p>Efmoroctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: mediana: 5 113,7 IU / kg/rok (wyniki ostateczne <i>ASPIRE</i>, ciężka hemofilia A. średnia ważona 0&lt;12 lat)</li> <li>populacja dorosłych: mediana: 4 134,0 IU/kg/rok (wyniki ostateczne <i>ASPIRE</i>, ciężka hemofilia A, ≥ 12 lat, profilaktyka indywidualna)</li> </ul> <p>Wariant V</p> |

| Zmienna modelu                      | Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW   |   |
|-------------------------------------|---|---|
|                                     | Założenie analizy podstawowej   | Założenie analizy wrażliwości   |
|                                     |   | <p>(4) Zużycie leków obliczone na podstawie średniego dawkowania w charakterystykach produktów leczniczych:</p> <p>Lonococog alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci 5 525,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Afstyla</i>: dzieci (0 do &lt;12 lat))</li> <li>populacja dorosłych: 4 550,0 IU/kg/rok (<i>ChPL Afstyla</i>: młodzież (&gt; 12 lat) i dorośli)</li> </ul> <p>Efmoroctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci 4 550,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Elocta</i>)</li> <li>populacja dorosłych 4 550,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Elocta</i>)</li> </ul> <p>Wariant VI</p> <p>(5) Zużycie leków obliczone na podstawie dawkowania dla dzieci powyżej 2 roku życia z programu lekowego B.15 (<i>MZ 21/04/2021</i>)</p> <p>Lonococog alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: 5 460,0 IU/kg/rok</li> <li>populacja dorosłych: 5 460,0 IU/kg/rok</li> </ul> <p>Efmoroctocog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja dzieci: 5 460,0 IU/kg/rok</li> <li>populacja dorosłych: 5 460,0 IU/kg/rok</li> </ul> <p>Wariant VII<br/>(<i>AE Rozdział 5.2</i>)</p> |
| Masa ciała chorych                  | <p>Przyjęto średnią masę ciała dla dorosłych chorych na ciężką hemofilię A równą 66,30 kg z badania <i>Simpson 2020</i>. Średnie wiek chorych w tym badaniu wynosił 29,75 lat, a 88% pacjentów miało ciężką postać hemofilii A.<br/>(<i>AE Rozdział 5.1</i>)</p>  | <p>W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną i maksymalną masę ciała dorosłych chorych z badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Minimalna masa ciała: 60,3 kg (<i>Simpson 2020</i>)<br/>Wariant VIII</li> <li>Maksymalna masa ciała: 75,9 kg (<i>Mahlangu 2014</i>)<br/>Wariant IX<br/>(<i>Rozdział 13.3.3</i>)</li> </ul>  |
| Udziały terapii w scenariuszu nowym | <p>Założenie własne</p> <p>W scenariuszu nowym produkt leczniczy Afstyla będzie dostępny w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (od lipca 2021 roku).</p> <p>Scenariusz nowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Afstyla █████</li> <li>Elocta █████</li> </ul> <p>Sytuacja taka może mieć miejsce, gdy w ramach przetargu na dostawę rekombinowanego czynnika VIII przynajmniej drugiej generacji na potrzeby Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne za najkorzystniejszą zostanie wybrana oferta z lekiem Afstyla.<br/>(<i>Rozdział 4</i>)</p> | <p>Wariant, w którym założono: współdzielenie udziałów w rynku przez komparatory w scenariuszu nowym (udziały po 50% dla leków Afstyla i Elocta)-założenie to jest prawdopodobne, ponieważ leki te są równie skuteczne, a ich cena jest zbliżona.</p> <p>Scenariusz nowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Afstyla █████</li> <li>Elocta █████</li> </ul> <p>Wariant X<br/>(<i>Rozdział 13.3.4</i>)</p>   |

| Zmienna modelu                 | Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW   |  |
|--------------------------------|---|--|
|                                | Założenie analizy podstawowej   | Założenie analizy wrażliwości  |
| Liczebność populacji docelowej | <p>Liczebność populacji docelowej oszacowano oddzielnie dla podgrupy dzieci i dorosłych chorych na ciężką hemofilię A.</p> <p>Oszacowanie liczebności populacji docelowej dzieci wykonano w oparciu o liczbę aktualnie leczonych dzieci w ramach programu lekowego B.15 oraz danych literaturowych dotyczących udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFVIII na rFVIII</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I rok: 36 pacjentów</li> <li>▪ II rok: 40 pacjentów.</li> </ul>  | <p>(1)W Uchwałach Rady NFZ za pierwsze półrocze 2020 roku opublikowano, że w 2020 r w ramach programu lekowego B.15 leczenie rFVIII otrzymało 309 chorych. Nie jest jasne, dlaczego najnowsze dane dotyczące liczebności chorych w programie prawie dwukrotnie przewyższają dotychczas raportowane liczebności pacjentów. W związku z czym w analizie wrażliwości oszacowano liczebność populacji dzieci zakładając, że w programie lekowym B.15 aktualnie uczestniczy 309 osób, populacja stała w czasie.</p> <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I rok: 48 pacjentów</li> <li>▪ II rok: 48 pacjentów.</li> </ul> <p style="text-align: center;">Wariant XI</p>   |
|                                | <p>Oszacowanie liczebności populacji docelowej dorosłych wykonano w oparciu o aktualną liczbę dorosłych chorych na hemofilię A otrzymujących leczenie rFVIII (wykonano prognoza na kolejne lata) oraz udziału wśród tych chorych osób z ciężką hemofilią A. Założono brak przyrostu liczby chorych w kolejnych latach.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I rok: 49 pacjentów</li> <li>▪ II rok: 49 pacjentów.</li> </ul> <p>Populacja docelowa oszacowana w wariancie podstawowy analizy odzwierciedla pełne zapotrzebowanie na leczenie za pomocą rFVIII EHL.</p> <p style="text-align: center;">(Rozdział 3.2)</p> | <p>Finansowanie terapii chorych na ciężką hemofilią A za pomocą rFVIII EHL odbywać się będzie w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne z budżetu Ministerstwa Zdrowia, którego aktualny budżet został ustalony na lata 2019-2023. Ponieważ horyzont czasowy analizy mieści się w okresie obowiązywania budżetu <i>NPLH 2020</i> w ramach analizy wrażliwości wykonano alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględniające założenia <i>NPLH 2020</i>.</p> <p>(2) Oszacowanie liczebności populacji docelowej zakładając, że 22% zapotrzebowanie na zakup rFVIII zostanie przeznaczony na zakup rFVIII EHL (<i>Peyvandi 2019</i>):</p> <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I rok: 3 pacjentów</li> <li>▪ II rok: 6 pacjentów.</li> </ul> <p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I rok: 4 pacjentów</li> <li>▪ II rok: 8 pacjentów.</li> </ul> <p>Wariant ten jest mało realistyczny, ponieważ prognozowane ilości rFVIII w ubiegłych latach były nawet kilkakrotnie niedoszacowane (<i>NPLH 2018, NPLH 2020</i>)</p> <p style="text-align: center;">Wariant XII</p> |
|                                |   |  |

| Zmienna modelu | Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW |  |
|----------------|---|--|
|                | Założenie analizy podstawowej                 | Założenie analizy wrażliwości  |
|                |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I rok: 8 pacjentów</li> <li>▪ II rok: 13 pacjentów.</li> </ul> <p style="text-align: center;">Wariant XIII</p> <p>(4) Oszacowanie liczebności populacji docelowej zakładając przy uwzględnieniu korekty w prognozie i rzeczywistej ilości zakupionego rFVIII z 2020 roku, pozostałe parametry tego wariantu tożsame z założeniami wariantu XII</p> <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I rok: 11 pacjentów</li> <li>▪ II rok: 20 pacjentów.</li> </ul> <p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I rok: 15 pacjentów</li> <li>▪ II rok: 25 pacjentów.</li> </ul> <p style="text-align: center;">Wariant XIV</p> <p>Wariant ten jest małorealistyczny, ponieważ prognozowane ilości rFVIII w ubiegłych latach były nawet kilkakrotnie niedoszacowane (<i>NPLH 2018, NPLH 2020</i>)</p> <p>(5) Udział chorych na ciężką hemofilię A wymagających rFVIII EHL wśród wszystkich chorych leczonych w ramach <i>NPLH 2020</i> w 2017 roku wyniósł 4%. W związku z czym założono, że ok. 2,25% udziału całego budżetu <i>NPLH 2020</i> przeznaczonego na zakup leków zostanie przeznaczone na zakup rFVIII EHL.</p> <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I rok: 11 pacjentów</li> <li>▪ II rok: 12 pacjentów.</li> </ul> <p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I rok: 15 pacjentów</li> <li>▪ II rok: 16 pacjentów.</li> </ul> <p style="text-align: center;">Wariant XV<br/>(Rozdział 13.3.5)</p> |

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów analizy wrażliwości:

#### Analiza podstawowa

- I. Cena leku Afstyła zwiększona o 5%;
- II. Cena leku Afstyła zmniejszona o 5%;
- III. Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA;
- IV. Zużycie leków z badań klinicznych (*Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-Long, A-LONG*);
- V. Zużycie leków z badań klinicznych (*Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE*);
- VI. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych;

- VII. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15;
- VIII. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych;
- IX. Minimalna masa ciała dorosłych chorych;
- X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym: 50% Afstyla, 50% Elocta;
- XI. Maksymalna liczebność populacji docelowej dzieci;
- XII. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII;
- XIII. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2019 roku;
- XIV. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2020 roku;
- XV. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany budżet na zakup leków w ramach *NPLH 2020*.

### 8.2.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P).

| Wariant analizy wrażliwości           | Rok    | Kategoria kosztów | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica kosztów [zł] |
|---------------------------------------|--------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| Analiza podstawowa                    | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>12 257 202</b>    | <b>18 311 946</b>          | <b>-6 054 744</b>    |
|                                       |        | Afstyla           | 12 257 202           | 0                          | 12 257 202           |
|                                       |        | Elocta            | 0                    | 18 311 946                 | -18 311 946          |
|                                       | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>12 782 302</b>    | <b>19 096 433</b>          | <b>-6 314 130</b>    |
|                                       |        | Afstyla           | 12 782 302           | 0                          | 12 782 302           |
|                                       |        | Elocta            | 0                    | 19 096 433                 | -19 096 433          |
| I. Cena leku Afstyla zwiększona o 5%; | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>12 870 062</b>    | <b>18 311 946</b>          | <b>-5 441 884</b>    |
|                                       |        | Afstyla           | 12 870 062           | 0                          | 12 870 062           |
|                                       |        | Elocta            | 0                    | 18 311 946                 | -18 311 946          |



| Wariant analizy wrażliwości  | Rok    | Kategoria kosztów | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica kosztów [zł] |
|--|--------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>13 421 417</b>    | <b>19 096 433</b>          | <b>-5 675 015</b>    |
|  |        | Afstyla           | 13 421 417           | 0                          | 13 421 417           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 19 096 433                 | -19 096 433          |
| II. Cena leku Afstyla zmniejszona o 5%   | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>11 644 342</b>    | <b>18 311 946</b>          | <b>-6 667 604</b>    |
|  |        | Afstyla           | 11 644 342           | 0                          | 11 644 342           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 18 311 946                 | -18 311 946          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>12 143 187</b>    | <b>19 096 433</b>          | <b>-6 953 246</b>    |
|  |        | Afstyla           | 12 143 187           | 0                          | 12 143 187           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 19 096 433                 | -19 096 433          |
| III. Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>13 435 336</b>    | <b>19 948 697</b>          | <b>-6 513 361</b>    |
|  |        | Afstyla           | 13 435 336           | 0                          | 13 435 336           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 19 948 697                 | -19 948 697          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>14 082 659</b>    | <b>20 953 111</b>          | <b>-6 870 452</b>    |
|  |        | Afstyla           | 14 082 659           | 0                          | 14 082 659           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 20 953 111                 | -20 953 111          |
| IV. Zużycie leków z badań klinicznych ( <i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-Long, A-LONG</i> )            | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>11 793 178</b>    | <b>15 261 097</b>          | <b>-3 467 919</b>    |
|  |        | Afstyla           | 11 793 178           | 0                          | 11 793 178           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 15 261 097                 | -15 261 097          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>12 286 089</b>    | <b>15 927 004</b>          | <b>-3 640 915</b>    |
|  |        | Afstyla           | 12 286 089           | 0                          | 12 286 089           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 15 927 004                 | -15 927 004          |
| V. Zużycie leków z badań klinicznych ( <i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE</i> )                          | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>11 238 877</b>    | <b>15 382 125</b>          | <b>-4 143 248</b>    |
|  |        | Afstyla           | 11 238 877           | 0                          | 11 238 877           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 15 382 125                 | -15 382 125          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>11 708 583</b>    | <b>16 125 352</b>          | <b>-4 416 769</b>    |
|  |        | Afstyla           | 11 708 583           | 0                          | 11 708 583           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 16 125 352                 | -16 125 352          |

| Wariant analizy wrażliwości  | Rok    | Kategoria kosztów | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica kosztów [zł] |
|--|--------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| VI. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych                 | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>13 203 108</b>    | <b>15 436 371</b>          | <b>-2 233 263</b>    |
|  |        | Afstyla           | 13 203 108           | 0                          | 13 203 108           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 15 436 371                 | -15 436 371          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>13 834 679</b>    | <b>16 097 667</b>          | <b>-2 262 989</b>    |
|  |        | Afstyla           | 13 834 679           | 0                          | 13 834 679           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 16 097 667                 | -16 097 667          |
| VII. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15   | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>14 569 063</b>    | <b>18 523 645</b>          | <b>-3 954 582</b>    |
|  |        | Afstyla           | 14 569 063           | 0                          | 14 569 063           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 18 523 645                 | -18 523 645          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>15 193 204</b>    | <b>19 317 201</b>          | <b>-4 123 997</b>    |
|  |        | Afstyla           | 15 193 204           | 0                          | 15 193 204           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 19 317 201                 | -19 317 201          |
| VIII. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych  | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>13 301 894</b>    | <b>19 872 689</b>          | <b>-6 570 795</b>    |
|  |        | Afstyla           | 13 301 894           | 0                          | 13 301 894           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 19 872 689                 | -19 872 689          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>13 826 994</b>    | <b>20 657 175</b>          | <b>-6 830 181</b>    |
|  |        | Afstyla           | 13 826 994           | 0                          | 13 826 994           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 20 657 175                 | -20 657 175          |
| IX. Minimalna masa ciała dorosłych chorych   | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>11 600 851</b>    | <b>17 331 375</b>          | <b>-5 730 524</b>    |
|  |        | Afstyla           | 11 600 851           | 0                          | 11 600 851           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 17 331 375                 | -17 331 375          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>12 125 952</b>    | <b>18 115 862</b>          | <b>-5 989 910</b>    |
|  |        | Afstyla           | 12 125 952           | 0                          | 12 125 952           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 18 115 862                 | -18 115 862          |
| X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym: 50% Afstyla, 50% Elocta | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>15 284 574</b>    | <b>18 311 946</b>          | <b>-3 027 372</b>    |
|  |        | Afstyla           | 6 128 601            | 0                          | 6 128 601            |
|  |        | Elocta            | 9 155 973            | 18 311 946                 | -9 155 973           |

| Wariant analizy wrażliwości  | Rok    | Kategoria kosztów | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica kosztów [zł] |
|--|--------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>15 939 368</b>    | <b>19 096 433</b>          | <b>-3 157 065</b>    |
|  |        | Afstyla           | 6 391 151            | 0                          | 6 391 151            |
|  |        | Elocta            | 9 548 216            | 19 096 433                 | -9 548 216           |
| XI. Maksymalna liczebność populacji docelowej dzieci   | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>13 875 368</b>    | <b>20 729 445</b>          | <b>-6 854 077</b>    |
|  |        | Afstyla           | 13 875 368           | 0                          | 13 875 368           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 20 729 445                 | -20 729 445          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>13 875 368</b>    | <b>20 729 445</b>          | <b>-6 854 077</b>    |
|  |        | Afstyla           | 13 875 368           | 0                          | 13 875 368           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 20 729 445                 | -20 729 445          |
| XII. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII                                      | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>4 267 469</b>     | <b>6 375 489</b>           | <b>-2 108 020</b>    |
|  |        | Afstyla           | 4 267 469            | 0                          | 4 267 469            |
|  |        | Elocta            | 0                    | 6 375 489                  | -6 375 489           |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>7 468 070</b>     | <b>11 157 106</b>          | <b>-3 689 036</b>    |
|  |        | Afstyla           | 7 468 070            | 0                          | 7 468 070            |
|  |        | Elocta            | 0                    | 11 157 106                 | -11 157 106          |
| XIII. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2019 roku | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>7 482 295</b>     | <b>11 178 358</b>          | <b>-3 696 062</b>    |
|  |        | Afstyla           | 7 482 295            | 0                          | 7 482 295            |
|  |        | Elocta            | 0                    | 11 178 358                 | -11 178 358          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>13 094 017</b>    | <b>19 562 126</b>          | <b>-6 468 109</b>    |
|  |        | Afstyla           | 13 094 017           | 0                          | 13 094 017           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 19 562 126                 | -19 562 126          |
| XIV. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2020 roku  | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>14 167 996</b>    | <b>21 166 624</b>          | <b>-6 998 628</b>    |
|  |        | Afstyla           | 14 167 996           | 0                          | 14 167 996           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 21 166 624                 | -21 166 624          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>24 793 994</b>    | <b>37 041 592</b>          | <b>-12 247 599</b>   |
|  |        | Afstyla           | 24 793 994           | 0                          | 24 793 994           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 37 041 592                 | -37 041 592          |

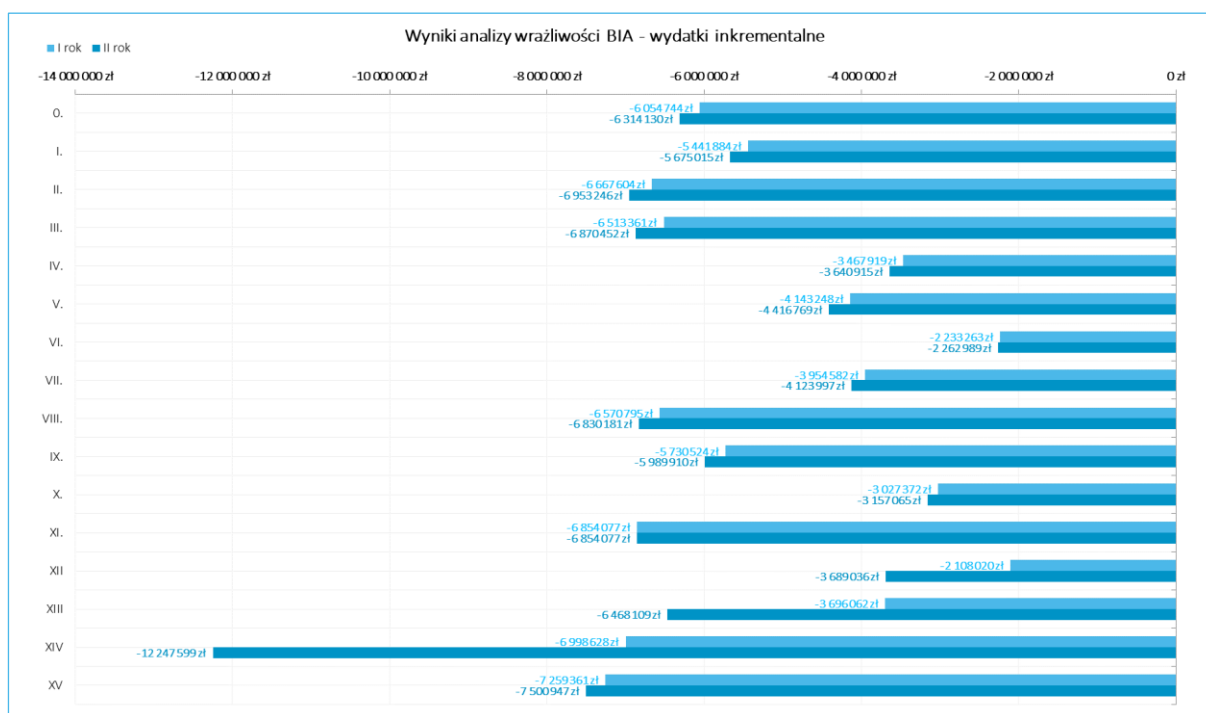
| Wariant analizy wrażliwości  | Rok    | Kategoria kosztów | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica kosztów [zł] |
|--|--------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| XV. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany budżet na zakup leków w ramach NPLH 2020 | I rok  | <b>RAZEM</b>      | <b>14 695 825</b>    | <b>21 955 186</b>          | <b>-7 259 361</b>    |
|  |        | Afstyla           | 14 695 825           | 0                          | 14 695 825           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 21 955 186                 | -21 955 186          |
|  | II rok | <b>RAZEM</b>      | <b>15 184 890</b>    | <b>22 685 838</b>          | <b>-7 500 947</b>    |
|  |        | Afstyla           | 15 184 890           | 0                          | 15 184 890           |
|  |        | Elocta            | 0                    | 22 685 838                 | -22 685 838          |

Z perspektywy płatnika publicznego najniższe oszczędności inkrementalne odnotowano w wariantcie XII analizy wrażliwości, w którym założono, że 22% prognozowanego zapotrzebowanie na zakup rFVIII zostanie przeznaczone na zakup rFVIII EHL. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyla oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 2,1 mln zł (I rok) oraz 3,7 mln zł (II rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyla będą równe odpowiednio 4,3 mln zł oraz 7,5 mln zł w I i II roku. Jednak należy zauważyć, że wariant ten wysoce mało prawdopodobny, ponieważ po przeanalizowaniu danych z NPLH da się zauważyć wyraźne różnice w ilości zaplanowanych zakupów rFVIII a rzeczywistości zakupionych jednostek rFVIII (zostało to uwzględnione w wariantcie XIII i XIV) w 2019 i 2020 roku. Co więcej utrudnione jest oszacowanie tej zmiany, ponieważ w 2019 rok (wariant XIII), różnica między planowanym zakupem rFVIII, a rzeczywistości zakupioną ilością rFVIII była zdecydowanie mniejsza niż w roku 2020.

Z perspektywy płatnika publicznego największe oszczędności inkrementalne odnotowano w wariantcie XIV analizy wrażliwości, w którym założono liczebność populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2020 roku. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyla oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 7,0 mln zł (I rok) oraz 12,2 mln zł (II rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyla będą równe odpowiednio 14,2 mln zł oraz 24,8 mln zł w I i II roku.

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

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



## 8.2.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P).

| Wariant analizy wrażliwości | Rok    | Kategoria kosztów | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica kosztów [zł] |
|-----------------------------|--------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| Analiza podstawowa          | I rok  | RAZEM             | ████████             | ████████                   | ████████             |
|                             |        | Afstyla           | ████████             | █                          | ████████             |
|                             |        | Elocta            | █                    | ████████                   | ████████             |
|                             | II rok | RAZEM             | ████████             | ████████                   | ████████             |
|                             |        | Afstyla           | ████████             | █                          | ████████             |

| Wariant analizy wrażliwości  | Rok    | Kategoria kosztów | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica kosztów [zł] |
|--|--------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| I. Cena leku Afstyła zwiększona o 5%   | I rok  | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  | II rok | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
| II. Cena leku Afstyła zmniejszona o 5%   | I rok  | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  | II rok | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
| III. Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA | I rok  | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  | II rok | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
| IV. Zużycie leków z badań klinicznych ( <i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-Long, A-LONG</i> )            | I rok  | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  | II rok | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
| V. Zużycie leków z badań klinicznych ( <i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE</i> )                          | I rok  | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |

| Wariant analizy wrażliwości  | Rok    | Kategoria kosztów | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica kosztów [zł] |
|--|--------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| VI. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych | II rok | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  |        | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  | I rok  | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  |        | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  |        | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
| VII. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15                         | II rok | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  |        | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  | I rok  | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  |        | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
| VIII. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych;                           | II rok | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  |        | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  |        | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  | I rok  | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  |        | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
| IX. Minimalna masa ciała dorosłych chorych                               | II rok | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |
|  | I rok  | Elocta            | █                    | ██████                     | ██████               |
|  |        | RAZEM             | ██████               | ██████                     | ██████               |
|  |        | Afstyla           | ██████               | █                          | ██████               |

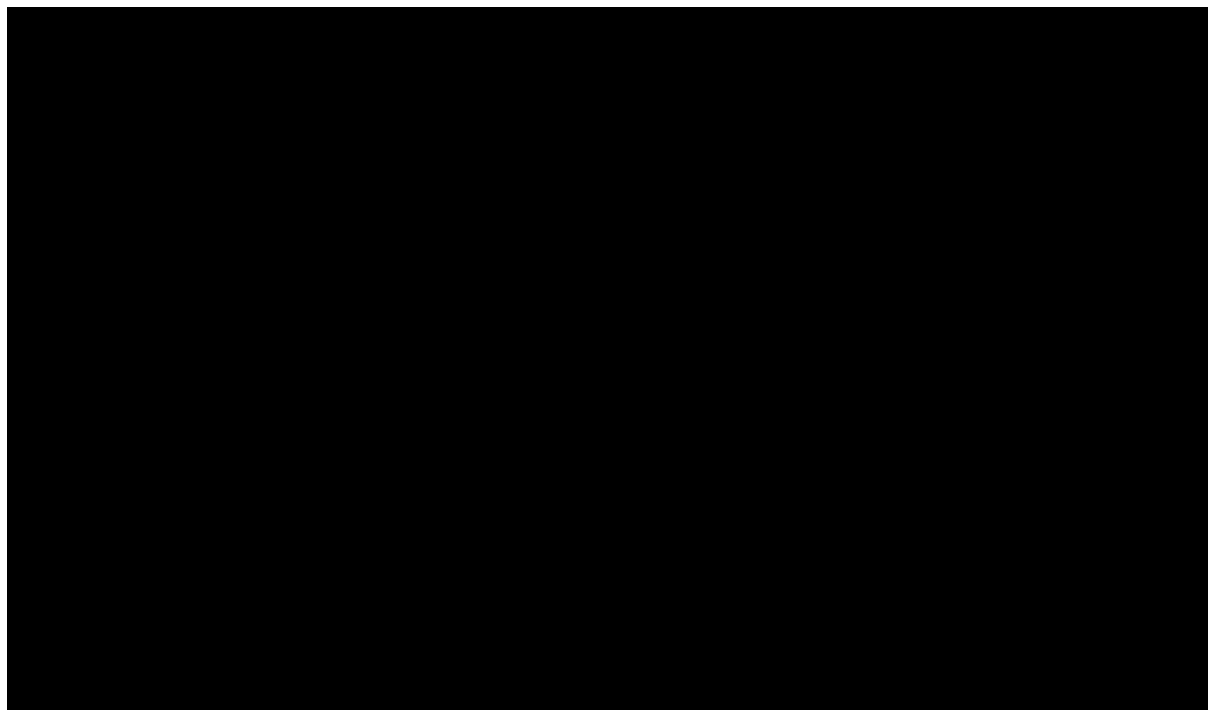
| Wariant analizy wrażliwości  | Rok    | Kategoria kosztów | Scenariusz nowy [zł] | Scenariusz istniejący [zł] | Różnica kosztów [zł] |
|--|--------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym: 50% Afstyla, 50% Elocta   | I rok  | Elocta            | █                    | ███                        | ███                  |
|  |        | RAZEM             | ███                  | ███                        | ███                  |
|  |        | Afstyla           | ███                  | █                          | ███                  |
|  | II rok | Elocta            | ███                  | ███                        | ███                  |
|  |        | RAZEM             | ███                  | ███                        | ███                  |
|  |        | Afstyla           | ███                  | █                          | ███                  |
| XI. Maksymalna liczebność populacji docelowej dzieci   | I rok  | Elocta            | █                    | ███                        | ███                  |
|  |        | RAZEM             | ███                  | ███                        | ███                  |
|  |        | Afstyla           | ███                  | █                          | ███                  |
|  | II rok | Elocta            | █                    | ███                        | ███                  |
|  |        | RAZEM             | ███                  | ███                        | ███                  |
|  |        | Afstyla           | ███                  | █                          | ███                  |
| XII. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII                                      | I rok  | Elocta            | █                    | ███                        | ███                  |
|  |        | RAZEM             | ███                  | ███                        | ███                  |
|  |        | Afstyla           | ███                  | █                          | ███                  |
|  | II rok | Elocta            | █                    | ███                        | ███                  |
|  |        | RAZEM             | ███                  | ███                        | ███                  |
|  |        | Afstyla           | ███                  | █                          | ███                  |
| XIII. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2019 roku | I rok  | Elocta            | █                    | ███                        | ███                  |
|  |        | RAZEM             | ███                  | ███                        | ███                  |
|  |        | Afstyla           | ███                  | █                          | ███                  |
|  | II rok | Elocta            | █                    | ███                        | ███                  |
|  |        | RAZEM             | ███                  | ███                        | ███                  |
|  |        | Afstyla           | ███                  | █                          | ███                  |
| XIV. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w   | I rok  | RAZEM             | ███                  | ███                        | ███                  |
|  |        | Afstyla           | ███                  | █                          | ███                  |





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

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



## 9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

## 10 Aspekty etyczne i społeczne

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

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

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

Lek Afstyła cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co doprowadza do istotnych zmian w farmakokinetyce leku. Najważniejszymi zaletami leku są wydłużenie czasu półtrwania czynnika i zmniejszenie immunogenności. Czynniki von Willebranda stabilizuje i chroni przed degradacją czynnika VIII. Zwiększona stabilność cząsteczki zapewniona przez pojedyncze kowalencyjne wiązanie odpowiada za możliwość osiągnięcia dłuższego czasu działania leku. Zwiększone powinowactwo do czynnika von Willebranda nie tylko wydłuża interwały pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, ale również obniża immunogenność leku poprzez zahamowanie endocytozy cząsteczki czynnika VIII przez komórki dendrytyczne. Wobec powyższego, oceniana interwencja potencjalnie może spełniać oczekiwania pacjentów chorujących na hemofilię typu A (Lieuw 2017).

Istotne, jest, że autorzy nowszych wytycznych klinicznych, wskazują, że u chorych na ciężką postać hemofilii A należy rozważyć zastosowanie koncentratów czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (EHL, z ang. *extended half-life*) (WFH 2020a, OKHCDO 2020, NH 2020). W zaleceniach podkreśla się, że wdrożenie terapii czynnikami typu EHL przyczynia się do zwiększenia skuteczności profilaktyki, a także niesie szereg korzyści dodatkowych tj. zmniejszenie zapotrzebowania na CVAD i jednocześnie zmniejszenie kosztów terapii i uniknięcie wielu powikłań tego zabiegu czy zmniejszenie uciążliwości terapii dla pacjenta i/lub jego opiekunów (WFH 2020a, NH 2020).

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 67).

Tabela 67. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Afstyła.

| Kryterium  | Ocena  |
|--|--|
| czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej | Nie<br>Leczenie będzie przebiegać zgodnie z kryteriami NPLH 2020 |

| Kryterium   | Ocena  |
|---|--|
| czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach   | Dostęp do leczenia będzie zobiektywizowany poprzez zapisy <i>NPLH 2020</i> |
| czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna  | Duża korzyść dla wąskiej grupy osób  |
| czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych   | Nie  |
| czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia                                 | Nie  |
| czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne  | Nie  |
| czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi  | Nie  |
| czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach  | Nie  |
| czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka   | Nie  |
| czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody  | Nie  |
| czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania   | Nie  |
| czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania | Nie  |

## 11 Dyskusja i ograniczenia

Głównym celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków Ministerstwa Zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Afstyła (lonoctocog alfa, rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, z ang. *rVIII-SingleChain*) w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH).

Lek Afstyła wyróżnia się unikalną technologią odróżniającą się od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia brakiem skomplikowanych modyfikacji łańcuchów cząsteczki (pegylacja, koniugacja z fragmentem Fc Ig itd.). Produkt Afstyła cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co doprowadza do istotnych zmian w farmakokinetyce leku. Najważniejszymi zaletami leku są wydłużenie czasu półtrwania czynnika i zmniejszenie immunogenności. Czynniki von Willebranda stabilizuje i chroni przed degradacją czynnika VIII. Zwiększona stabilność cząsteczki zapewniona przez pojedyncze

kowalencyjne wiązanie odpowiada za możliwość osiągnięcia dłuższego czasu działania leku. Zwiększone powinowactwo do czynnika von Willebranda nie tylko wydłuża interwały pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, ale również obniża immunogenność leku poprzez zahamowanie endocytozy cząsteczki czynnika VIII przez komórki dendrytyczne (*Lieuw 2017, ChPL Afstyła*). Główną niezaspokojoną potrzebą pacjentów z hemofilią A jest wynalezienie czynników krzepnięcia ze zmniejszoną immunogennością oraz wydłużonym czasem półtrwania. Ze względu na innowacyjną budowę lonoctocogu alfa, lek Afstyła w dużej mierze stanowi odpowiedź na wyżej wymienione niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

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

[REDACTED] Zużycie leków zostało zaczerpnięte z badań klinicznych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, ponieważ badania typu „*real-life*” najpewniej odwzorowują warunki zbliżone do codziennej praktyki klinicznej oraz są to jedyne źródła danych które bezpośrednio porównują zużycie leków Afstyła i Elocta.

Produkt leczniczy Elocta jest jedynym lekiem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu, który uczestniczył w przetargach dla koncentratów rekombinowanych czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji. W związku z czym założono, że w scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać produkt leczniczy Elocta (100% udziałów w rynku). W scenariuszu nowym produkt leczniczy Afstyła będzie dostępny w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (od stycznia 2022 roku). W scenariuszu nowym analizie podstawowej założono, że lek Afstyła przejmie [REDACTED] udziałów w rynku – [REDACTED]

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- Brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących lonoctocog alfa z komparatorem (efmorococog alfa), które stanowiłyby bezpośrednie komparatory dla wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – istniejące dane kliniczne nie pozwalają na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, jednakże można założyć, że w tym zakresie nie występują istotne różnice między porównywanymi terapiami.
- Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie miało odzwierciedlenie w zużyciu. Jednakże w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z programu lekowego oraz charakterystyka produktów leczniczych;
- Dane kliniczne wykorzystywane w analizie w populacji dzieci pochodzą w większości z badań klinicznych, gdzie populacja dzieci chorych na hemofilię A obejmowała pacjentów w wieku od 0 do 12 lat. Podobnie do oszacowań w populacji dorosłych pacjentów chorych na hemofilię A w większości korzystano z badań, w których populację docelową stanowili młodzież i dorośli chorzy na hemofilię A tzn. włączano osoby w wieku od 12 lat.
- Udział w rynku lonoctocogu alfa w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej określono w sposób arbitralny.

## 12 Wnioski końcowe

Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Afstyła (lonoctocog alfa), stosowanego u chorych na ciężką hemofilię A finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach moduły IV, który umożliwia stosowanie nowych leków i leków do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (NPLH 2020).

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa, (rFVIII-sc, z ang. *recombinant Factor VIII-SingleChain*) cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co odróżnia go od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia (rFVIII). Lonoctocog alfa jest unikalną technologią, która stanowi odpowiedź na

niezaspokojone potrzeby pacjentów (ang. *unmet needs*) – umożliwiła zmniejszenie częstości podawania wlewów leku i zmniejszyła ryzyko rozwoju inhibitorów.

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afstyła przy proponowanej cenie uwzględniającej instrument dzielenia ryzyka, spowoduje [REDACTED] łącznie o [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku. [REDACTED]

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

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

## 13 Załączniki

### 13.1 Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: zestawienie charakterystyk populacji i zużycia

Tabela 68. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej *Oliveri 2019* i *Simpson 2020*: charakterystyka chorych otrzymujących lek Afstyla i Elocta/Eloctate.

| Parametr                              | <i>Oliveri 2019</i> |                     | <i>Simpson 2020</i> |                     |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                       | Afstyla             | Elocta              | Afstyla             | Eloctate            |
| Liczba pacjentów ogółem               | 40                  | 47                  | 40                  | 40                  |
| Średni wiek (SD)                      | 29,9 lat (12,4 lat) | 32,0 lat (15,4 lat) | 28,7 lat (16,1 lat) | 30,8 lat (15,1 lat) |
| Liczba pacjentów w wieku ≥ 12 lat (%) | 39 (97,5%)          | 45 (95,7%)          | 35 (87,5%)          | 35 (87,5%)          |
| Liczba pacjentów w wieku < 12 lat (%) | 1 (2,5%)            | 2 (4,3%)            | 5 (12,5%)           | 5 (12,5%)           |
| Średnia masa ciała (SD)               | 75,6 kg (13,2 kg)   | 69,5 kg (16,2 kg)   | 60,3 kg (18,0 kg)   | 72,3 kg (34,9 kg)   |
| Średni czas obserwacji (zakres)       | 47 tyg. (8-78)      | 52 tyg. (52-52)     | 43 tyg. (16-97)     | 52 tyg. (52-52)     |
| Liczba pacjentów z ciężką hemofilią   | 12 (30%)            | 20 (42,6%)          | 35 (87,5%)          | 33 (82,5%)          |

Tabela 69. Porównanie zużycia leków Afstyla i Elocta/Eloctate w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Oliveri 2019*, *Simpson 2020*)

|   | <i>Oliveri 2019</i> |                   | <i>Simpson 2020</i>           |                                |       |
|---|---------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------|
|   | Afstyla             | Elocta            | Afstyla                       | Eloctate                       |       |
| Pacjenci z hemofilią A                              |                     |                   |                               |                                |       |
| Liczba chorych                                      | 40                  | 47                | 40                            | 40                             |       |
| Udział chorych otrzymujących schemat dawkowania (%) | Q2D                 | 5,0%              | 2,1%                          | 5,0%                           | 7,5%  |
|   | 3 dawki/tydz.       | 12,5%             | 12,8%                         | 35,0%                          | 22,5% |
|   | Q3D                 | 0%                | 8,5%                          | 2,5%                           | 2,5%  |
|   | 2 dawki/tydz.       | 77,5%             | 57,4%                         | 55,0%                          | 35,0% |
|   | 1 dawka/tydz.       | 5,0%              | 19,1%                         | 10,0%                          | 20,0% |
| Inna  | Bd.                 | Bd.               | Bd.                           | Q4D: 12,5%<br>Q5D: 2,5%        |       |
| Średnie tygodniowe zużycie (SD)                     | 59,2 IU/kg/tydz.    | 81,1 IU/kg/tydz.  | 91,1 (32,8) IU/kg/tydz.       | 103,6 (41,2) IU/kg/tydz.       |       |
| Średnie zużycie roczne*                             | 3 078,4 IU/kg/rok   | 4 217,2 IU/kg/rok | 4 737,2 IU/kg/rok             | 5 387,2 IU/kg/rok              |       |
| Mediana tygodniowego zużycia (zakres)               | 61,5 IU/kg/tydz.    | 87,0 IU/kg/tydz.  | 91,9 (16,9-163,9) IU/kg/tydz. | 108,5 (15,2-176,7) IU/kg/tydz. |       |
| Mediana zużycia rocznego*                           | 3 198, IU/kg/rok    | 4 524,0 IU/kg/rok | 4 778,8 IU/kg/rok             | 5 642,0 IU/kg/rok              |       |
| Pacjenci z hemofilią A w wieku ≥ 12 lat             |                     |                   |                               |                                |       |
| Liczba chorych                                      | Bd.                 | Bd.               | 35                            | 35                             |       |
| Średnie tygodniowe zużycie (SD)                     | Bd.                 | Bd.               | 88,5 IU/kg/tydz.              | 99,4 IU/kg/tydz.               |       |



|   | Olivieri 2019     |                   | Simpson 2020      |                   |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|   | Afstyla           | Elocta            | Afstyla           | Eloctate          |
| Średnie zużycie roczne*                 | Bd.               | Bd.               | 4 602,0 IU/kg/rok | 5 168,8 IU/kg/rok |
| Mediana tygodniowego zużycia            | Bd.               | Bd.               | 87,7 IU/kg/tydz.  | 99,4 IU/kg/tydz.  |
| Mediana zużycia rocznego*               | Bd.               | Bd.               | 4 560,4 IU/kg/rok | 5 168,8 IU/kg/rok |
| Pacjenci z hemofilią A w wieku < 12 lat |                   |                   |                   |                   |
| Liczba chorych                          | Bd.               | Bd.               | 5                 | 5                 |
| Średnie tygodniowe zużycie              | Bd.               | Bd.               | 108,9 IU/kg/tydz. | 132,9 IU/kg/tydz. |
| Średnie zużycie roczne*                 | Bd.               | Bd.               | 5 662,8 IU/kg/rok | 6 910,8 IU/kg/rok |
| Mediana tygodniowego zużycia            | Bd.               | Bd.               | 100,0 IU/kg/tydz. | 122,0 IU/kg/tydz. |
| Mediana zużycia rocznego*               | Bd.               | Bd.               | 5 200,0 IU/kg/rok | 6 344,0 IU/kg/rok |
| Pacjenci z ciężką hemofilią A           |                   |                   |                   |                   |
| Liczba chorych                          | 12                | 20                | 35                | 33                |
| Średnie tygodniowe zużycie              | 83,2 IU/kg/tydz.  | 97,2 IU/kg/tydz.  | 90,1 IU/kg/tydz.  | 107,8 IU/kg/tydz. |
| Średnie zużycie roczne*                 | 4 326,4 IU/kg/rok | 5 054,4 IU/kg/rok | 4 685,2 IU/kg/rok | 5 605,6 IU/kg/rok |
| Mediana tygodniowego zużycia            | 81,7 IU/kg/tydz.  | 88,7 IU/kg/tydz.  | Bd.               | Bd.               |
| Mediana zużycia rocznego*               | 4 248,4 IU/kg/rok | 4 612,4 IU/kg/rok | Bd.               | Bd.               |

Q2D: co drugi dzień

Q3D: co trzeci dzień

Q4D co czwarty dzień

Q5D co piąty dzień

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

## 13.2 Wyniki badania ankietowego

Tabela 70.

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |



### 13.3 Dodatkowe dane wykorzystane w analizie wrażliwości

#### 13.3.1 Zmiana ceny leku Afstyla

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

- Bez RSS: 2,205 zł/IU;
- Z RSS: [REDACTED]

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

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

- Bez RSS: 2,995 zł/IU;
- Z RSS: [REDACTED]

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

#### 13.3.2 Zużycie leków w przeliczeniu na masę ciała

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

Tabela 71. Zużycie leków – analiza wrażliwości.

| Wariant AW | Afstyla                      |                              | Elocta                       |                              |
|------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|            | Dzieci                       | Dorośli                      | Dzieci                       | Dorośli                      |
| AE SA: I   | Średnia 5 662,8<br>IU/kg/rok | Średnia 4 602,0<br>IU/kg/rok | Średnia 6 910,8<br>IU/kg/rok | Średnia 5 168,8<br>IU/kg/rok |

| Wariant AW              |   | Afstyła   |  | Elocta   |  |
|-------------------------|---|---|--|--|--|
|                         |   | Dzieci  | Dorośli  | Dzieci   | Dorośli  |
| BIA SA: III             | Zużycie z badań klinicznych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych na HA | <i>Simpson 2020</i><br>(podgrupa: hemofilia A wiek < 12 lat)    | <i>Simpson 2020</i><br>(podgrupa: hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)    | <i>Simpson 2020</i><br>(podgrupa: hemofilia A wiek < 12 lat)                     | <i>Simpson 2020</i><br>(podgrupa: hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)                                |
| AE SA: II<br>BIA SA: IV | Zużycie leków z badań klinicznych ( <i>Stasysdyn 2017, Mahlangu 2016, Kids A-LONG, A-LONG</i> )           | Średnia: 4 312 IU/kg/rok  | Średnia: 4 494 IU/kg/rok   | Mediana: 4 581,7 IU/kg/rok   | Średnia: 4 440,8 IU/kg/rok   |
|                         |   | <i>Stasysdyn 2017</i><br>(ciężka hemofilia A wiek < 12 lat)     | <i>Mahlangu 2016</i><br>(ciężka hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)      | <i>Kids A-LONG</i><br>(ciężka hemofilia A wiek < 12 lat)                         | <i>A-LONG</i><br>(ciężka hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)   |
| AE SA: III<br>BIA SA: V | Zużycie leków z badań klinicznych ( <i>Stasysdyn 2017, Mahlangu 2016, ASPIRE</i> )                        | Mediana: 4 109,0 IU/kg/rok                                      | Mediana: 4 283,0 IU/kg/rok                                       | Mediana: 5 113,7 IU / kg/rok   | Mediana: 4 134,0 IU/kg/rok   |
|                         |   | <i>Stasysdyn 2017</i><br>(ciężka hemofilia A wiek < 12 lat)     | <i>Mahlangu 2016</i><br>(ciężka hemofilia A, wiek ≥ 12 lat)      | Wyniki ostateczne <i>ASPIRE</i><br>(ciężka hemofilia A, średnia ważona 0<12 lat) | Wyniki ostateczne <i>ASPIRE</i><br>(ciężka hemofilia A, ≥ 12 lat, profilaktyka indywidualna) |
| AE SA: IV<br>BIA SA: VI | Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych                                      | 5 525,0 IU/kg/rok   | 4 550,0 IU/kg/rok  | 4 550,0 IU/kg/rok  | 4 550,0 IU/kg/rok  |
|                         |   | <i>ChPL Afstyła</i><br>(podgrupa: dzieci (0 do <12 lat))        | <i>ChPL Afstyła</i><br>(podgrupa: młodzież (> 12 lat) i dorośli) | <i>ChPL Elocta</i>   | <i>ChPL Elocta</i>   |
| AE SA: V<br>BIA SA: VII | Zużycie na podstawie programu lekowego B.15   | 5 460,0 IU/kg/rok   | 5 460,0 IU/kg/rok  | 5 460,0 IU/kg/rok  | 5 460,0 IU/kg/rok  |
|                         |   | <i>MZ 21/04/2021</i><br>(Podgrupa: dzieci powyżej 2 roku życia) |  |  |  |

### 13.3.3 Masa ciała chorych

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

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną i maksymalną masę ciała dorosłych chorych z badań klinicznych:

- Minimalna masa ciała: 60,3 kg (*Simpson 2020*);
- Maksymalna masa ciała: 75,9 kg (*Mahlangu 2014*).

Uwzględnienie alternatywnej masy ciała chorych uwzględniono w analizie wrażliwości:

- w wariantach VI i VII w analizie ekonomicznej;

- w wariancie VIII i IX w analizie wpływu na budżet płatnika.

### 13.3.4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

#### Scenariusz nowy

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których założono

Tabela 72. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości

| Interwencja                                 | Procentowy udział terapii |        | Liczba leczonych |        |
|---|---------------------------|--------|------------------|--------|
|   | I rok                     | II rok | I rok            | II rok |
| <b>Dzieci chore na ciężką hemofilię A</b>   |                           |        |                  |        |
| Afstyla (lonococogu alfa)                   | ■                         | ■      | ■                | ■      |
| Elocta (efmorococog alfa)                   | ■                         | ■      | ■                | ■      |
| <b>Dorośli chorzy na ciężką hemofilię A</b> |                           |        |                  |        |
| Afstyla (lonococogu alfa)                   | ■                         | ■      | ■                | ■      |
| Elocta (efmorococog alfa)                   | ■                         | ■      | ■                | ■      |

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

### 13.3.5 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

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

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

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

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

Tabela 73. Ilość koncentratów czynników krzepnięcia przewidywana do zakupu w kolejnych latach realizacji Programu (plan finansowy na 2019 r.) (NPLH 2020).

|  | 2019 r.- ilość zakupiona | 2019 r.- ilości planowane | 2020 r.- ilość zakupiona | 2020 r.- ilości planowane | 2021 r.   | 2022 r.   | 2023 r.    |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------|-----------|------------|
| koncentrat rekombinowanego czynnika VIII | 2 630 000                | 1 500 000                 | 2 500 000                | 8 300 000                 | 4 000 000 | 8 000 000 | 14 000 000 |

Na podstawie danych z NPLH 2020 dotyczących przewidywanej ilości rFVIII oszacowano, że w pierwszym roku refundacji leku Afstyła prognozowana ilość czynnika wynosi 8 000 000 IU (dane dla 2022 roku), a w II roku będzie równa 14 000 000 (dane dla 2023 roku).

Na podstawie rzeczywistych danych dotyczących leczenia chorych na hemofilię A oszacowano, przyjęto, że maksymalnie na leczenie rFVIII EHL będzie przełączane 22,4% chorych dzieci, którzy otrzymywali leczenie standardowymi rFVIII – założono, że będzie to odzwierciedlać udział rFVIII w całkowitej liczbie zakupionych jednostek rFVIII (Peyvandi 2019).

Następnie znając stosunek udziałów dzieci i dorosłych w liczebności populacji docelowej z oszacowania liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej na podstawie danych NFZ oraz danych literaturowych (w I roku: 42,40% dzieci i 57,59% dorośli; w II roku: 43,66% dzieci i 56,34% dorośli) oraz średnie roczne zużycie leku Afstyła w populacji dzieci i dorosłych obliczono średnie roczne zużycie leku Afstyła na chorego na ciężką hemofilię A.

Tabela 74. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII – analiza wrażliwości.

| Podgrupa      | Udział w liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej | Roczne zużycie leku Afstyla (IU/rok/pacjenta) | Średnie roczne zużycie leku Afstyla (IU/rok/pacjenta) <sup>^</sup> | Przewidywany zakup rFVIII EHL (IU)* | Liczba pacjentów w populacji docelowej |
|---------------|---|---|--|-------------------------------------|--|
| <b>I rok</b>  |   |   |  |                                     |  |
| Dzieci        | 42,40%  | 140 100,41                                    | 234 811,22   | 1 792 000                           | 3                                      |
| Dorośli       | 57,59%  | 304 555,12                                    |  |                                     | 4                                      |
| <b>II rok</b> |   |   |  |                                     |  |
| Dzieci        | 43,66%  | 140 100,41                                    | 232 749,87   | 3 136 000                           | 6                                      |
| Dorośli       | 56,34%  | 304 555,12                                    |  |                                     | 8                                      |

<sup>^</sup> Średnia ważona udziałem pacjentów w grupie wiekowej dzieci i dorosłych z analizy podstawowej

\* Przewidywany zakup rFVIII EHL (IU) skorygowany udziałem chorych którzy otrzymują rFVIII EHL (*Peyvandi 2019*)

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

- w populacji dzieci:
  - I rok: 3 pacjentów;
  - II rok: 6 pacjentów;
- w populacji dorosłych:
  - I rok: 4 pacjentów;
  - II rok: 8 pacjentów.

Pomimo, że wariant ten został opracowany na podstawie danych z NPLH jest on mało prawdopodobny. Między innymi ze względu na ograniczone dane oraz dynamicznie zmieniający się rynek rFVIII nie jest możliwa realistyczna prognoza ilości kupowanych rFVIII w kolejnych latach, czego potwierdzeniem są różnice między prognozami i rzeczywistymi zakupami w ramach NPLH w ubiegłych latach (*NPLH 2018, NPLH 2020*).

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

## Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2019 i 2020 roku

Pomimo, tego, że budżet NPLH jest stały, możliwe jest zwiększenie ilości kupowanych produktów określonej kategorii, ale kosztem zmniejszonego wolumenu innego produktu leczniczego. W 2019 roku planowano zakup 1,50 mln jednostek koncentratu rekombinowanego czynnika VIII, podczas gdy w rzeczywistości zakupiono 2,63 mln jednostek. Natomiast w 2020 roku planowano zakup 2,50 mln jednostek koncentratu rekombinowanego czynnika VIII, podczas gdy w rzeczywistości zakupiono 8,30 mln jednostek (NPLH 2020).

Tabela 75. Ilość koncentratów czynników krzepnięcia przewidywana do zakupu i zakupiona w 2019 roku (NPLH 2020).

|          | rFVIII- ilość zakupiona | rFVIII- ilości planowane | Wzrost ilości zakupionej względem ilości planowanej |
|----------|-------------------------|--------------------------|---|
| 2019 rok | 2 630 000               | 1 500 000                | 175%  |
| 2020 rok | 2 500 000               | 8 300 000                | 332%  |

W analizie wrażliwości założono, że podobna sytuacja może mieć miejsce w kolejnych latach. Zwłaszcza, że w latach ubiegłych prognozowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII był nawet kilkukrotnie niższy niż rzeczywisty (MZ 2018).

Pozostałe założenia niniejszego wariantu analizy wrażliwości są tożsame z wariantem „Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII”.

Tabela 76. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2019 roku – analiza wrażliwości.

| Podgrupa      | Udział w liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej | Roczne zużycie leku Afstyla (IU/rok/pacjenta) | Średnie roczne zużycie leku Afstyla (IU/rok/pacjenta) <sup>^</sup> | Przewidywany zakup rFVIII EHL (IU) | Liczba pacjentów w populacji docelowej |
|---------------|---|---|--|------------------------------------|--|
| <b>I rok</b>  |   |   |  |                                    |  |
| Dzieci        | 42,40%  | 140 100,41                                    | 234 811,22   | 3 141 973*                         | 6                                      |
| Dorośli       | 57,59%  | 304 555,12                                    |  |                                    | 8                                      |
| <b>II rok</b> |   |   |  |                                    |  |
| Dzieci        | 43,66%  | 140 100,41                                    | 232 749,87   | 5 498 453*                         | 10                                     |
| Dorośli       | 56,34%  | 304 555,12                                    |  |                                    | 13                                     |

<sup>^</sup> średnia ważona udziałem pacjentów w grupie wiekowej dzieci i dorosłych z analizy podstawowej;

\* wzrost o 175% w stosunku do planowanego zakupu skorygowany udziałem chorych którzy otrzymają rFVIII EHL (Peyvandi 2019)

Oszacowana liczebność populacji docelowej przy założeniu, że całe prognozowane zapotrzebowanie na zakup rFVIII zostanie przeznaczone na zakup rFVIII EHL z korektą z 2019 roku ( $39\% = 175\% \times 22\%$ ) wynosi:

- w populacji dzieci:
  - I rok: 6 pacjentów;
  - II rok: 10 pacjentów;
- w populacji dorosłych:
  - I rok: 8 pacjentów;
  - II rok: 13 pacjentów.

Tabela 77. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2020 roku – analiza wrażliwości.

| Podgrupa      | Udział w liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej | Roczne zużycie leku Afstyla (IU/rok/pacjenta) | Średnie roczne zużycie leku Afstyla (IU/rok/pacjenta) <sup>^</sup> | Przewidywany zakup rFVIII EHL (IU) | Liczba pacjentów w populacji docelowej |
|---------------|---|---|--|------------------------------------|--|
| <b>I rok</b>  |   |   |  |                                    |  |
| Dzieci        | 42,40%  | 140 100,41                                    | 234 811,22   | 5 949 440*                         | 11                                     |
| Dorośli       | 57,59%  | 304 555,12                                    |  |                                    | 15                                     |
| <b>II rok</b> |   |   |  |                                    |  |
| Dzieci        | 43,66%  | 140 100,41                                    | 232 749,87   | 10 411 520*                        | 20                                     |
| Dorośli       | 56,34%  | 304 555,12                                    |  |                                    | 25                                     |

<sup>^</sup> średnia ważona udziałem pacjentów w grupie wiekowej dzieci i dorosłych z analizy podstawowej;

\* wzrost o 332% w stosunku do planowanego zakupu skorygowany udziałem chorych którzy otrzymają rFVIII EHL (Peyvandi 2019).

Oszacowana liczebność populacji docelowej przy założeniu, że całe prognozowane zapotrzebowanie na zakup rFVIII zostanie przeznaczone na zakup rFVIII EHL z korektą z 2020 roku ( $75\% = 332\% \times 22\%$ ) wynosi:

- w populacji dzieci:
  - I rok: 11 pacjentów;
  - II rok: 20 pacjentów;
- w populacji dorosłych:
  - I rok: 15 pacjentów;
  - II rok: 25 pacjentów.

Pomimo, że wariant ten został opracowany na podstawie danych z NPLH jest on maforealistyczny. Ze względu na ograniczone dane oraz dynamicznie zmieniający się rynek rFVIII nie jest możliwa realistyczna prognoza ilości kupowanych rFVIII w kolejnych latach, czego potwierdzeniem są właśnie różnice między prognozami i rzeczywistymi zakupami w ramach NPLH w ubiegłych latach (MZ 2018, NPLH 2020).



Warianty te testowano w XIII i XIV wariancie analizie wrażliwości do analizy wpływu na budżet płatnika.

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

Budżet Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 jest stały w kolejnych latach. W analizie wrażliwości założono, że część budżetu zostanie przeznaczona wyłącznie na zakup rFVIII EHL. W tym celu oszacowano, że 57% (1 540/2 713) wszystkich chorych leczonych w ramach NPLH w 2017 roku stanowili pacjenci chorzy na hemofilię A. Natomiast zgodnie z założeniami przyjętymi w podstawowym oszacowaniu liczebności populacji docelowej dorośli chorzy na ciężką hemofilię A, którzy wymagają zmiany terapii z rFVIII na rFVIII EHL stanowią 4,0% (46% x 8,7%) wszystkich chorych na hemofilię A. Założono, że udział pacjentów chorych na ciężką hemofilię A wymagających zmiany na terapię rFVIII EHL w NPLH będzie odzwierciedlał udział wydatków z budżetu na rFVIII EHL. Znając średni koszt terapii lekiem Afstyla (z RSS: 316 868 zł/pacjent na rok; waga: udziały dzieci i dorosłych w populacji docelowej w analizie podstawowej w I roku wg oszacowania opartego na danych literaturowych) oszacowano liczebność populacji docelowej, której leczenie może zostać pokryte z budżetu NPLH 2020.

Tabela 78. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany budżet NPLH 2020 – analiza wrażliwości.

| Rok     | Budżet na leki [zł] | Udział budżetu na zakup rFVIII EHL* | Budżet na zakup rFVIII EHL [zł] | Średnie koszt rocznej terapii lekiem Afstyla (zł/rok/pacjenta)^ | Średnia liczba pacjentów (dzieci + dorośli) |
|---------|---------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---|---|
| 2021 r. | 351 700 000         | 2,25%                               | 7 924 321                       | 316 868   | 25 (11+14)                                  |
| 2022 r. | 369 600 000         | 2,25%                               | 8 327 634                       | 316 868   | 26 (11+15)                                  |
| 2023 r. | 381 900 000         | 2,25%                               | 8 604 771                       | 316 868   | 27 (12+16)                                  |

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

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

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

- w populacji dzieci:
  - I rok: 11 pacjentów;
  - II rok: 12 pacjentów;

- w populacji dorosłych:
  - I rok: 15 pacjentów;
  - II rok: 16 pacjentów.

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

### Oszacowanie liczebności populacji dzieci na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za pierwsze półrocze 2020 roku

W Uchwałach Rady NFZ za pierwsze półrocze 2020 roku opublikowano, że w 2020 r w ramach programu lekowego B.15 leczenie rFVIII otrzymało 309 chorych (*UR NFZ 2020*). Nie jest jasne, dlaczego najnowsze dane dotyczące liczebności chorych w programie prawie dwukrotnie przewyższają dotychczas raportowane liczebności pacjentów. W związku z czym w analizie wrażliwości oszacowano liczebność populacji dzieci zakładając, że w programie lekowym B.15 aktualnie uczestniczy 309 osób, populacja stała w czasie.

Tabela 79. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dzieci chore na ciężką hemofilię A – analiza wrażliwości.

| Kategoria  | I rok | II rok |
|--|-------|--------|
| Liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego B.15                     | 309   | 309    |
| Udział chorych przełączanych z rFVIII na rFVIII EHL ( <i>Peyvandi 2019</i> ) |       | 15,56% |
| Liczebność populacji docelowej   | 48    | 48     |

Liczebność populacji docelowej obejmująca dzieci chore na ciężką hemofilię A wyniesie w pierwszym roku 48 chorych a w drugim roku 48 chorych.

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

## 13.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

## Spis Tabel

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Dawkowanie leku Afstyla ( <i>ChPL Afstyla</i> ). .....  | 20 |
| Tabela 2. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta. ....   | 23 |
| Tabela 3. Roczna częstość występowania epizodów krwawień, zestawienie wyników dla leków Afstyla oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat. ....   | 25 |
| Tabela 4. Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostaz, zestawienie wyników dla leków Afstyla oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat. ....  | 26 |
| Tabela 5. Zestawienie oceny bezpieczeństwa produktów Afstyla oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat. ....  | 26 |
| Tabela 6. Warunki refundacji leku Afstyla (lonoctocog alfa) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego B.15 ( <i>MZ 21/04/2021</i> ). ....                        | 27 |
| Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyla w terapii dzieci chorych na hemofilię A. ....   | 29 |
| Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lonoctocogu alfa Pubmed. ....   | 30 |
| Tabela 9. Roczne koszty leczenia lonoctocogiem alfa w porównaniu z turoctocogiem alfa oraz efmoroctocogiem alfa w ramach ubezpieczenia zdrowotnego w Niemczech w populacji chorych na hemofilię A ( <i>IQWiG 2017</i> ). .... | 33 |
| Tabela 10. Średni wiek pacjentów stosujących rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego (dane NFZ z <i>AWA Nuwiq 2015</i> oraz prognoza własna). ....  | 37 |
| Tabela 11. Średnia masa ciała w populacji ogólnej i w populacji chłopców w wieku 0-14 lat w Polsce ( <i>GUS 2016</i> ). ....  | 37 |
| Tabela 12. Prognozowana średnia masa ciała chorych na hemofilię A leczonych w programie lekowym w latach 2019-2023. ....  | 38 |
| Tabela 13. Masa ciała dorosłych chorych na hemofilię A. ....  | 38 |
| Tabela 14. Roczne zużycie lonoctocogu alfa wg <i>ChPL Afstyla</i> . ....  | 40 |
| Tabela 15. Roczne zużycie lonoctocogu alfa wg aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) ( <i>MZ 21/04/2021</i> ). ....                                | 40 |
| Tabela 16. Opis interwencji ocenianej w badaniach oceniających lonoctocog alfa (produkt Afstyla); badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i> . ....   | 42 |
| Tabela 17. Ocena zużycia leku; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i> . ....  | 42 |
| Tabela 18. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej <i>Olivieri 2019</i> i <i>Simpson 2020</i> : charakterystyka chorych otrzymujących lek Afstyla. ....  | 44 |
| Tabela 19. Zużycie leków Afstyla w rzeczywistej praktyce klinicznej ( <i>Olivieri 2019</i> , <i>Simpson 2020</i> ). ....  | 44 |
| Tabela 20. Analiza podstawowa – zużycie leku Afstyla w rzeczywistej praktyce klinicznej ( <i>Olivieri 2019</i> , <i>Simpson 2020</i> ) ....   | 46 |
| Tabela 21. Dawkowanie efmoroctocogu alfa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego <i>ChPL Elocta</i> . ...   | 47 |
| Tabela 22. Roczne zużycie efmoroctocogu alfa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego <i>ChPL Elocta</i> .47   | 47 |

|  |    |
|--|----|
| Tabela 23. Roczne zużycie efmoroctocogu w ramach profilaktyki wg aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 21/04/2021). .....                        | 48 |
| Tabela 24. Kryteria selekcji chorych w badaniach zawierających dane dotyczące zużycia rFVIIIc w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię A. ....  | 49 |
| Tabela 25. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach zawierających dane dotyczące zużycia rFVIII w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię A – dane dla komparatorów leku Afstyła..... | 50 |
| Tabela 26. Roczne zużycie efmoroctocogu alfa na podstawie badań klinicznych <i>Kids A-LONG, A-LONG, ASPIRE</i> ). 51   |    |
| Tabela 27. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej <i>Olivieri 2019 i Simpson 2020</i> : charakterystyka chorych otrzymujących lek Elocta/Eloctate. ....  | 53 |
| Tabela 28. Zużycie leku Elocta/Eloctate w rzeczywistej praktyce klinicznej ( <i>Olivieri 2019, Simpson 2020</i> ).....   | 54 |
| Tabela 29. Analiza podstawowa - zużycie leku Elocta/Eloctate w rzeczywistej praktyce klinicznej ( <i>Olivieri 2019, Simpson 2020</i> ) .....   | 56 |
| Tabela 30. Roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A (PPP/PPP+P).....  | 58 |
| Tabela 31. Roczny koszt refundacji efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A (PPP/PPP+P)..   | 59 |
| Tabela 32. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA. ....   | 61 |
| Tabela 33. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym (PPP/PPP+P, z RSS, bez RSS). ....  | 62 |
| Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS).....  | 63 |
| Tabela 35. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS). ....  | 64 |
| Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, z RSS).....  | 64 |
| Tabela 37. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS). ....  | 65 |
| Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS).....   | 66 |
| Tabela 39. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS).....  | 66 |
| Tabela 40. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, z RSS).....   | 67 |
| Tabela 41. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, z RSS).....  | 68 |
| Tabela 42. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.....  | 69 |
| Tabela 43. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów bez RSS (PPP/ PPP+P). ....  | 72 |
| Tabela 44. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów z RSS (PPP/ PPP+P). ....  | 75 |
| Tabela 45. Warunki refundacji leku Afstyła (lonoctocog alfa) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego B.15 (MZ 21/04/2021).....                                    | 86 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 46. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyla w terapii dzieci chorych na hemofilię A.....   | 87  |
| Tabela 47. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) (MZ 2018).....  | 89  |
| Tabela 48. Liczba pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem grup wiekowych (AWA ReFacto AF 2017).....   | 90  |
| Tabela 49. Liczba chorych na hemofilię A przyjmujących koncentraty czynnika VIII w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018" (NCK 2013)..... | 90  |
| Tabela 50. Liczba pacjentów z hemofilią A leczonych w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" (AWA ReFacto AF 2017).....                           | 91  |
| Tabela 51. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A z rejestru HemoRec oraz z narodowego rejestru w Polsce (Zdziarska 2011).....   | 91  |
| Tabela 52. Liczba chorych otrzymujących rFVIII w programie lekowym B.15.^^.....   | 93  |
| Tabela 53. Udział chorych na hemofilię A, którzy zostają przełączeni na terapię rFVIII EHL (Peyvandi 2019).....   | 93  |
| Tabela 54. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dzieci chore na ciężką hemofilię A.....   | 94  |
| Tabela 55. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dorośli chorzy na ciężką hemofilię A.....   | 96  |
| Tabela 56. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dzieci chore na ciężką hemofilię A, którzy zostaną zakwalifikowani do Modułu IV w oparciu o opinię ekspertki klinicznej.....                        | 97  |
| Tabela 57. Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej.....   | 98  |
| Tabela 58. Struktura liczby leczonych w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa.....   | 99  |
| Tabela 59. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza podstawowa.....   | 99  |
| Tabela 60. Roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa i efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A (PPP/PPP+P).....  | 101 |
| Tabela 61. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.....   | 102 |
| Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, bez RSS).....   | 105 |
| Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, z RSS).....   | 106 |
| Tabela 64. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA.....   | 107 |
| Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P).....  | 112 |
| Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P).....  | 117 |
| Tabela 67. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Afstyla.....  | 123 |
| Tabela 68. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej <i>Olivieri 2019</i> i <i>Simpson 2020</i> : charakterystyka chorych otrzymujących lek Afstyla i Elocta/Eloctate.....                                   | 128 |
| Tabela 69. Porównanie zużycia leków Afstyla i Elocta/Eloctate w rzeczywistej praktyce klinicznej ( <i>Olivieri 2019</i> , <i>Simpson 2020</i> ).....  | 128 |
| Tabela 70. Liczba złożonych wniosków, dotyczących włączenia pacjentów do Modułu IV w ramach NPLH – wg dr n. med. Joanny Zdziarskiej.....  | 129 |
| Tabela 71. Zużycie leków – analiza wrażliwości.....   | 130 |
| Tabela 72. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości.....  | 132 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 73. Ilość koncentratów czynników krzepnięcia przewidywana do zakupu w kolejnych latach realizacji Programu (plan finansowy na 2019 r.) ( <i>NPLH 2020</i> ). .....                   | 133 |
| Tabela 74. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII – analiza wrażliwości. ....                                     | 134 |
| Tabela 75. Ilość koncentratów czynników krzepnięcia przewidywana do zakupu i zakupiona w 2019 roku ( <i>NPLH 2020</i> ). .....  | 135 |
| Tabela 76. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2019 roku – analiza wrażliwości. .... | 135 |
| Tabela 77. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII z zastosowaniem korekty z 2020 roku – analiza wrażliwości. .... | 136 |
| Tabela 78. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany budżet <i>NPLH 2020</i> – analiza wrażliwości. ....  | 137 |
| Tabela 79. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dzieci chore na ciężką hemofilię A – analiza wrażliwości. ....  | 138 |

## Spis Wykresów

|   |     |
|---|-----|
| Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ionoctocogu alfa. ....                                   | 32  |
| Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: Ionoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS). .... | 63  |
| Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: Ionoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, z RSS). ....   | 65  |
| Wykres 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: Ionoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS). ....          | 66  |
| Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: Ionoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS). ....                     | 67  |
| Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie bez RSS (dzieci, PPP/PPP+P). ....                          | 73  |
| Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie bez RSS (dorośli, PPP/PPP+P). ....                         | 74  |
| Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie z RSS (dzieci, PPP/PPP+P). ....                            | 76  |
| Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie z RSS (dorośli, PPP/PPP+P). ....                           | 77  |
| Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (PPP/PPP+P, bez RSS). ....   | 105 |
| Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (PPP/PPP+P, z RSS). ....   | 107 |
| Wykres 12. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P). ....   | 117 |
| Wykres 13. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P). ....   | 122 |

## Piśmiennictwo

- Afstyla AK 2021** [redacted] Afstyla (lonoctocog alfa) w profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii A. Analiza Kliniczna. Kraków 2021.
- Afstyla APD 2021** [redacted] Afstyla (lonoctocog alfa) w profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii A. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2021.
- Al-Salama 2017** Al-Salama ZT, Scott LJ. Lonoctocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs* 2017; 77(15):1677-1686
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AWA Nuwiq 2015** Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Nuwiq (simoktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-26/2015
- AWA ReFacto AF 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku ReFacto AF (moroktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (ICD-10 D66, D67) Analiza Weryfikacyjna. Nr: OT.4351.39.2017. Data ukończenia: 16.11.2017 r.
- CHMP 2016** European Medicines Agency. Summary of opinion: Afstyla (lonoctocog alfa). 10 November 2016. EMA/699392/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use.
- ChPL Elocta** Charakterystyka produktu leczniczego Elocta z dnia 06.03.2018r. 30/01/2018 Elocta - EMEA/H/C/003964 -N/0020.  
Data ostatniego dostępu: 01.03.2021r.
- EMA 2017a** European Medicines Agency. Afstyla lonoctocog alfa.  
Dostęp on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004075/human\\_med\\_002055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004075/human_med_002055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2018r.
- GUS 2016** Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Data publikacji:01.07.2016.  
Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>  
Data ostatniego dostępu: 04.06.2018 r.
- IQWiG 2017** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 506. Lonoctocog alfa (Hamophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung  
Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
- Klamroth 2016** Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, Santagostino E, Davis J, Huth-Kühne A, Leissing C, Neumeister P, Bensen-Kennedy D, Feussner A, Limsakun T, Zhou M, Veldman A, St Ledger K, Blackman N, Pabinger I. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(5):730-738
- Lieuw 2017** Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *Journal of Blood Medicine* 2017;8 67-73.
- Mahlangu 2014 (A LONG)** Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF; A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):317-25.
- Mahlangu 2016** Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC,



- P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Lim-sakun T, Veldman A, Ledger KSt, Pabinger I. Efficacy and safety of rVIII-Singlechain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood* 2016; 128(5):630-637
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 21/04/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
- MZ 2018** Minister Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Warszawa 2018r. Aktualizacja: 16.03.2018r.
- NCK 2013** Narodowe Centrum Krwi. Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nck.gov.pl/hemofilia/>  
Data ostatniego dostępu: 15.03.2018r.
- NH 2020** Nordic Hemophilia Guidelines. January 2020.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://nordhemophilia.org/frontpage/guidelines/>  
Data ostatniego dostępu: 18.03.2021 r.
- Nolan 2016 (ASPIRE)** Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, Allen G. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(1):72-80
- Nolan 2020 (ASPIRE)** Nolan B, Mahlangu J, Pabinger I, Young G, Konkle BA, Barnes C, Nogami K, Santagostino E, Pasi KJ, Khoo L, Winding B, Yuan H, Fruebis J, Rudin D, Oldenburg J. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia*. 2020 May;26(3):494-502. doi: 10.1111/hae.13953. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227570; PMCID: PMC7384031.
- NPLH 2020** Minister Zdrowia PROGRAM POLITYKI ZDROWOTNEJ Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne OKRES REALIZACJI Lata 2019-2023. Warszawa 2018 r.
- OKHCDO 2020** Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, Talks K, Tunstall O, Biss T and British Society for Haematology. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *British Journal of Haematology*, 2020, 190: 684–695.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2020/10/Guidelines-on-the-use-of-prophylactic-factor-replacement-for-children-and-adults-with-Haemophilia-A-and-B.-A-British-Society-for-Haematology-Guideline..pdf>  
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- Olivieri 2020** Olivieri M., Sommerer P., Maro G., Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in haemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. *Eur J Haematol*. 2020 Apr;104(4):310-317.
- Orphanet 2018** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms. January 2018.  
Dostęp on-line pod adresem: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 14.03.2018r.
- Simpson 2020** Simpson M, Desai V, Maro G, Yan S. Comparing Factor Use and Bleed Rates in

- U.S. Hemophilia A Patients Receiving Prophylaxis with 3 Different Long-Acting Recombinant Factor VIII Products. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(4):504-12
- Stasyshyn 2017** Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2017; 15(4):636-644
- Statystyki NFZ 2020** Statystyki Narodowego Funduszu Zdrowia  
Dostęp on-line: <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund>
- UR NFZ 2020** Uchwała Nr 11/2020/Iv Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- Wang 2018** Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia.* 2018;00:1-6.
- WFH 2020** World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019.
- WFH 2020a** Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Linás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Zelman Lewis S, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition.* *Haemophilia* 2020;26(Suppl 6):1-158.
- Windyga 2016** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematologica Polonica* 47 (2016) 86-114.
- Windyga 2017a** Windyga 6.3. Skazy krwotoczne. 6.3.1. Skazy krwotoczne osoczowe wrodzone 6.3.1.1. Hemofilia A. W: *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków* 2017.
- Young 2015 (Kids A-LONG)** Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G, Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6):967-977
- Zdziarska 2011** Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A et al. Registry of inherited bleeding disorders in Poland – current status and potential role of the HemoRec database. *Haemophilia* (2011), 17, e-189-e195.
- ZZP-198/19** Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia  
Przetarg na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia viii minimum ii generacji wraz z dostawą do centrów leczenia hemofilii oraz do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa. SIWZ z dnia 04.10.2019 r.
- ZZP-202/19** Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia  
Przetarg na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia viii minimum ii generacji części: 1÷2. SIWZ z dnia 04.10.2019 r.
- ZZP-92/20** Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia  
Przetarg na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia viii minimum ii generacji części: 1÷2. SIWZ z dnia 06.04.2020 r.