

---



# **ANALIZA EKONOMICZNA**

## **ZASTOSOWANIE PREPARATU RECOMBIMATE® W LECZENIU PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ A**

Wersja 2.0



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Baxter Polska Sp. z o.o.**

ul. Kruczkowskiego 8  
00-380 Warszawa

[Redacted]

[Redacted]

**spis treści**

<b>Streszczenie .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Wprowadzenie do analizy .....</b>	<b>7</b>
1.1. Cel .....	7
1.2. Problem zdrowotny .....	7
1.3. Interwencja oceniana .....	9
1.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	9
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy .....	9
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>13</b>
2.1. Populacja docelowa .....	13
2.2. Stan aktualny .....	13
2.3. Porównywane interwencje .....	16
2.4. Perspektywa analizy .....	17
2.5. Horyzont czasowy analizy .....	17
2.6. Pomiar efektów zdrowotnych .....	17
2.7. Kategorie kosztowe .....	18
2.8. ██████████ .....	19
2.9. Dyskontowanie .....	19
2.10. Analiza wrażliwości .....	19
<b>3. Dane uwzględnione w analizie .....</b>	<b>21</b>
3.1. Dawkowanie czynników krzepnięcia .....	21
3.2. Parametry przebiegu choroby .....	22
3.3. Koszty .....	23
3.4. Podsumowanie założeń analizy .....	24
3.5. Analiza wrażliwości .....	25
<b>4. Walidacja .....</b>	<b>27</b>
4.1. Walidacja wewnętrzna .....	27
4.2. Walidacja konwergencji .....	27
4.3. Walidacja zewnętrzna .....	27
<b>5. Wyniki analizy .....</b>	<b>28</b>
5.1. Leczenie doraźne krwawień .....	28
5.2. Profilaktyka krwawień .....	32
5.3. Profilaktyka okołozabiegowa .....	35
5.4. Wszczepienie portu naczyniowego .....	39

5.5.	Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI) .....	41
5.6.	.....	43
5.7.	Analiza wrażliwości .....	44
<b>6.</b>	<b>Podsumowanie.....</b>	<b>62</b>
<b>7.</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>66</b>
<b>9.</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>68</b>
<b>10.</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>73</b>
<b>11.</b>	<b>Spis tabel i rysunków.....</b>	<b>76</b>
<b>12.</b>	<b>Przegląd analiz ekonomicznych .....</b>	<b>79</b>
12.1.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących problemu zdrowotnego będącego przedmiotem oceny.....	79
<b>13.</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>86</b>
13.1.	Oszacowania wyników zdrowotnych .....	86
13.1.1.	Recombineate.....	86
13.1.2.	Kogenate Bayer.....	89
13.1.3.	Advate .....	92
13.1.4.	Octanate.....	96
13.1.5.	Immunate.....	98
13.2.	Wyniki z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów .....	99
13.3.	Śmiertelność .....	116
13.3.1.	Ryzyko zgonu w hemofilii w porównaniu z ryzykiem dla populacji ogólnej.....	116
13.3.2.	Zgony związane z brakiem leczenia substytucyjnego.....	118
13.3.3.	Zgony związane z zakażeniami wirusem HIV .....	119
13.3.4.	Przyczyny zgonów w populacji hemofilików nie związane z infekcją.....	123

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i> )
<b>BU</b>	Jednostki Bethesda ( <i>Bethesda Units</i> )
<b>FVIII</b>	Czynnik VIII krzepnięcia ( <i>Factor VIII</i> )
<b>HA</b>	Hemofilia typu A
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IHiT</b>	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
<b>MZ</b> ( <i>MH</i> )	Ministerstwo Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
<b>ITI</b>	Indukcja tolerancji immunologicznej ( <i>Immune Tolerance Induction</i> )
<b>j.m.</b> ( <i>IU</i> )	Jednostka miary ( <i>International Unit</i> )
<b>NFZ</b> ( <i>NHF</i> )	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NPLH</b> ( <i>NPHT</i> )	Narodowy Program Leczenia Hemofilii ( <i>National Program of Haemophilia Treatment in Poland</i> )
<b>RCKiK</b>	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa ( <i>Regional Center of Blood Donation in Poland</i> )
<b>pdFVIII</b>	Osoczopochodny czynnik VIII krzepnięcia ( <i>Plasma-derived Factor VIII</i> )
<b>rFVIII</b>	Rekombinowany czynnik VIII krzepnięcia ( <i>Recombinant Factor VIII</i> )
<b>TPZ</b>	Terapeutyczny Program Zdrowotny
<b>ZZPMZ</b>	Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia

## STRESZCZENIE

**Cel** Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania preparatu Recombinate® w porównaniu z interwencjami opcjonalnymi w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A.

**Metodyka**

**Wyniki**

**Wnioski**



Od 1991 roku prowadzony jest w Polsce krajowy rejestr chorych na hemofilię oraz inne wrodzone skazy krwotoczne. W 2003 roku obejmował on 2 269 pacjentów z hemofilią, w tym 1 953 osoby z hemofilią A. Zgodnie z danymi z rejestru do lipca 2011 roku obejmowała 2605 osób z hemofilią, w tym 2 216 osoby z hemofilią typu A oraz 389 osób z hemofilią typu B. Blisko połowa chorych to osoby ze zdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii typu A (47%). Dostępne dane wskazują także, że 7% pacjentów cierpi na hemofilię typu A powikłaną inhibitorem. [2]

Pomimo intensywnych, wieloletnich badań nad leczeniem przyczynowym hemofilii, w dalszym ciągu pozostaje ona schorzeniem nieuleczalnym. Podstawą terapii jest suplementacja niedoborowego czynnika i hamowanie fibrynolizy, a więc postępowanie objawowe, które dzieli się na profilaktykę oraz leczenie doraźne.

Profilaktyka polega na uzupełnianiu FVIII, co ma zapobiegać wystąpieniu krwawienia. Wyróżnia się następujące rodzaje profilaktyki:

- profilaktykę pierwotną: regularne podawanie FVIII rozpoczęte przed lub po pierwszym epizodzie krwawienia dostawowego, obejmuje okres od 2 r.ż. co najmniej do czasu zakończenia wzrastania kośćca (prewencja artropatii),
- profilaktykę wtórną: regularne podawanie FVIII po wystąpieniu  $\geq 2$  epizodów krwawienia dostawowego, obejmuje okres po 2 r.ż. do co najmniej 18 r.ż. (zmniejsza tempo postępowania artropatii),
- profilaktykę krótkoterminową: regularne podawanie FVIII u chorego z artropatią hemofilową przez okres od kilku tygodni do kilku miesięcy; hamuje powtarzające się krwawienia do określonego stawu, zapobiega krwawieniom dostawowym w trakcie fizjoterapii,
- profilaktykę okołoperacyjną: podawanie FVIII przed zabiegiem operacyjnym stosowane do czasu wygojenia rany (prewencja krwawień około- i pooperacyjnych).

Leczenie doraźne polega na podaży FVIII w trakcie aktywnego krwawienia w celu jego zahamowania.

Celem nadrzędnym w postępowaniu u chorych na hemofilię A (zwłaszcza, gdy poziom FVIII spada  $\leq 1\%$ ) jest zapobieganie krwawieniom spontanicznym w obrębie mięśni i stawów, zwalczanie ostrych masywnych krwawień, a także utrzymywanie skutecznej hemostazy w trakcie procedur inwazyjnych. Schemat postępowania powinien być uzależniony od objawów i stanu klinicznego pacjenta, a nie tylko od poziomu aktywności FVIII w osoczu. Krwawienia wywołujące silne dolegliwości bólowe oraz będące zagrożeniem życia lub zdrowia wymagają hospitalizacji, natomiast większość wylewów do stawów i mięśni oraz profilaktyka pierwotna, wtórna i krótkoterminowa mogą być prowadzone w warunkach domowych. [3]

U pacjentów z hemofilią może dojść do rozwoju różnorodnych powikłań, które mogą być zarówno następstwem samej choroby (np. artropatia, niedokrwistość), jak również konsekwencją leczenia (transmisja wirusów, powstanie inhibitora dla FVIII).



Zakażenia wirusowe związane są ze stosowaniem preparatów krwiopochodnych. Obecnie ryzyko rozwinięcia zakażeń HBV, HCV czy HIV jest znikome w związku procesem inaktywacji/eliminacji wirusów. [3–5]

W rozdziale 13.3 przedstawiono zagadnienia związane ze śmiertelnością wśród pacjentów z hemofilią.

### 1.3. Interwencja oceniana

Recombineate® jest koncentratem ludzkiego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia krwi (rFVIII) pierwszej generacji. Szczegółowa charakterystyka ocenianej interwencji została zamieszczona w dokumencie analizy klinicznej dotyczącej analizowanego problemu [2].

### 1.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wyboru komparatora dokonano na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej [2]. Przy doborze komparatorów kierowano się wytycznymi AOTM [6]. Zgodnie z analizą kliniczną komparatory dla preparatu Recombinate® stanowią:

Tabela 1.  
Komparatory uwzględnione w analizie

Rodzaj czynnika	Nazwy preparatów
████████████████████	██████████
████████████████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych preparatów przedstawiono w analizie klinicznej [2].

### 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w analizie klinicznej przeprowadzono dla wszystkich produktów w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe, które najczęściej stanowiły badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej o niskiej jakości metodycznej. Z tego też względu wnioskowanie o skuteczności tych preparatów obarczone jest ryzykiem błędu systematycznego. Siła dowodów naukowych została oceniona jako niska dla wszystkich wyników.

Pomimo ograniczeń metodycznych i niskiej jakości badań dostępne dane wskazują, że wszystkie analizowane preparaty jako terapia substytucyjna u pacjentów z hemofilią typu A, wydają się być skuteczne i stosunkowo bezpieczne. Dostępne dane nie pozwalają jednak na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatów między sobą, nie ma zatem podstaw do wykazania różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania uwzględnionych w niniejszej analizie koncentratów czynników krzepnięcia.

Zgodnie z raportem AOTM w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [7], kwestie różnic w skuteczności klinicznej czynników osoczo pochodnych i rekombinowanych w profilaktyce, jak i w leczeniu ostrych epizodów krwawień, nie stanowią obecnie przedmiotu kontrowersji – ich skuteczność oceniana klinicznymi punktami końcowymi jest porównywalna, choć niektóre porównania wskazują jednych preparatów nad innymi. Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie, skuteczność FVIII oceniana klinicznymi punktami końcowymi jest porównywalna, choć niektóre porównania wskazują na pewną przewagę jednych preparatów nad innymi, gdy efektywność mierzona jest wskaźnikami laboratoryjnymi (np. FVIII o pełnej długości łańcucha vs z usuniętą domeną B). Do kwestii efektywności klinicznej odnoszą się wytyczne brytyjskie, powołując się na European Medicines Agency (EMA), która zaleca ocenę efektywności klinicznej nowych produktów na podstawie badań włączających co najmniej 50 wcześniej leczonych chorych – czyli na stosunkowo nielicznych grupach chorych. Podkreślono też, że niewiele badań porównywało bezpośrednio kliniczną efektywność produktów, a wobec wysokiej efektywności obecnie stosowanych preparatów wykazanie wyższości byłoby niezwykle trudne. W wytycznych zalecane jest stosowanie produktów licencjonowanych raczej niż nieposiadających licencji oraz stosowanie produktów zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. [7]

Na podstawie powyższych wniosków za uzasadnione uznano przeprowadzenie w ramach analizy ekonomicznej analizy nazwanej analizą minimalizacji kosztów, na potrzeby której przyjęto założenie, że koncentraty krzepnięcia stosowane w hemofilii A nie różnią się pomiędzy sobą pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa oraz w celu ustosunkowania się do minimalnych wymogów zestawiono dane kosztowe i obliczono różnice pomiędzy kosztami terapii.

Dodatkowo, za przeprowadzeniem analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów przemawiają następujące argumenty (oprócz wymienionych wcześniej):

- w ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono analizy przeprowadzonych w formie analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności (za wyjątkiem analizy Soini 2007 [8, 9], która bazowała na danych hipotetycznych),
- polskie wytyczne postępowania w przypadku hemofilii nie wyróżniają poszczególnych preparatów FVIII; podział obejmuje czynniki osoczo pochodne i rekombinowane, a nie poszczególne preparaty,
- sposób zakupywania czynników krzepnięcia w Polsce opiera się na procedurze centralnej; publiczne przetargi na czynniki krzepnięcia krwi wyróżniają rodzaje czynników krzepnięcia

(pdFVIII, rFVIII ewentualne z określeniem generacji produktu), zaś nie poszczególne preparaty czynników krzepnięcia.

Pomimo wniosków płynących z przeprowadzonej analizy klinicznej zaznaczyć należy, że obecnie preparaty rekombinowane uznawane są za leczenie z wyboru, ze względu na znikome ryzyko zakażeń wirusowych, a tym samym większe bezpieczeństwo związane z ich stosowaniem. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w trakcie prac nad analizą efektywności klinicznej odnaleziono jedno badanie pozwalające wnioskować o istotnej statystycznie przewadze preparatów rekombinowanych nad osoczopochodnymi w zakresie narażenia pacjentów na występowanie zakażenia parwowirusa B19 [10]. Ze względu na małą wiarygodność tej danej (wniosek wysnuty z pojedynczego badania obserwacyjnego, przeprowadzonego na wyselekcjonowanej grupie pacjentów) oraz brak wyróżnienia w badaniu źródłowym konkretnych preparatów, zrezygnowano z jej uwzględnienia w niniejszej analizie. W przypadku porównania Recombinate® z preparatami osoczopochodnymi takie rozwiązanie stanowi podejście konserwatywne, w pozostałych przypadkach najpewniej nie ma ono wpływu na wyniki niniejszej analizy.

W trakcie prac podejmowo próby przeprowadzenia analizy w postaci analizy kosztów-żyteczności bądź to analizy kosztów-efektywności.

Ocena jakości życia w pacjentów z hemofilią była przedmiotem kilku badań. W odnalezionych publikacjach dokonywano następujących porównań parametrów jakości życia:

- w hemofilii oraz w populacji ogólnej (Aznar 2000 [11], Trippoli 2001 [12]),
- w hemofilii ciężkiej oraz łagodnej/umiarkowanej jak również u osób zdrowych (Miners 1999 [13]),
- u chorych leczonych objawowo oraz profilaktycznie (Shapiro 2001 [14]),
- u pacjentów HIV-pozytywnych oraz chorych nie będących nosicielami wirusa (Trippoli 2001),
- pacjentów z inhibitorem w odniesieniu do tych chorych, u których nie doszło do wytworzenia przeciwciał (Morfini 2007 [15]).

Dodatkowo oceniono osiągnięcia szkolne u dzieci w zależności od liczby krwawień jakich doświadczają (Shapiro 2001).

Ze względu na to, że stosowanie czynników krzepnięcia w hemofilii stanowi niezbędne leczenie substytucyjne (bez niego pacjenci nie przeżywają krwotoków), nie jest możliwe przeprowadzenie badań mających na celu udowodnienie, że stosowanie FVIII zwiększa jakość życia w stosunku do braku stosowania FVIII. Z tego względu uzasadnione jest jedynie ewentualne porównanie jakości życia w populacji pacjentów z hemofilią do populacji ogólnej. Wyniki licznych badań klinicznych wskazują, że pacjenci w zależności od zaawansowania choroby wieku, istnienia zakażeń oraz obecności innych powikłań mają niższe oceny jakości życia (szczególnie w odniesieniu do bólu i ogólnego poczucia zdrowia) w porównaniu z populacją ogólną. U dzieci w wieku szkolnym wykazano, iż sama choroba, jej przebieg (częstość krwawień) może wpływać na osiągnięte wyniki w nauce. Istotny jest aspekt związany z obecnością inhibitora, który prowadzi do większych trudności w codziennym

funkcjonowaniu pacjentów i jest związany z większym odczuwaniem bólu czy dyskomfortu. Niemniej jednak, porównanie jakości życia w populacji pacjentów z hemofilią do populacji ogólnej nie jest celem niniejszej analizy. Ze względu na fakt, że skuteczność uwzględnionych w analizie czynników krzepnięcia jest porównywalna, wyznaczenie w analizie wskaźników dotyczących długości życia lub długości życia skorygowanej jakością nie prowadziłoby do zmiany wniosku w analizie – uzyskane parametry byłyby równe, niezależnie od uwzględnionego preparatu.

W analizie nie jest możliwe wiarygodne przedstawienie oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych, ze względu na brak wiarygodnych długoterminowych badań klinicznych w populacji docelowej. Ocena profilu bezpieczeństwa i wykazanie przewagi w tym zakresie wymagałoby przeprowadzenia badań klinicznych na dużych liczebnie próbach, co z uwagi na niewielką liczebność populacji docelowej oraz jej duże zróżnicowanie wydaje się bardzo trudne lub wręcz niemożliwe. Dodatkowo ze względu na charakter działań niepożądanych i powikłań (zakażenia WZW i HIV, artropatie) konieczny byłby również stosunkowo długi okres obserwacji. Tymczasem większość badań dotyczących czynników krzepnięcia dokonywana była w ramach różnej jakości badań klinicznych, najczęściej obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (typu opis serii przypadków), o małych liczebnie próbach i krótkim okresie obserwacji. Badania takie, ze względu na znaczną heterogenność populacji do nich włączanych, nie umożliwiają wiarygodnego oszacowania wyników zdrowotnych. W tej sytuacji jedyne dostępne dane dotyczące długoterminowych wyników zdrowotnych zawarte są w badaniach populacyjnych, rejestrach krajowych oraz bazach prowadzonych przez organizacje międzynarodowe. Dane takie są odpowiednie do szacowania wskaźników epidemiologicznych, a nie klinicznych. Ze względu na to oszacowanie wyników zdrowotnych mierzonych za pomocą lat życia skorygowanych jakością lub lat życia nie jest możliwe w wiarygodny sposób.

W aneksie (rozdział 13.3) przedstawiono rozdział, w którym przedstawiono odnalezione informacje odnoszące się do śmiertelności wśród chorych na hemofilię.

## 2. METODYKA

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie ekonomicznej zdefiniowano jako pacjentów z hemofilią A. Wyniki analizy uzyskano osobno dla pacjentów z ciężką, umiarkowaną i łagodną postacią choroby.

### 2.2. Stan aktualny

W chwili obecnej hemofilia jest schorzeniem nieuleczalnym; podstawą terapii jest suplementacja niedoborowego czynnika krzepnięcia, a więc postępowanie objawowe. W Polsce leczenie hemofilii (substytucja) jest w 100% finansowane z budżetu państwa: czynniki zakupywane w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii (przeznaczone przede wszystkim na leczenie doraźne i profilaktykę okołoperacyjną) finansowane są z budżetu Ministerstwa Zdrowia (MZ), a czynniki zakupywane w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (profilaktyka krwawień u dzieci do 18. r.ż.) – z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Koncentraty czynników krzepnięcia są zakupywane w ramach nieregularnych przetargów organizowanych przez Ministerstwo Zdrowia, a następnie, za pośrednictwem Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK), bezpłatnie wydawane chorym. W świetle zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, istniejące obecnie terapeutyczne programy zdrowotne mają zostać w połowie 2012 roku zastąpione przez programy lekowe. We wspomnianej ustawie nie sprecyzowano zasad funkcjonowania wprowadzanych programów lekowych, w szczególności nie odniesiono się do przebiegu leczenia pacjentów z hemofilią w ramach odpowiedników obecnie działającego Narodowego Programu Leczenia Hemofilii oraz TZP „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. W niniejszej analizie przyjęto założenie, iż w wyniku wejścia w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nie nastąpią istotne zmiany w zakresie przebiegu i sposobie finansowania leczenia pacjentów z hemofilią, w stosunku do stanu aktualnego na dzień zakończenia analizy.

Czynniki krzepnięcia, ze względu na metodę otrzymywania, dzielą się na czynniki osoczo pochodne (produkowane na bazie ludzkiego osocza) i rekombinowane (produkowane przy ograniczonym lub całkowicie wyłączonym udziale białek). Obecnie preparaty rekombinowane uznawane są za leczenie z wyboru, ze względu na znikome ryzyko zakażeń wirusowych, a tym samym większe bezpieczeństwo związane z ich stosowaniem. [2]

W Polsce, ze względu na wysoką cenę preparatów rekombinowanych w porównaniu do preparatów osoczopochodnych, jeszcze w 2009 roku 100% zakupywanych czynników krzepnięcia VIII i IX stanowiły czynniki osoczopochodne. Światowa tendencja leczenia hemofilii, a także presja stowarzyszeń chorych, przyczyniły się do wprowadzenia zmian w zakresie gwarantowanych świadczeń dostępnych dla chorych na hemofilię.

Aktualną praktykę kliniczną w terapii hemofilii przedstawiono w oparciu o wyniki badania przeprowadzonego przez firmę [REDACTED] na zlecenie Baxter Polska Sp. z o.o. (szczegółowy opis badania przedstawiono w dokumencie analizy finansowej [1]).

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki uzyskane na podstawie przeprowadzonej ankiety przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 2).

Tabela 2.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Tabela 3.

[Redacted Table Content]

[Redacted Text]

Zgodnie z dokumentami opublikowanymi przez Ministerstwo Zdrowia [16–19], począwszy od 2010 roku zakłada się stopniowe przechodzenie z preparatów osoczopochodnych na preparaty rekombinowane. Pierwszy zakup czynników rekombinowanych (VIII) dokonany został w czerwcu 2010 roku [20]. Zapisy aktualnego programu NFZ i opublikowanego w 12 stycznia 2012 roku projektu nowego programu „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, a także Narodowy Program Leczenia Hemofilii i Skaz Krwotocznych (NPLH) wprowadzony w 2011 roku (i będący kontynuacją programu na lata 2008-2011), gwarantują od 2012 roku wszystkim nowozdiagnozowanym dzieciom z ciężką hemofilią, nieleczonym uprzednio pdFVIII, rozpoczęcie profilaktyki krwawień (również okołozabiegowej), a także stosowanie leczenia na żądanie oraz terapii ITI (u pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora) z wykorzystaniem czynników rekombinowanych. U chorych, którzy podjęli profilaktykę z zastosowaniem leków rekombinowanych, zagwarantowano jednocześnie jej kontynuowanie co najmniej do ukończenia 18. roku życia [17]. Przytoczone dokumenty dopuszczają również możliwość stosowania rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia (jednocześnie i naprzemiennie z czynnikami osoczopochodnymi w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego) u pacjentów stosujących dotychczas



preparaty osoczopochodne, w zależności od ceny uzyskanej w drodze zamówień publicznych. Przytoczone zapisy znajdują odzwierciedlenie w zaprezentowanych w dokumencie NPLH zestawieniach planowanej ilości rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia zakupionego w kolejnych latach trwania programu (2012-2018) [16].

Świadczenia gwarantowane z zakresu terapii hemofilii A oraz B, obowiązujące w 2012 roku, przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4.  
Świadczenia gwarantowane z zakresu terapii hemofilii, stan na styczeń 2012

Populacja	Świadczenie	Czynnik krzepnięcia
<b>Terapeutyczny Program Zdrowotny</b>		
<b>Ciężka hemofilia A<sup>a</sup>, niepowikłana inhibitorem<sup>b</sup>; nowozdiagnozowane dzieci, nieleczone wcześniej pdFVIII</b>	Profilaktyka krwawień do ukończenia 18 r.ż., profilaktyka okołozabiegowa w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu żylnego	rFVIII minimum drugiej generacji
<b>Ciężka hemofilia A<sup>a</sup>, niepowikłana inhibitorem<sup>b</sup>, chorzy leczeni dotychczas pdFVIII</b>		pdFVIII
<b>Hemofilia A, niepowikłana inhibitorem<sup>b</sup>, po wystąpieniu wylewów do stawów</b>		
<b>Hemofilia A, powikłana nowopowstałym inhibitorem<sup>b</sup>, stwierdzenie obecności inhibitora nie wcześniej niż w 15 stycznia 2010; chorzy leczeni profilaktycznie w ramach TPZ</b>	Wywołanie tolerancji immunologicznej	Na podstawie umów zawartych z podmiotem odpowiedzialnym
<b>Narodowy Program Leczenia Hemofilii</b>		
<b>Dzieci z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem FVIII, nieleczone wcześniej pdFVIII, zakwalifikowane do modułu profilaktyki pierwotnej w ramach TPZ</b>		rFVIII
<b>Dzieci z nowozdiagnozowaną hemofilią A, niepowikłaną inhibitorem FVIII</b>	Leczenie dorażne krwawień, profilaktyka okołozabiegowa	
<b>Hemofilia A (oprócz dzieci z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem FVIII, nieleczonych wcześniej pdFVIII lub nowozdiagnozowanych)</b>		pdFVIII lub rFVIII
<b>Dzieci z hemofilią A powikłaną inhibitorem<sup>b</sup> FVIII, przed włączeniem do modułu profilaktyki pierwotnej krwawień w ramach TPZ, a które stosowały w terapii „na żądanie” koncentraty rFVIII</b>	Wywołanie tolerancji immunologicznej	rFVIII
<b>Dorośli z hemofilią A, powikłaną inhibitorem<sup>b</sup> cFVIII</b>		pdFVIII lub rFVIII
<b>Dorośli z hemofilią A o ciężkim przebiegu<sup>c</sup></b>	Profilaktyka wtórna	pdFVIII lub rFVIII

a - o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.

b - powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia.

c - co najmniej jedno krwawienie w miesiącu lub co najmniej trzy krwawienia do tego samego stawu w ciągu trzech miesięcy lub przebiecy samostnego krwawienia zagrażającego życiu, np. krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego.

### 2.3. Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano preparat Recombinate® stosowany w leczeniu u pacjentów z hemofilią typu A z następującymi alternatywnymi opcjami terapeutycznymi:

████████████████████  
████████████████████



Ze względu na brak rzeczywistych danych pozwalających na zróżnicowanie sposobu dawkowania poszczególnych preparatów, dane na ten temat zaczerpnięto z badań klinicznych zgromadzonych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej oraz niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznych zrealizowanego w trakcie prac nad analizą finansową. Szczegółowy opis źródeł danych oraz sposobu wyznaczenia uwzględnionych w niniejszej analizie schematów dawkowania FVIII przedstawiono w opisie analizy wpływu na budżet [1]. Finalne wartości odpowiednich parametrów przedstawiono w rozdziale 3.1.

#### **2.4. Perspektywa analizy**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ i MZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego w oraz przez płatnika publicznego i pacjentów są takie same. Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w ramach analizy podstawowej, zaś wyniki analizy przeprowadzonej z wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w aneksie (rozdział 13.2).

#### **2.5. Horyzont czasowy analizy**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w horyzontach czasowych dostosowanych do analizowanego wskazania.

Obliczenia mające na celu oszacowanie kosztów profilaktyki krwawień, leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej przeprowadzono w horyzontie czasowym wynoszącym jeden rok. W przypadku obliczeń dotyczących indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) horyzont czasowy był równy średniemu czasowi trwania tego rodzaju leczenia do momentu eliminacji inhibitora czynnika krzepnięcia.

#### **2.6. Pomiar efektów zdrowotnych**

Wyniki analizy efektywności klinicznej nie pozwoliły na zróżnicowanie efektów zdrowotnych uzyskiwanych w wyniku zastosowania poszczególnych preparatów uwzględnionych w niniejszej analizie. W celu oszacowania realnych rocznych kosztów związanych z terapią substytucyjną w zależności od rodzaju stosowanego leczenia, przy założeniu równej efektywności analizowanych preparatów, określono parametry przebiegu choroby dla pacjenta z hemofilią typu A w zależności od postaci choroby i rodzaju stosowanej terapii. Parametry te zostały wyznaczone na podstawie badań zgromadzonych w ramach systematycznego przeglądu literatury medycznej, przeprowadzonego na



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.9. Dyskontowanie

Ze względu na długość horyzontu czasowego analizy (1 rok) nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

## 2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości oprócz scenariusza podstawowego rozważono dodatkowe scenariusze:

[REDACTED]

Dodatkowo w niniejszej analizie uwzględniono fakt, iż porównywane preparaty podawane są w dawkach określanych na kilogram masy ciała pacjenta. Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztów dla pacjentów o różnej masie ciała. Przyjęto zakres masy ciała pacjentów od 10 do 100 kg.

W tabeli (Tabela 11) przedstawiono założenia oraz charakterystykę poszczególnych wariantów jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym analizy po ustawieniu odpowiednich opcji.

W załączonym do dokumentu pliku obliczeniowym analizy istnieje możliwość przeprowadzenia obliczeń przy dowolnych wartościach wejściowych uwzględnionych parametrów.

W rozdziale 5.7 przedstawiono wyniki rozważanych scenariuszy (z pominięciem tych scenariuszy, które dla danego porównania nie generowały zmian w parametrach wejściowych).

### 3. DANE UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE

#### 3.1. Dawkowanie czynników krzepnięcia

W analizie klinicznej odnaleziono jedno badanie (Takedani 2010 [21]), na podstawie wyników którego możliwe był porównanie dawek rFVIII II i III generacji (Kogenate FS®, Advate®) oraz pdFVIII (Cross-Eight M®). Jest to badanie obserwacyjne przeprowadzone w Japonii i jako takie charakteryzuje się niską jakością [2]. W badaniu tym wykazano istotne statystycznie różnice w całkowitej wielkości dawki w profilaktyce okołoperacyjnej dla porównania Advate® z Kogenate® FS oraz Cross-Eighth M®. Ze względu na niską jakość badania różnic tych nie uwzględniono w analizie ekonomicznej i przyjęto równe dawki dla wszystkich uwzględnionych preparatów. W analizie klinicznej nie odnaleziono innych badań, w których porównywano dawkowanie FVIII.

Dawkowanie FVIII przyjęto w analizie na podstawie danych uwzględnionych w przeprowadzonej analizie wpływu na budżet [1]. Dane uwzględnione w obliczeniach zostały zgromadzone na podstawie wyników systematycznego przeszukania baz informacji medycznych, przeprowadzonego na potrzeby analizy efektywności klinicznej oraz przeszukania zrealizowanego w ramach prac nad analizą finansową. Szczegółowy opis danych przedstawiono w dokumencie analizy wpływu na budżet. Poniżej przedstawiono dane zastosowane w obliczeniach niniejszej analizy.

Tabela 5.  
Dawkowanie FVIII

Wskazanie		Dawkowanie
<b>Analiza podstawowa</b>		
Profilaktyka długoterminowa		██████████
Leczenie doraźne		██████████
Profilaktyka okołozabiegowa	Zabiegi małe	██████████
	Zabiegi duże	██████████
	Zabiegi związane z dostępem naczyniowym	██████████
	ITI	██████████
<b>Analiza wrażliwości (scenariusz 1a)</b>		
Profilaktyka długoterminowa		██████████
Leczenie doraźne		██████████
Profilaktyka okołozabiegowa	Zabiegi małe	██████████
	Zabiegi duże	██████████
	Zabiegi związane z dostępem naczyniowym	██████████

Wskazanie	Dawkowanie
ITI	
<b>Analiza wrażliwości (scenariusz 1b)</b>	
Profilaktyka długoterminowa	
Leczenie doraźne	
Profilaktyka okołozabiegowa	Zabiegi małe
	Zabiegi duże
	Zabiegi związane z dostępem naczyniowym
ITI	

### 3.2. Parametry przebiegu choroby

W analizie uwzględniono następujące parametry dotyczące przebiegu choroby:

- roczna częstość krwawień,
- roczna liczba zabiegów.

Wartości tych parametrów zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy wpływu na budżet [1], zostały one wyznaczone na podstawie badań zgromadzonych w ramach systematycznego przeglądu literatury medycznej, przeprowadzonego na potrzeby analizy efektywności klinicznej oraz publikacji zidentyfikowanych w ramach dodatkowego przeszukania doniesień naukowych zrealizowanego w trakcie prac nad analizą finansową. Szczegółowy opis danych przedstawiono w raporcie do wyżej wspomnianej analizy. Poniżej przedstawiono podsumowanie wartości zastosowanych w obliczeniach.

Tabela 6.  
Częstość krwawień w ciągu roku u pacjentów leczonych doraźnie i profilaktycznie

Parametr	Leczenie doraźne	Profilaktyka krwawień
<b>Ciężka</b>		
Odsetek pacjentów z krwawieniami	71%	41%
Liczba krwawień na rok na pacjenta z krwawieniami	38,4	4,2
Średnia liczba krwawień na pacjenta z ciężką hemofilią	27,3	1,7
<b>Umiarkowana</b>		
Odsetek pacjentów z krwawieniami	53%	33%
Liczba krwawień na rok na pacjenta z krwawieniami	6,6	3,0
Średnia liczba krwawień na pacjenta z umiarkowaną hemofilią	3,5	1,0
<b>Łagodna</b>		
Odsetek pacjentów z krwawieniami	10%	-
Liczba krwawień na rok na pacjenta z krwawieniami	1,2	-
Średnia liczba krwawień na pacjenta z łagodną hemofilią	0,1	-

Tabela 7.  
Liczba i rodzaj zabiegów wykonywanych u chorych na hemofilię A

Parametr	Hemofilia A
<b>Średnia liczba zabiegów na osobę na rok</b>	
Ciężka	0,124
Umiarkowana	0,077
Łagodna	0,077
<b>Odsetek zabiegów</b>	
Duże	49,4%
Małe	50,6%

### 3.3. Koszty

Ceny czynników krzepnięcia zostały ustalone na podstawie konsultacji z Zamawiającym. Ceny te pochodzą z ostatnich dostępnych przetargów publicznych, na których zakupywano te czynniki.

[REDAKTOWANE]

Rozważano niezależne uwzględnienie kosztów dostawy czynnika do domu pacjenta z hemofilią oraz pozostałych kosztów związanych z realizacją gwarantowanego w TPZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [17] świadczenia „leczenie w warunkach domowych”. Nie odnaleziono wiarygodnych źródeł danych pozwalających na wycenę realnych kosztów tego świadczenia. Wycena świadczenia „leczenie w warunkach domowych” zawarta jest w proponowanych cenach [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

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

### 3.4. Podsumowanie założeń analizy

1. Celem analizy była porównanie kosztów oraz efektywności klinicznej koncentratu VIII rekombinowanego czynnika krzepnięcia pierwszej generacji (preparat Recombinate®) w terapii pacjentów z wrodzoną hemofilią A względem innych koncentratów czynnika VIII (rekombinowanych – rFVIII - oraz osoczo pochodnych - pdFVIII) stosowanych w tej populacji chorych.

3. Analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.
4. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ i MZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.
5. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w horyzontach czasowych dostosowanych do analizowanego wskazania. Obliczenia mające na celu oszacowanie kosztów profilaktyki krwawień, leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej przeprowadzono w horyzoncie czasowym wynoszącym jeden rok. W przypadku obliczeń dotyczących indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) horyzont czasowy był równy średniemu czasowi trwania tego rodzaju leczenia do momentu eliminacji inhibitora czynnika krzepnięcia.
6. W celu oszacowania realnych rocznych kosztów związanych z terapią substytucyjną w zależności od rodzaju stosowanego leczenia, przy założeniu równej efektywności analizowanych preparatów, określono parametry przebiegu choroby dla pacjenta z hemofilią typu A w zależności od postaci choroby i rodzaju stosowanej terapii. Parametry te zostały wyznaczone na podstawie badań zgromadzonych w ramach systematycznego przeglądu literatury medycznej, przeprowadzonego na potrzeby analizy efektywności klinicznej oraz publikacji zidentyfikowanych w ramach



dotatkowego niesystematycznego przeszukania doniesień naukowych zrealizowanego w trakcie prac nad analizą finansową.

7. W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty koncentratów czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce krwawień, leczeniu doraźnym oraz profilaktyce okołozabiegowej i ITI u chorych na hemofilię A. Koszty związane z ITI ponoszone są przez producentów preparatów czynników krzepnięcia, a ich uwzględnienie w niniejszej analizie ma na celu pokazanie pełnego spektrum kosztów związanych ze stosowaniem czynników krzepnięcia u pacjentów z hemofilią A w Polsce.
8. W analizie nie uwzględniono wydatków ponoszonych na powikłania wirusowe u pacjentów z hemofilią A.

[Redacted text block]

11. Ze względu na długość horyzontu czasowego analizy (1 rok) nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

### 3.5. Analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono zestawienie wartości parametrów przyjmowanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości wraz z podsumowaniem założeń jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Tabela 10.  
Zestawienie wartości parametrów analiz wrażliwości

Parametr	Scenariusz	Wartość
Dawkowanie FVIII	1a	Profilaktyka długoterminowa: [Redacted] tydzień Leczenie doraźne: [Redacted] W pozostałych schematach wartości bez zmian
	1b	Profilaktyka długoterminowa: [Redacted] Leczenie doraźne: [Redacted] W pozostałych schematach wartości bez zmian
Częstość występowania krwawień	2	Pacjenci z ciężką HA: [Redacted] Pacjenci z umiarkowaną/lagodną HA: zgodnie z wartościami z analizy podstawowej
Ceny jednostkowe FVIII	3	[Redacted]

**Tabela 11.**  
Opis scenariuszy analizy wrażliwości

Parametr	Scenariusz	Opis wariantu analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem
Dawkowanie FVIII	Podstawowy	Średnie dawki FVIII w profilaktyce i leczeniu doraźnym wyznaczone na podstawie danych z badań obserwacyjnych
	1a	Dawka FVIII w profilaktyce wyznaczona na podstawie minimalnego schematu dawkowania w programie terapeutycznym. Dawka FVIII w leczeniu doraźnym przyjęta na podstawie minimalnej dawki wyznaczonej z badań
	1b	Dawka FVIII w profilaktyce wyznaczona na podstawie maksymalnego schematu dawkowania w programie terapeutycznym. Dawka FVIII w leczeniu doraźnym przyjęta na podstawie maksymalnej dawki wyznaczonej z badań
Częstość występowania krwawień	Podstawowy	Częstość występowania krwawień w leczeniu doraźnym wyznaczona na podstawie publikacji Windyga 2005 (ciężka hemofilia) oraz publikacji Tagliaferri 2008a (umiarkowana/tagodna hemofilia)
	2	Częstość występowania krwawień w leczeniu doraźnym wyznaczona wyłącznie na podstawie publikacji Tagliaferri 2008a
Ceny jednostkowe FVIII	Podstawowy	Wycena jednostkowa FVIII na podstawie danych z przetargów publicznych
	3	Wycena jednostkowa FVIII na [REDACTED]

**Tabela 6.**  
Uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości

Parametr	Scenariusz	Opis wariantu analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem
Dawkowanie FVIII	1a	W celu przetestowania wpływu dawkowania na wyniki analizy, w ramach scenariusza minimalnego uwzględniono najmniejszą dopuszczalną dawkę FVIII zalecaną w programie terapeutycznym oraz minimalną dawkę na krwawienie raportowaną w odnalezionych badaniach (program terapeutyczny nie dotyczy leczenia doraźnego).
	1b	W celu przetestowania wpływu dawkowania na wyniki analizy, w ramach scenariusza maksymalnego uwzględniono największą dopuszczalną dawkę FVIII zalecaną w programie terapeutycznym oraz maksymalną dawkę na krwawienie raportowaną w odnalezionych badaniach (program terapeutyczny nie dotyczy leczenia doraźnego).
Częstość występowania krwawień	2	W analizie wrażliwości uwzględniono dane raportowane w publikacji Tagliaferri 2008a jako dane minimalne. Szczegółowy opis procesu analizy danych przedstawiono w opisie analizy wpływu na budżet. Częstość występowania krwawień w leczeniu doraźnym wyznaczona wyłącznie na podstawie publikacji Tagliaferri 2008a
Ceny jednostkowe FVIII	3	Wycena jednostkowa FVIII na podstawie [REDACTED]

## 4. WALIDACJA

### 4.1. Walidacja wewnętrzna

W celu wyeliminowania błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie pliku obliczeniowego analizy. Analizowano wyniki symulacji przy użyciu wartości zerowych i skrajnych. W ramach walidacji wewnętrznej nie wykryto błędów obliczeniowych.

### 4.2. Walidacja konwergencji

W celu porównania otrzymanych wyników przeprowadzonych analiz z wynikami innych analiz dotyczących tego samego problemu przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych. Porównanie otrzymanych w analizie kosztów wyrażonych w innych jednostkach monetarnych (również pod warunkiem ich przewalutowania) nie wydaje się podejściem uprawnionym. W przeprowadzonym przeszukaniu nie odnaleziono analiz ekonomicznych przeprowadzonych w warunkach polskich, nie zidentyfikowano zatem analiz, z których wynikami możliwe byłoby obiektywne porównanie wyników niniejszej analizy.

Wśród odnalezionych prac, jedną z nich przeprowadzono w formie minimalizacji kosztów i oceniono koszty leczenia pacjentów z hemofilią A preparatami Recombinate i Kogenate FS w Korei [22]. Odnaleziono także prace, w których oceniono preparat Advate w porównaniu z ReFactoAF (Axelsen 2011 [23], analiza kosztów) oraz Advate z preparatami rekombinowanymi co najmniej III generacji (Soini 2007 [8, 9], analiza kosztów-efektywności). Celem pozostałych odnalezionych prac była ocena kosztów leczenia hemofilii lub porównanie w formie analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności stosowania profilaktyki lub leczenia na żądanie u pacjentów z hemofilią. Porównanie tych dwóch strategii terapeutycznych nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

Zastosowane strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach danych medycznych oraz tabelaryczne zestawienie odnalezionych analiz przedstawiono w aneksie niniejszego dokumentu (rozdz.12.1).

### 4.3. Walidacja zewnętrzna

Ze względu na metodykę analiz (analiza minimalizacji kosztów i w konsekwencji brak uwzględnienia różnic w efektywności porównywanych opcji terapeutycznych) oraz długość horyzontu czasowego analizy nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej analizy.

## 5. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania Recombinate® z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A z perspektywy płatnika oraz z wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego w oraz przez płatnika publicznego i pacjentów są takie same.

### 5.1. Leczenie doraźne krwawień

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]















		[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]









[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

### 5.7. Analiza wrażliwości

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględnionych w opracowanej analizie przedstawiono w rozdz. 3.4. Szczegółowe wyniki dostępne są w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym (po wygenerowaniu wyników dla odpowiednich wartości parametrów wejściowych).

Tabela 28.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]











Lp.	Nazwa	Kategorie									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1										
	2										
	3										
2	1										
	2										
	3										
3	1										
	2										
	3										
4	1										
	2										
	3										
5	1										
	2										
	3										
6	1										
	2										
	3										
7	1										
	2										
	3										
8	1										
	2										
	3										
9	1										
	2										
	3										
10	1										
	2										
	3										
11	1										
	2										
	3										
12	1										
	2										
	3										
13	1										
	2										
	3										
14	1										
	2										
	3										
15	1										
	2										
	3										
16	1										
	2										
	3										
17	1										
	2										
	3										
18	1										
	2										
	3										
19	1										
	2										
	3										
20	1										
	2										
	3										



























## 6. PODSUMOWANIE

### Leczenie doraźne krwawień w horyzoncie rocznym

[Redacted text block]

### Profilaktyka krwawień horyzoncie rocznym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Profilaktyka okołozabiegowa**

[Redacted text block]

**Wszczepienie portu naczyniowego**

[Redacted text block]

### Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 7. WNIOSKI

[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej.

Przy wyciąganiu wniosków dotyczących porównania kosztów poszczególnych preparatów, należy wziąć pod uwagę sposób ich dystrybucji – sprzedawane są w ramach przetargów publicznych, w których wygrywa oferent z najniższą ceną za jednostkę czynnika krzepnięcia.

## 8. OGRANICZENIA

1. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej, w związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.
2. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w trakcie prac nad analizą efektywności klinicznej odnaleziono jedno badanie pozwalające wnioskować o istotnej statystycznie przewadze preparatów rekombinowanych nad osoczopochodnymi w zakresie narażenia pacjentów na występowanie zakażenia parwowirusa B19 [10]. Ze względu na to, iż wniosek ten został postawiony wyłącznie w jednym badaniu obserwacyjnym o niskiej wiarygodności, w którym dodatkowo nie wyróżniono stosowanych preparatów zrezygnowano z uwzględnienia wskazanej różnicy w niniejszej analizie.
3. Analiza została oparta na danych opracowanych w ramach analizy finansowej, w związku z tym część ograniczeń analizy finansowej są również ograniczeniami niniejszej analizy.
4. Stosowane dawki preparatów określono głównie na podstawie badań klinicznych. Badania te zostały zidentyfikowane w ramach dwóch przeglądów przeprowadzonych niezależnie na potrzeby analizy finansowej i analizy klinicznej. Rzeczywiste zużycie leków może się różnić od tego uwzględnionego w analizie.
5. W analizie zastosowano ceny jednostkowe czynników krzepnięcia ustalone na podstawie konsultacji z Zamawiającym.
6. W analizie uwzględniono koszty samych preparatów. Pominięto koszty podawania leków oraz pozostałe koszty medyczne i niemedyczne. Koszty te należą do kategorii kosztów wspólnych i najpewniej brak ich uwzględnienia nie ma wpływu na wyniki analizy minimalizacji kosztów.
7. W analizie nie ujęto kosztów związanych z postępowaniem z pacjentami w hemofilii A (takich jak koszty wizyt, hospitalizacji, koszty igieł i sprzętu jednorazowego stosowanego w ramach podania czynnika, kosztów związanych z centralnym dostępem naczyniowym). Koszty te należą do kategorii kosztów wspólnych (niezależnych od rodzaju stosowanego czynnika krzepnięcia) i jako takie nie mają wpływu na wyniki inkrementalnej analizy.
8. W analizie nie uwzględniono wydatków ponoszonych na powikłania wirusowe u pacjentów z hemofilią A. Stosowanie rFVIII jest bezpieczniejsze od stosowania pdFVIII, biorąc pod uwagę zarówno znane, jak i do tej pory niezidentyfikowane, powikłania wirusowe. Oszacowanie kosztów leczenia powikłań wirusowych jest obarczone znaczną niepewnością. Aktualnie koszty powikłań wirusowych ponoszone są przez producenta czynnika krzepnięcia, który spowodował powikłanie wirusowe.
9. W niniejszej analizie przyjęto założenie, iż w wyniku wejścia w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

oraz wyrobów medycznych, nie nastąpią istotne zmiany w zakresie przebiegu i sposobie finansowania leczenia pacjentów z hemofilią, w stosunku do stanu aktualnego na dzień zakończenia analizy. W rzeczywistości zmiany takie mogą nastąpić, lecz ich charakter i zakres jest trudny do przewidzenia.

## 9. DYSKUSJA

Niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Pomimo ograniczeń metodycznych i niskiej jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej dostępne dane wskazują, że wszystkie analizowane preparaty jako terapia substytucyjna u pacjentów z hemofilią typu A, wydają się być skuteczne i stosunkowo bezpieczne. Dostępne dane nie pozwalają jednak na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatów między sobą, nie ma zatem podstaw do wykazania różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania uwzględnionych w niniejszej analizie koncentratów czynników krzepnięcia.

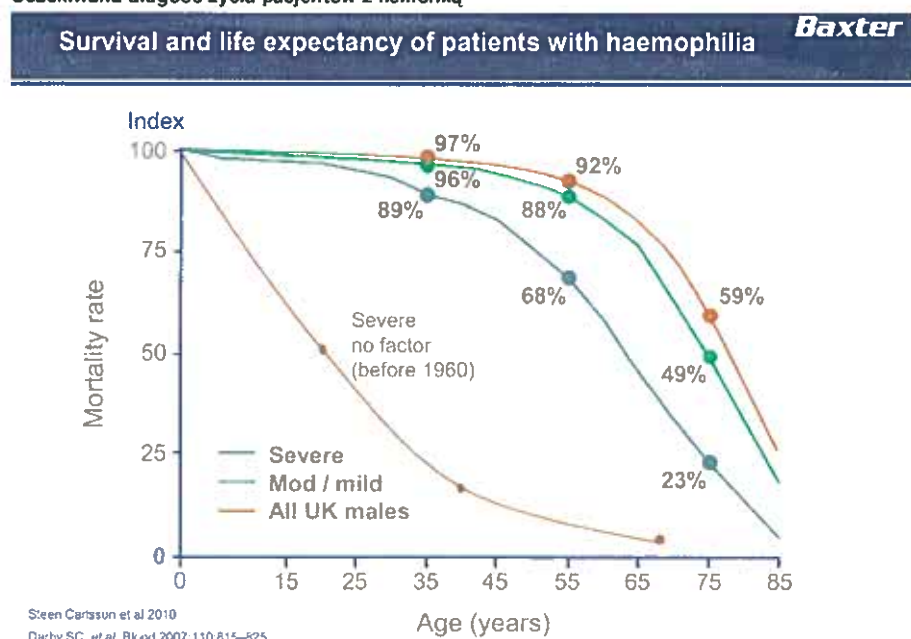
Zgodnie raportem oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” Agencji Oceny Technologii Medycznych [7], kwestie różnic w skuteczności klinicznej czynników osoczo pochodnych i rekombinowanych w profilaktyce, jak i w leczeniu ostrych epizodów krwawień, nie stanowią obecnie przedmiotu kontrowersji – ich skuteczność oceniana klinicznymi punktami końcowymi jest porównywalna, choć niektóre porównania wskazują jednych preparatów nad innymi. [7] Na podstawie powyższych wniosków za uzasadnione uznano przeprowadzenie w ramach analizy ekonomicznej analizy nazwanej analizą minimalizacji kosztów, na potrzeby której przyjęto założenie, że koncentraty krzepnięcia stosowane w hemofilii A nie różnią się pomiędzy sobą pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa oraz w celu ustosunkowania się do minimalnych wymogów zestawiono dane kosztowe i obliczono różnice pomiędzy kosztami terapii.

Pomimo wniosków płynących z przeprowadzonej analizy klinicznej konieczne jest zwrócenie uwagi na fakt, iż obecnie preparaty rekombinowane uznawane są za leczenie z wyboru, ze względu na znikome ryzyko zakażeń wirusowych, a tym samym większe bezpieczeństwo związane z ich stosowaniem. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w trakcie prac nad analizą efektywności klinicznej odnaleziono jedno badanie pozwalające wnioskować o istotnej statystycznie przewadze preparatów rekombinowanych nad osoczo pochodnymi w zakresie narażenia pacjentów na występowanie zakażenia parwowirusem B19 [10]. Ze względu na to, iż wniosek ten został postawiony wyłącznie w jednym badaniu obserwacyjnym o niskiej wiarygodności, w którym dodatkowo nie wyróżniono stosowanych preparatów zrezygnowano z uwzględnienia wskazanej różnicy w niniejszej analizie. W przypadku porównania Recombinate® z preparatami osoczo pochodnymi takie rozwiązanie stanowi podejście konserwatywne, w pozostałych przypadkach najpewniej nie ma ono wpływu na wyniki niniejszej analizy.

Najczęstszą przyczyną zgonów wśród hemofilików, którzy nie mają dostępu do terapii substytucyjnej są krwotoki domózgowe. Wyniki badań dotyczących przeżywalności pacjentów z hemofilią leczonych

w różnych okresach (począwszy od początku XX stulecia, po czasy współczesne) pokazują, jak wraz z rozwojem metod i poprawy jakości terapii, długość życia w populacji chorych wydłużyła z średniej wynoszącej siedem lat na początku wieku 20. (brak terapii substytucyjnej) do ponad siedemdziesięciu lat obecnie (przeżywalność w krajach rozwiniętych). Oznacza to, iż przeżycie u pacjentów z hemofilią, otrzymujących terapię substytucyjną czynnikami krzepnięcia, zbliżyło się do przeżycia w populacji ogólnej. Istnieją natomiast różnice w przyczynach śmiertelności pomiędzy populacją chorych a populacją ogólną. W porównaniu z populacją ogólną w grupie chorych z hemofilią znamienne statystycznie częściej występują zgony spowodowane: krwotokami i zranieniami, chorobami naczyń mózgowych, nowotworami oraz zapaleniem wątroby (jak również innymi schorzeniami tego narządu), chorobami układu pokarmowego oraz ziarnicą złośliwą. W tej grupie niższe jest natomiast ryzyko choroby niedokrwiennej serca oraz zgonu z jej powodu. Odrębną kwestią są zakażenia, te jednak, są głównie powikłaniami stosowanego leczenia, a nie rozwoju choroby.

Rysunek 1.  
Oczekiwana długość życia pacjentów z hemofilią



Ocena jakości życia w pacjentów z hemofilią była przedmiotem kilku badań. W odnalezionych publikacjach dokonywano następujących porównań parametrów jakości życia:

- w hemofilii oraz w populacji ogólnej (Aznar 2000 [11], Trippoli 2001 [12]),
- w hemofilii ciężkiej oraz łagodnej/umiarkowanej jak również u osób zdrowych (Miners 1999 [13]),
- u chorych leczonych objawowo oraz profilaktycznie (Shapiro 2001 [14]),
- u pacjentów HIV-pozytywnych oraz chorych nie będących nosicielami wirusa (Trippoli 2001),
- pacjentów z inhibitorem w odniesieniu do tych chorych, u których nie doszło do wytworzenia przeciwciał (Morfini 2007 [15]).

Dodatkowo oceniono osiągnięcia szkolne u dzieci w zależności od liczby krwawień jakich doświadczają (Shapiro 2001).

Ze względu na to, że stosowanie czynników krzepnięcia w hemofilii stanowi niezbędne leczenie substytucyjne (bez niego pacjenci nie przeżywają krwotoków), nie jest możliwe przeprowadzenie badań mających na celu udowodnienie, że stosowanie FVIII zwiększa jakość życia w stosunku do braku stosowania FVIII. Z tego względu uzasadnione jest jedynie ewentualne porównanie jakości życia w populacji pacjentów z hemofilią do populacji ogólnej. Wyniki licznych badań klinicznych wskazują, że pacjenci w zależności od zaawansowania choroby wieku, istnienia zakażeń oraz obecności innych powikłań mają niższe oceny jakości życia (szczególnie w odniesieniu do bólu i ogólnego poczucia zdrowia) w porównaniu z populacją ogólną. U dzieci w wieku szkolnym wykazano, iż sama choroba, jej przebieg (częstość krwawień) może wpływać na osiągnięte wyniki w nauce. Istotny jest aspekt związany z obecnością inhibitora, który prowadzi do większych trudności w codziennym funkcjonowaniu pacjentów i jest związany z większym odczuwaniem bólu czy dyskomfortu. Niemniej jednak, porównanie jakości życia w populacji pacjentów z hemofilią do populacji ogólnej nie jest celem niniejszej analizy. Ze względu na fakt, że skuteczność uwzględnionych w analizie czynników krzepnięcia jest porównywalna, wyznaczenie w analizie wskaźników dotyczących długości życia lub długości życia skorygowanej jakością nie prowadziłyby do zmiany wnioskowania w analizie – używane parametry byłyby równe, niezależnie od uwzględnionego preparatu.

W analizie nie jest możliwe wiarygodne przedstawienie oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych, ze względu na brak wiarygodnych długoterminowych badań klinicznych w populacji docelowej. Ocena profilu bezpieczeństwa i wykazanie przewagi w tym zakresie wymagałoby przeprowadzenia badań klinicznych na dużych liczebnie próbach, co z uwagi na niewielką liczebność populacji docelowej oraz jej duże zróżnicowanie wydaje się bardzo trudne lub wręcz niemożliwe. Dodatkowo ze względu na charakter działań niepożądanych i powikłań (zakażenia WZW i HIV, artropatie) konieczny byłby również stosunkowo długi okres obserwacji. Tymczasem większość badań dotyczących czynników krzepnięcia dokonywana była w ramach różnej jakości badań klinicznych, najczęściej obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (typu opis serii przypadków), o małych liczebnie próbach i krótkim okresie obserwacji. Badania takie, ze względu na znaczną heterogenność populacji do nich włączanych, nie umożliwiają wiarygodnego oszacowania wyników zdrowotnych. W tej sytuacji jedyne dostępne dane dotyczące długoterminowych wyników zdrowotnych zawarte są w badaniach populacyjnych, rejestrach krajowych oraz bazach prowadzonych przez organizacje międzynarodowe. Dane takie są odpowiednie do szacowania wskaźników epidemiologicznych, a nie klinicznych. Ze względu na to oszacowanie wyników zdrowotnych mierzonych za pomocą lat życia skorygowanych jakością lub lat życia nie jest możliwe w wiarygodny sposób.

W celu oszacowania realnych rocznych kosztów związanych z terapią substytucyjną w zależności od rodzaju stosowanego leczenia, przy założeniu równej efektywności analizowanych preparatów, określono parametry przebiegu choroby dla pacjenta z hemofilią typu A w zależności od postaci choroby i rodzaju stosowanej terapii. Parametry te zostały wyznaczone na podstawie badań

zgrupowanych w ramach przeglądu literatury medycznej, przeprowadzonego na potrzeby analizy efektywności klinicznej i w trakcie prac nad analizą finansową. Uznano, że wartości poszczególnych parametrów zostały wyznaczone na podstawie najlepszych dostępnych źródeł danych i w związku z tym są one odpowiednie do zastosowania w niniejszej analizie.

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty koncentratów czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce krwawień, leczeniu doraźnym oraz profilaktyce okołozabiegowej i ITI u chorych na hemofilię A. Koszty związane z ITI ponoszone są przez producentów preparatów czynników krzepnięcia, a ich uwzględnienie w niniejszej analizie ma na celu pokazanie pełnego spektrum kosztów związanych ze stosowaniem czynników krzepnięcia u pacjentów z hemofilią A w Polsce.

W analizie nie uwzględniono wydatków ponoszonych na powikłania wirusowe u pacjentów z hemofilią A. Zakażenia wirusowe związane są ze stosowaniem preparatów krwiopochodnych. Stosowanie rFVIII jest bezpieczniejsze od stosowania pdFVIII, biorąc pod uwagę zarówno znane, jak i do tej pory niezidentyfikowane, powikłania wirusowe. Obecnie ryzyko rozwinięcia zakażeń HBV, HCV czy HIV jest znikome w związku procesem inaktywacji/eliminacji wirusów. Ponadto oszacowanie kosztów leczenia powikłań wirusowych jest obciążone znaczną niepewnością. Dodatkowo aktualnie koszty powikłań wirusowych ponoszone są przez producenta czynnika krzepnięcia, który spowodował dane powikłanie. W związku z powyższym brak uwzględnienia omawianych kosztów ma najpewniej niewielki wpływ na wyniki niniejszej analizy, zaś w przypadku porównania Recombinate® z preparatami osoczo pochodnymi jest to podejście konserwatywne.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego uwzględnione w niniejszej analizie ceny preparatów: Recombinate®, Immunate® i Advate® uwzględniają koszty związane z dostawą czynnika krzepnięcia do domu pacjenta, natomiast w cenach Octanate® i Kogenate FS® koszty te nie zostały uwzględnione. W analizie rozważano niezależne uwzględnienie kosztów dostawy czynnika do domu pacjenta z hemofilią oraz pozostałych kosztów związanych z realizacją gwarantowanego w TPZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [17] świadczenia „leczenie w warunkach domowych”. Nie odnaleziono wiarygodnych źródeł danych pozwalających na wycenę realnych kosztów tego świadczenia. Wycena świadczenia „leczenie w warunkach domowych” zawarta jest w proponowanych cenach dla Recombinate® i Immunate®. Należy zaznaczyć, że nie są one uwzględnione w przypadku wyników niniejszej analizy dla preparatów Octanate® i Kogenate FS®.

W świetle zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, istniejące obecnie terapeutyczne programy zdrowotne mają zostać w połowie 2012 roku zastąpione przez programy lekowe. We wspomnianej ustawie nie sprecyzowano zasad funkcjonowania wprowadzanych programów lekowych, w szczególności nie odniesiono się do przebiegu leczenia pacjentów z hemofilią w ramach odpowiedników obecnie działającego Narodowego Programu Leczenia Hemofilii oraz TYP „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. W niniejszej analizie przyjęto założenie, iż w wyniku wejścia w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nie nastąpią

istotne zmiany w zakresie przebiegu i sposobie finansowania leczenia pacjentów z hemofilią, w stosunku do stanu aktualnego na dzień zakończenia analizy.

[Redacted text block consisting of 10 horizontal black bars]

W przeprowadzonym przeszukaniu nie odnaleziono analiz ekonomicznych przeprowadzonych w warunkach polskich, nie zidentyfikowano zatem analiz, z których wynikami możliwe byłoby obiektywne porównanie wyników niniejszej analizy.



## 10. BIBLIOGRAFIA

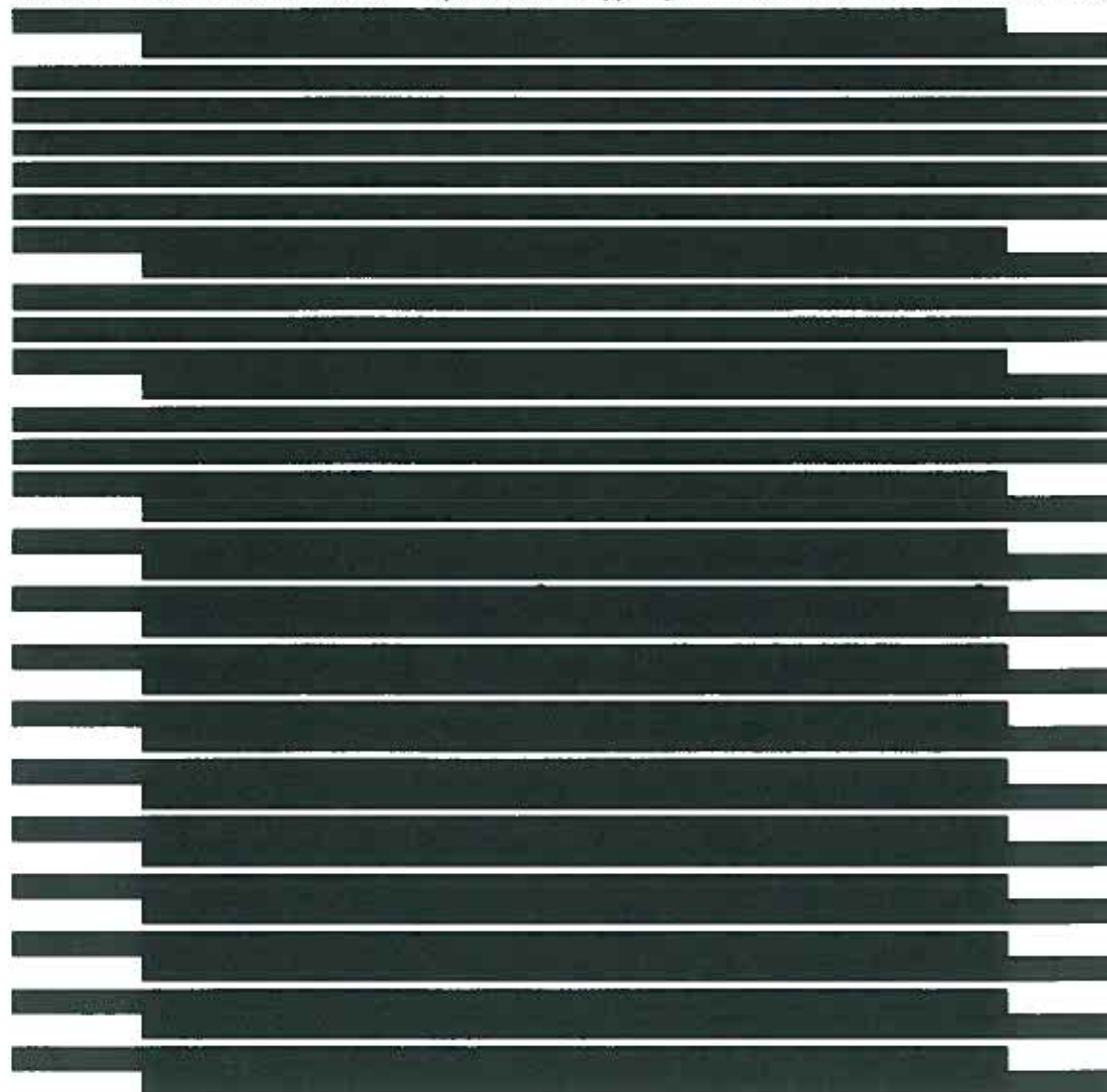
1. ██████████ et al. Budget impact analysis. Use of Recombinate® in treatment of haemophilia A patients.
- ██████████. Clinical analysis. Use of Recombinate® in treatment of haemophilia A patients.
3. Polish guidelines for the management of inherited bleeding disorders caused by coagulation factor deficiency edited by T. Robak. *Acta Haematologica Polonica*. 39(3):537–564.
4. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Krakow 2005.
5. Manco-Johnson MJ. Advances in the care and treatment of children with hemophilia. *Advances in Pediatrics*. 2010; 57(1):287–294.
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) (17.11.2009).
7. Prevention of bleeding in children with hemophilia A and B. Report on the evaluation of health care provision. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/R5-hemofilia-dzieci/hemofilia\\_prewencja%20raport.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R5-hemofilia-dzieci/hemofilia_prewencja%20raport.pdf) (30.1.2012).
8. Erkki J.O. Soini. Advate is cost-effective investment in hemophilia A treatment when pathogens emerge. [http://www.ispor.org/research\\_pdfs/25/pdffiles/PHM5.pdf](http://www.ispor.org/research_pdfs/25/pdffiles/PHM5.pdf) (30.1.2012).
9. Erkki J.O. Soini. Positive Investment Interval ((PII)) and Payback Period ((PP)) offer different...A case of hemophilia A. [http://www.ispor.org/research\\_pdfs/25/pdffiles/PHM15.pdf](http://www.ispor.org/research_pdfs/25/pdffiles/PHM15.pdf) (30.1.2012).
10. Gaboulaud V, Parquet A, Tahiri C, et al. Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort. *British Journal of Haematology*. 2002; 116(2):383–389.
11. Aznar JA, Magallon M, Querol F, et al. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia*. 2000; 6(3):170–176.
12. Trippoli S, Vaiani M, Linari S, et al. Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with haemophilia. *Haematologica*. 2001; 86(7):722–728.
13. Miners, Sabin, Tolley, et al. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999; 5(6):378–385.
14. Shapiro AD, Donfield SM, Lynn HS, et al. Defining the impact of hemophilia: the Academic Achievement in Children with Hemophilia Study. *Pediatrics*. 2001; 108(6):E105.
15. Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2007; 13(5):606–612.
16. National programme for treatment of patients with haemophilia and related bleeding diathesis for years 2012-2018. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/program\\_hemofilia\\_29092011.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/program_hemofilia_29092011.pdf) (28.1.2012).
17. Ordinance 59/2011/DGL of President of the National Health Fund of 10 October 2011 on determining the requirements for concluding and implementing agreements such as hospital treatment in the therapeutic health care programs. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (30.1.2012).
18. The National Hemophilia Treatment Program for years 2005-2011. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/program\\_hemofilia\\_10032009.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/program_hemofilia_10032009.pdf) (9.12.2009).
19. Statement on the project of ordinance amending the ordinance on determining the requirements for concluding and implementing agreements such as hospital treatment in the therapeutic health care programs. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=17&artnr=4761> (30.1.2012).
20. ZPP-87/10 Announcement about selection of offer. Supply of at least second-generation recombinant factor (F)VIII in the number of 600 000 IU. about:blank (30.1.2012).
21. Takedani H. Continuous infusion during total joint arthroplasty in Japanese haemophilia A patients: comparison study among two recombinants and one plasma-derived factor VIII. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010; 16(5):740–746.
22. Ji-Yeon K. Economic evaluation of recombinant factor VIII products in treatment of haemophilia A in Korea.
23. Axelsen F, Miners A. Assessing the cost-effectiveness of primary prophylaxis for the treatment of severe haemophilia A. [http://www.ispor.org/research\\_pdfs/36/pdffiles/PSY36.pdf](http://www.ispor.org/research_pdfs/36/pdffiles/PSY36.pdf) (30.1.2012).
24. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (17.8.2011).

25. CEA Registry Home. <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx> (6.9.2010).
26. NHS Evidence - Search Engine for Evidence in Health and Social Care. <https://www.evidence.nhs.uk/> (30.1.2012).
27. THE ISPOR RESEARCH DIGEST - Search Page. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp) (30.1.2012).
28. Lippert B, Berger K, Berntorp E, et al. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005; 16(7):477–485.
29. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, et al. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *Journal of Internal Medicine*. 1998; 244(6):515–522.
30. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, et al. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics*. 2002; 20(11):759–774.
31. Miners A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2009; 15(4):881–887.
32. Molho P, Rolland N, Lebrun T, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. The French Study Group. [secretariat.haemophiles@cch.ap-hop-paris.fr](mailto:secretariat.haemophiles@cch.ap-hop-paris.fr). *Haemophilia*. 2000; 6(1):23–32.
33. Schramm W, Royal S, Kroner B, et al. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia*. 2002; 8(1):33–43.
34. Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, et al. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr*. 1996; 129(3):424–431.
35. Ullman M, Hoots WK. Assessing the costs for clinical care of patients with high-responding factor VIII and IX inhibitors. *Haemophilia*. 2006; 12 Suppl 6:74–79.
36. Bohn RL, Avorn J, Glynn RJ, et al. Prophylactic use of factor VIII: an economic evaluation. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998; 79(5):932–937.
37. Szucs TD, Offner A, Schramm W. Socioeconomic impact of haemophilia care: results of a pilot study. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 1996; 2(4):
38. Martinez-Murillo C, Quintana S, Ambriz R, et al. An economic model of haemophilia in Mexico. *Haemophilia*. 2004; 10(1):9–17.
39. Risebrough N, Oh P, Blanchette V, et al. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(4):743–752.
40. Colombo GL, Di Matteo S, Mancuso ME, et al. Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*. 2011; 3:55–61.
41. Daliri AAK, Haghighparast H, Mamikhani J. Cost-effectiveness of prophylaxis against on-demand treatment in boys with severe hemophilia A in Iran. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2009; 25(4):584–587.
42. Guh S, Grosse SD, McAlister S, et al. Healthcare expenditures for males with haemophilia and employer-sponsored insurance in the United States, 2008. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;
43. Liou W-S, Tu T-C, Cheng S-N, et al. Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A: comparisons of cost and outcomes in Taiwan. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011; 17(1):45–54.
44. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007; 110(3):815–825.
45. Cahill MR, Colvin BT. Haemophilia. *Postgraduate Medical Journal*. 1997; 73(858):201–206.
46. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci P. The management of hemophilia in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2007; 2(3):361–368.
47. Ikkala E, Helske T, Myllylä G, et al. Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland in 1930-79. *British Journal of Haematology*. 1982; 52(1):7–12.
48. Chorba TL, Holman RC, Clarke MJ, et al. Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States. *American journal of hematology*. 2001; 66(4):229–240.
49. Plug I, Van Der Born JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(3):510–516.
50. Allain JP. Transfusion support for haemophiliacs. *Clinics in haematology*. 1984; 13(1):99–117.
51. Scott T, Jackler R, Koerper M. Management of hemophilia in otolaryngologic surgery. A contemporary protocol. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1988; 114(12):1445–1448.

52. Addiego JE Jr, Gomperts E, Liu SL, et al. Treatment of hemophilia A with a highly purified factor VIII concentrate prepared by anti-FVIIIc immunoaffinity chromatography. *Thrombosis and haemostasis*. 1992; 67(1):19–27.
53. Lee C. The natural history of HIV disease in haemophilia. *Blood Rev*. 1998; 12(3):135–144.
54. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of haemophiliacs. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Nature*. 1995; 377(6544):79–82.
55. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet*. 1996; 347(9015):1573–1579.
56. Arnold DM. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood*. 2006; 108(2):460–464.

## 11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Komparatory uwzględnione w analizie.....	9
Tabela 2.	Najczęściej stosowane preparaty czynnika VIII stosowane w leczeniu na żądanie lub profilaktyce wtórnej wśród dorosłych pacjentów z hemofilią typu A.....	14
Tabela 3.	Najczęściej stosowane preparaty czynnika VIII stosowane w profilaktyce wtórnej lub pierwotnej oraz w leczeniu na żądanie wśród dzieci z hemofilią typu A.....	15
Tabela 4.	Świadczenia gwarantowane z zakresu terapii hemofilii, stan na styczeń 2012 .....	16
Tabela 5.	Dawkowanie FVIII .....	21
Tabela 6.	Częstość krwawień w ciągu roku u pacjentów leczonych doraźnie i profilaktycznie .....	22
Tabela 7.	Liczba i rodzaj zabiegów wykonywanych u chorych na hemofilię A.....	23
Tabela 8.	Geny Recombinate® uwzględnione w analizie minimalizacji kosztów .....	24
Tabela 10.	Zestawienie wartości parametrów analiz wrażliwości .....	25
Tabela 11.	Opis scenariuszy analizy wrażliwości .....	26
Tabela 12.	Leczenie dorażne krwawień – wydatki całkowite [tys. zł] .....	29



[Redacted text block]

[Redacted content]

Tabela 89. Mediana oczekiwanej długości życia u pacjentów z hemofilią w porównaniu do populacji ogólnej w latach 1977-1999 (na podstawie: Darby 2007 [44]).....	117
Tabela 90. Roczne współczynniki zgonu u pacjentów z hemofilią w porównaniu do populacji ogólnej w latach 1977-1999 (na podstawie: Darby 2007 [44]).....	117
Tabela 91. Śmiertelność w poszczególnych grupach wiekowych w hemofilii ciężkiej, łagodnej lub umiarkowanej oraz w populacji ogólnej (na podstawie: Darby 2007 [44]).....	117
Tabela 92. Oczekiwana długość życia u pacjentów z hemofilią w różnych okresach (na podstawie: Franchini 2007 [46], uzup. o Cahill 1977 [45], Ikkala 1982 [47], Chorba 2001 [48], Plug 2006 [49]) .....	119
Tabela 93. Charakterystyka populacji oraz przyczyny zgonów u pacjentów HIV-pozytywnych i HIV-negatywnych w badaniu Arnold 2006 [56]) .....	122
Tabela 94. Częstość zgonów według przyczyn wśród hemofilików i w populacji ogólnej (na podstawie: Darby 2007 [44]) .....	124



## 12. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

### 12.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących problemu zdrowotnego będącego przedmiotem oceny

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano w sposób systematyczny następujące bazy danych medycznych:

- bazę Medline przez Pubmed [24],
- bazę CEARRegistry [25],
- baza NHS Evidence [26],
- baza ISPOR [27].

Przeszukanie wyżej wymienionych baz danych medycznych przeprowadzono dnia 17 stycznia 2012 (Medline, CEAR, NHS Evidence, ISPOR) oraz dnia 18 stycznia 2012 (Medline). Początkowe przeszukanie bazy Medline zawężono do odnalezienia przeglądów systematycznych analiz ekonomicznych dotyczących hemofilii. Następnie przeprowadzono szerokie przeszukanie pod kątem odnalezienia prac opublikowanych po dacie ostatniej z odnalezionych prac w przeszukaniu początkowym. Zaimplementowano także strategię przeszukania, której celem było odnalezienie analiz ekonomicznych dla preparatu Recombinate. Szczegółowe strategie oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45). Pozostałe bazy danych przeszukano za pomocą słów kluczowych określających jednostkę chorobową oraz analizowaną interwencję. Szczegółowe wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 46 - CEAR, Tabela 47 - NHS Evidence, Tabela 48 - ISPOR).

Tabela 43.  
Strategia wyszukiwania przeglądów systematycznych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2 Limits: Review	96
#2	"decision tree" OR Markov model OR "DES" OR "discret event simulation" OR "economic review" OR "economic analysis" OR "economic" OR "cost-utility" OR "cost utility" OR "costs utility" OR "cost-minimalization" OR "cost minimalization" OR "costs minimalization" OR "cost-minimization" OR "cost minimization" OR "cost-minimisation" OR "cost minimisation" OR "costs minimization" OR "costs minimisation" OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "costs effectiveness" OR "cost analysis" OR "CMA" OR "CEA" OR "CUA"	319 031
#1	Hemophilic OR haemophilic OR haemophili* OR hemophili* OR hemophilli* OR hemophilia OR haemophilia	22 465
Data przeszukania: 17 stycznia 2012		

**Tabela 44.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2 Limits: Publication Date from 2007/01/01	118
#2	"decision tree" OR Markov model OR "DES" OR "discret event simulation" OR "economic review" OR "economic analysis" OR "economic" OR "cost-utility" OR "cost utility" OR "costs utility" OR "cost-minimalization" OR "cost minimalization" OR "costs minimalization" OR "cost-minimization" OR "cost minimization" OR "cost-minimisation" OR "cost minimisation" OR "costs minimization" OR "costs minimisation" OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "costs effectiveness" OR "cost analysis" OR "CMA" OR "CEA" OR "CUA"	319 154
#1	Hemophilic OR haemophilic OR haemophili* OR hemophili* OR hemophili* OR hemophilia OR haemophilia	22 465
<b>Data przeszukania: 18 stycznia 2012</b>		

**Tabela 45.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla preparatu Recombinate

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	13
#2	recombinat	417
#1	"decision tree" OR Markov model OR "DES" OR "discret event simulation" OR "economic review" OR "economic analysis" OR "economic" OR "cost-utility" OR "cost utility" OR "costs utility" OR "cost-minimalization" OR "cost minimalization" OR "costs minimalization" OR "cost-minimization" OR "cost minimization" OR "cost-minimisation" OR "cost minimisation" OR "costs minimization" OR "costs minimisation" OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "costs effectiveness" OR "cost analysis" OR "CMA" OR "CEA" OR "CUA"	319 154
<b>Data przeszukania: 18 stycznia 2012</b>		

**Tabela 46.**  
Słowa kluczowe oraz wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEAR

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	hemophilia	4
#2	haemophilia	6
#3	recombinat	0
#4	factor VIII	5
<b>Data przeszukania: 17 stycznia 2012</b>		



**Tabela 47.**  
Słowa kluczowe oraz wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NHS Evidence

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	haemophilia, Clinical Queries: Economics	89
#2	hemophilia, Clinical Queries: Economics	81
#3	recombinate	3
#4	factor VIII	439
Data przeszukania: 17 stycznia 2012		

**Tabela 48.**  
Słowa kluczowe oraz wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie ISPOR

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	hemophilia [abstract], Topic: Cost Studies	27
#2	hemophilia [title], Topic: Cost Studies	19
#3	haemophilia [abstract], Topic: Cost Studies	19
#4	haemophilia [title], Topic: Cost Studies	18
#5	recombinate [abstract], Topic: Cost Studies	3
#6	recombinate [title], Topic: Cost Studies	0
Data przeszukania: 17 stycznia 2012		

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 918 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezionych we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 38 pozycji (po uwzględnieniu prac odnalezionych w oparciu o cytowane źródła).

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 4 prac, w których przedstawiono wyniki 3 analiz ekonomicznych oceniających wybrane preparaty czynnika krzepnięcia VIII w leczeniu hemofilii. Dokładny sposób przeprowadzonej selekcji odnalezionych badań przedstawiono na Rysunek 2.

Rysunek 2.  
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM

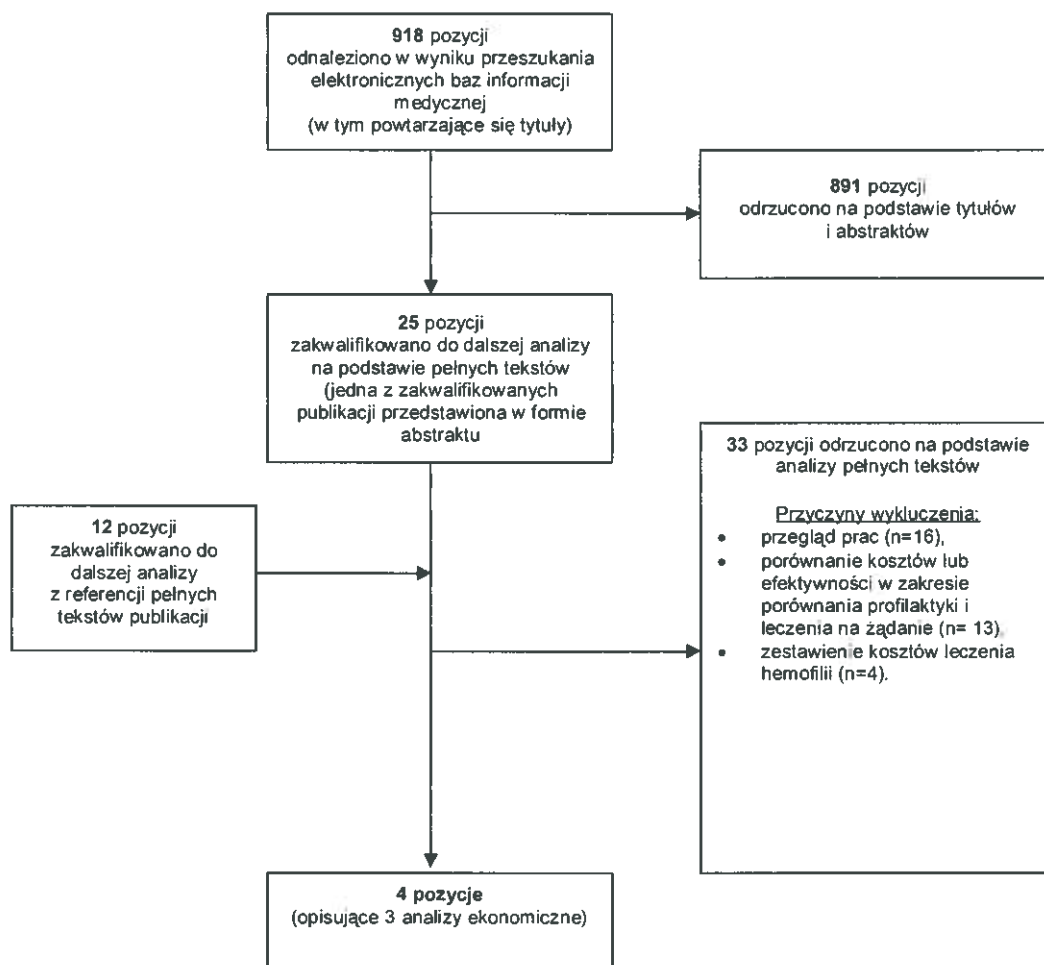


Tabela 49.  
Analizy ekonomiczne oceniające preparaty FVIII w leczeniu hemofilii

Autor, rok	Populacja	Interwencja	Rodzaj analizy, horyzont czasowy	Perspektywa analizy, państwo	Stopa dyskontowa	Wyniki
Axelssen 2011 [23]	Pacjenci z ciężką HA	Profilaktyka pierwotna: 1. Advate, 2. RefactoAF	analiza kosztów, dożywni (70 lat)	Perspektywa publiczna, Włochy	3,5% (koszty)	Koszty całkowite (70 lat, na pacjenta) 1. 1,52 mln €, 2. 2,40 mln €.
Soini 2007* [8, 9]	Pacjenci z HA	Leczenie na żądanie: 3. Advate 4. non-PFM 1 <sup>b</sup> 5. non-PFM 2	CEA, dożywni	Perspektywa płatnika, Finlandia	5% (koszty)	Koszty całkowite (na pacjenta): 6. 821 699 €, 7. 781 645 €, 8. 768 398 €.
Ji-Yeon 2009 [22]	Pacjenci z HA	Leczenie hemofilii: 9. Recombinate, 10. Kogenate FS	CMA, dożywni	Perspektywa społeczna, Korea	5% (koszty)	Koszty całkowite (na pacjenta) 11. 2 382 332 \$, 12. 1 979 133 \$.

a) wyniki analizy ekonomicznej Soini 2007 zostały opisane w dwóch publikacjach; b) komparatorami w analizie były dwa leki rekombinowane co najmniej III generacji (*non-Plasma albumin free*) których nazwy nie podano; c) wynik na podstawie abstraktu publikacji, pełny tekst publikacji nie został odnaleziony

Tabela 50.  
Odnalezione analizy ekonomiczne oraz badania kosztowe dotyczące leczenia hemofilii, w których nie oceniano preparatów FVIII

Autor, rok	Populacja	Państwo	Cel pracy
Anzar 2000 [11]	Pacjenci z HA lub HB	Hiszpania	Praca nie jest analizą ekonomiczną. Wyznaczono w niej średni koszt leczenia pacjenta z hemofilią.
Lippert 2005 [28]	Pacjenci z ciężką HA lub HB	Niemcy, Holandia, Szwecja, UK	Analiza kosztów-użyteczności oceniająca stosowanie profilaktyki oraz leczenia na żądanie.
Miners 1998 [29]	Pacjenci z ciężką HA lub hB lub chorobą von Willebranda	UK	Analiza kosztów-efektywności oceniająca stosowanie profilaktyki oraz leczenia na żądanie.
Miners 2002 [30]	Pacjenci z ciężką HA lub hB lub chorobą von Willebranda	UK	Analiza kosztów-użyteczności oceniająca stosowanie profilaktyki oraz leczenia na żądanie.
Miners 2009 [31]	Pacjenci z ciężką HA	UK	Aktualizacja analizy ekonomicznej Miners 2002.
Molho 2000 [32]	Pacjenci z ciężką HA lub HB	Francja	Badanie epidemiologiczne. Zebrano dane dotyczące średniego kosztu leczenia pacjenta z hemofilią.
Schramm 2002 [33]	Pacjenci z hemofilią	Europa	Badanie epidemiologiczne. Zebrano koszty stosowania profilaktyki oraz leczenia na żądanie.
Smith 1996 [34]	Pacjenci z HA	USA	Analiza kosztów-efektywności oceniająca stosowanie profilaktyki oraz leczenia na żądanie.
Ullman 2006 [35]	Pacjenci z HA lub HB	USA	Porównanie kosztów stosowania profilaktyki, leczenia na żądanie oraz leczenia ITI.
Bohn 1998 [36]	Pacjenci z ciężką hemofilią	USA, Japonia, Europa	Porównanie kosztów profilaktyki, częściowej profilaktyki oraz leczenia na żądanie.
Szusc 1996 [37]	Pacjenci z hemofilią	Niemcy	Porównanie kosztów, efektów zdrowotnych oraz jakości życia dla pacjentów otrzymujących profilaktykę oraz leczonych na żądanie.
Martinez-Murillo 2004 [38]	Pacjenci z hemofilią	Meksyk	Analiza kosztów leczenia hemofilii w Meksyku.
Risebrough 2008 [39]	Dzieci z ciężką HA	Kanada	Analiza kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności oceniająca stosowanie profilaktyki oraz leczenia na żądanie.
Colombo 2011 [40]	Dzieci z ciężką HA	Włochy	Analiza kosztów-użyteczności oceniająca stosowanie profilaktyki oraz leczenia na żądanie.
Daliri 2009 [41]	Dzieci z HA	Iran	Analiza kosztów-efektywności oceniająca stosowanie profilaktyki oraz leczenia na żądanie.
Guh 2011 [42]	Pacjenci z hemofilią	USA	Analiza kosztów leczenia pacjentów z hemofilią.

Autor, rok	Populacja	Państwo	Cel pracy
Liou 2011 [43]	Pacjenci z ciężką hemofilią	Tajwan	Analiza kosztów i efektów zdrowotnych oceniająca stosowanie profilaktyki wtórnej oraz leczenia na żądanie.

## 13. ANEKS

### 13.1. Oszacowania wyników zdrowotnych

#### 13.1.1. Recombinate

Tabela 51.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w profilaktyce długoterminowej

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N
Liczba krwawień	ogółem	161	7
	dostawowych	0	2
Liczba pacjentów z krwawieniami	ogółem	100%	7
Liczba jednostek preparatu	IU ogółem	24 740 000	69
		1 662 000	7

Tabela 52.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	Liczba zdarzeń
Krwawienie pozabiegowe	ogółem	2,9%	34
Utrata krwi podczas zabiegu	ABLsEBL	100%	24
Odpowiedź hemostatyczna okołozabiegowa	doskonała	97%	34
	doskonała/dobra	98%	49
Dawka preparatu	liczba infuzji	liczba infuzji / liczba procedur/rok	252
	ilość jednostek	IU	68 000 – 720 805

\* – dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

**Tabela 53.**  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w leczeniu doraźnym

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik*	Liczba zdarzeń
Liczba krwawień	ogółem	liczba zdarzeń / liczba pacjentów	3592/75	3592
			638/76	638
	wymagających 1–2 infuzji	% zdarzeń	96%	1448
Krwawienia z uwzględnieniem lokalizacji	do stawów		70,51%	638
	do mięśni	% zdarzeń	15,38%	638
	do tkanek miękkich		6,42%	638
	do jam ciała		7,69%	639
Odpowiedź hemostatyczna w ocenie badacza	doskonała		40,7%	9677
	dobra	% zdarzeń	50,6%	9667
	doskonała/dobra		91,3%	9667
Odpowiedź hemostatyczna w ocenie pacjenta	doskonała		36,2%	3481
	dobra		55,5%	3481
	doskonała/dobra	% zdarzeń	91,7%	3481
	dostateczna		7,2%	3481
	nieskuteczny		0,89%	3481
	pogorszenie stanu		0,09%	3481
Dawka preparatu	liczba infuzji	liczba infuzji / liczba krwawień ogółem	9319	4230

\* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne; \*\* zakres.

**Tabela 54.**  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w ITI

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N
Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI	≤ 10 BU/ml	73,1%	26
	> 10 BU/ml	26,9%	26
Końcowy poziom inhibitora	<0,6 BU/ml	% pacjentów	37,5%
Czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji	mediana [miesiące]	6,0	16
Ocena skuteczności ITI	zakończone pełnym sukcesem	85,7%	21
	zakończone częściowym sukcesem	9,5%	21
	zakończone niepowodzeniem	4,8%	21

\* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

**Tabela 55.**  
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Recombinate

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N
Działania niepożądane ogółem	% pacjentów	6,8%	265
	liczba zdarzeń	12 (6,25/pacjenta)	192
Działania niepożądane związane z otrzymywanym leczeniem	% pacjentów	15,5%	220
	liczba zdarzeń	34 (15,5/pacjenta)	220
Ciężkie działania niepożądane	% pacjentów	0%	69
	liczba zdarzeń przypadająca na 69,2 mln IU	9	bd
Ciężkie działania niepożądane związane z otrzymywanym leczeniem	% pacjentów	0%	75
Inhibitory	% pacjentów	10,3%	417
Zgony	% pacjentów	0%	69

\* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.



### 13.1.2. Kogenate Bayer

Tabela 56.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Częstość krwawień	ogółem	średnia / mediana epizodów / pacjent/rok	0,8–4,8	104
	dostawowych	średnia / mediana epizodów / pacjent/rok	1,7–3,1	138
	pourazowych	średnia epizodów / pacjent/rok	2,6	68
	spontaniczne	średnia epizodów / pacjent/rok	2,2	68
	inne	średnia epizodów / pacjent/rok	1,9	111
Liczba pacjentów z krwawieniami	ogółem	% pacjentów	40% w okresie 4 tyg. 91,4% w okresie 23 mies.	75
Liczba krwawień		epizodów/pacjent	7,6	92
Krwawienia	z uwzględnieniem etiologii	pourazowe	55%	656
		spontaniczne	% zdarzeń	45%
	z uwzględnieniem lokalizacji	dostawowe	70%	44
Dawka preparatu		średnia / IU/kg/infuzje	23,3–47,3	197
		liczba infuzji / pacjenta/rok	148,9	111
		średnia liczba zastosowanych IU/kg /pacjent/rok	2 989	111
GRADE		niski		

\* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne

Tabela 57.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Utrata krwi podczas zabiegu		objętość krwi na zabieg	średnia/ ml	88,0–1120,4
		doskonała	82%	170
Odpowiedź hemostatyczna okołozabiegowa		dobra	% zdarzeń	29%
		doskonała lub dobra	96%	170

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Liczba krwawień pozabiegowych	% zdarzeń	5%	73
	średnia/ IU/kg/zabieg	426	15
Dawka preparatu	średnia/ mediana liczby zastosowanych IU / zabieg	8 519/ 25 808	15/7
	zakres liczby zastosowanych IU/kg	75–1 682	27
	liczba infuzji / zabieg	16,2	68
<b>GRADE</b>		<b>niski</b>	

\* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne a) liczba zabiegów

Tabela 58. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń		
Częstość krwawień	ogółem	średnia / mediana epizodów/ rok / pacjent	11,1	61	
	dostawowych	mediana epizodów/rok	10,7-17,5	25	
	spontaniczne	mediana / 6 mies / pacjent	13,5	20	
	pourazowe		2,5	20	
Liczba pacjentów z krwawieniami	ogółem		84,30%	210	
	spontaniczne	% pacjentów	65,7%	210	
	pourazowe		74,3%	210	
Z uwzględnieniem etiologii	pourazowe	% zdarzeń	38%	5159	
	spontaniczne		62%	5159	
Liczba krwawień	dostawowe		72%	4343	
	do innych części ciała włącznie z domięśniowymi		15%	4283	
	domięśniowe		13,%	60	
	Z uwzględnieniem lokalizacji	podskórne	% zdarzeń	8%	60
		w obrębie głowy		6%	4283
		organów wewnętrznych		1%	4283
		wewnętrzne		8%	60
		do innych lokalizacji		6%	4283

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Z uwzględnieniem stopnia ciężkości	łagodne		42%	1178
	umiarkowane		47%	1178
	poważne	% zdarzeń	8%	1178
	z nieokreślonym stopniem ciężkości		3%	1178
Odpowiedź hemostatyczna	doskonała lub dobra	% zdarzeń	93%	2337
		% pacjentów	98,6	220
	doskonała		88%	824
	dobra		9,2%	764
	„poprawa”	% zdarzeń	18,4%	60
	umiarkowana		1,7%	764
	brak odpowiedzi		0,24%	824
Dawka preparatu	średnia /IU/kg/ krwawienie		51,9	61
	liczba infuzji/krwawienie		>1,33–4,85	564
	liczba zastosowanych IU/kg/ krwawienie		252–551	631
GRADE				niski

\* - dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

Tabela 59.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w ITI

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik	N
Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI		zakres BU	2,2–315,0	4
Poziom inhibitora po zakończeniu ITI		zakres BU	0-250	4
Czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji		mediana [lata]	1,4	22
Ocena skuteczności ITI	skuteczne ogółem	% pacjentów	67%	36
GRADE				niski

Tabela 60.  
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Kogenate Bayer

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik*	N
		% pacjentów	18%	1484
Działania niepożądane ogółem		liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	1308 (0,9/pacjenta)	1459

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N
Działania niepożądane związane z otrzymywanym leczeniem	% pacjentów	4%	908
	liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	63 (0,04/pacjenta)	1465
Ciężkie działania niepożądane	% pacjentów	5%	1260
	liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	97 (0,07/pacjenta)	1321
Ciężkie działania niepożądane związane z otrzymywanym leczeniem	% pacjentów	1%	597
	liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	8 (0,01/pacjenta)	583
Utrata z powodu działań niepożądanych	% pacjentów	0%	208
Inhibitory	% pacjentów	2%	1936
Zgony	% pacjentów	0,8%	1266
<b>GRADE</b>	<b>niski</b>		

\* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

### 13.1.3. Advate

Tabela 61.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w profilaktyce długoterminowej

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Częstość krwawień	ogółem	średnia / mediana epizodów / rok	0,99–6,4 558
	dostawowych	mediana epizodów / rok	0–0,61 58
	pourazowych	średnia epizodów / rok	4,7 56
	spontanicznych	średnia epizodów / rok	4,1 46
Liczba pacjentów z krwawieniami	ogółem		70,1% w okresie 75 dni 107
		% pacjentów	86,4% w okresie 617 dni 81
	dostawowymi		32,8% 58

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń		
Krwawienia	z uwzględnieniem etiologii	pourazowe	45%	510		
		spontaniczne	32%	510		
		o nieznannej etiologii	23%	510		
	z uwzględnieniem lokalizacji	domięśniowe	% zdarzeń	31%	390	
		dostawowe		51%	390	
		wewnątrzczaszkowe		<1%	510	
		do jam ciała		1%	510	
		inne		18%	390	
		Dawka preparatu		średnia / mediana IU/kg/infuzje	29,1–45,5	456
				liczba infuzji / pacjenta	51,5	66
liczba zastosowanych IU / pacjenta	19 697		66			
Odpowiedź hemostatyczna	≥ 1 oceną doskonałą lub dobrą	% pacjentów	97%	268		
Odpowiedź hemostatyczna	Wyłącznie z oceną doskonałą lub dobrą	% pacjentów	94%	387		
GRADE	niski					

\* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań; uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

Tabela 62.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w profilaktyce okołozabiegowej

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Utrata krwi podczas zabiegu	ABL < EBL	% pacjentów	46,6%	58
	ABL = EBL		48,3%	58
	ABL > EBL		5,5%	72
	objętość krwi na zabieg	mL	753,75 – 868,4	13 <sup>a</sup>
Odpowiedź hemostatyczna okołozabiegowa	doskonała lub dobra	% zdarzeń	100%	95
	dostateczna		0%	61
	brak odpowiedzi		0%	62
Odpowiedź hemostatyczna pozabiegowa w momencie wypisu	doskonała lub dobra	% zdarzeń	100%	62
	dostateczna		0%	62
	brak odpowiedzi		0%	62

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Odpowiedź hemostatyczna pozabiegowa w momencie usunięcia drenu	doskonała lub dobra	91%	22
	dostateczna	9%	22
	brak odpowiedzi	0%	22
Liczba krwawień	% zdarzeń	24,6%	58
Dawka preparatu	średnia/mediana IU/kg/zabieg	822-910 (228-2014)	58
	łącznie zużycie preparatu [IU] / zabieg	71 125-81 726	62
	łącznie liczba infuzji / zabieg	19,4	18
<b>GRADE</b>		<b>niski</b>	

\* - dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań; uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne  
a) liczba zabiegów

Tabela 63.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w leczeniu doraźnym

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń	
Częstość krwawień	ogółem	średnia / mediana epizodów/rok	5,8-43,498	207
	dostawowych	mediana epizodów/rok	1,7-14,2	33
Liczba pacjentów z krwawieniami	ogółem	% pacjentów	87,3%	393
	dostawowymi		80%	5
z uwzględnieniem etiologii	pourazowe		24%	4848
	spontaniczne		30%	4848
	o nieznannej etiologii		45,8%	4848
z uwzględnieniem lokalizacji	dostawowe		53,7%	4848
	do tkanek miękkich		32,9%	4848
	inne	% zdarzeń	13,4%	4848
z uwzględnieniem liczby niezbędnych infuzji	wymagające 1 lub 2 infuzji		90,1%	1684
	wymagające ≥3 infuzji		8,3%	864
z uwzględnieniem miejsca leczenia	leczone w domu		93%	4848
	wymagające hospitalizacji		7%	4848
Odpowiedź hemostatyczna	doskonała	% pacjentów	82,8%	781

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Odpowiedź hemostatyczna	co najmniej z jedną oceną doskonałą lub dobrą	% pacjentów	97%	393
Odpowiedź hemostatyczna	wyłącznie z oceną doskonałą lub dobrą	% pacjentów	95%	408
Odpowiedź hemostatyczna	doskonała lub dobra		75% do 100%	1657
	dostateczna	% zdarzeń	9,1%	876
	brak odpowiedzi		0,2%	876
Dawka preparatu	mediana /IU/kg/ krwawienie		34,5-34,7	119
	liczba infuzji/krwawienie		16,97-298,2	177
	liczba zastosowanych IU/krwawienie		6 060,6-15 030,2	124
GRADE	niski			

\*dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne

Tabela 64.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w ITI

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik	N
Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI		≤ 10 BU/ml		42%
		> 10 BU/ml	% pacjentów	58%
Poziom inhibitora po zakończeniu ITI		zakres BU/ml	<0,5-23	12
Czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji		mediana	3,6-4,0	26
Ocena skuteczności ITI	skuteczne ogółem		72%	32
	nieskuteczne	% pacjentów	10%	30
GRADE	niski			

Tabela 65.  
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Advate

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik*	N
Działania niepożądane ogółem		% pacjentów	65%	417
		liczba zdarzeń	2198 (3,8/pacjenta)	570
Działania niepożądane związane z otrzymywanym leczeniem		% pacjentów	3,6%	685
		liczba zdarzeń	64 (7,6/pacjenta)	846
Ciężkie działania niepożądane		% pacjentów	6%	309

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N
	liczba zdarzeń	49 (0,15/pacjenta)	325
<b>Utrata z powodu działań niepożądanych</b>	% pacjentów	<1%	673
<b>Inhibitory</b>	% pacjentów	<1%	1517
<b>Zgony</b>	% pacjentów	0,5%	621
<b>GRADE</b>	<b>niski</b>		

\* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne

### 13.1.4. Octanate

Tabela 66.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w profilaktyce długoterminowej

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N / liczba zdarzeń
<b>Skuteczność hemostatyczna</b>	doskonała	% zdarzeń	99,9%
<b>Dawka preparatu</b>	średnia (SD) IU/kg/mies.	28,5 (6,5)	37
<b>GRADE</b>	<b>niski</b>		

Tabela 67.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w profilaktyce okołozabiegowej

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zabiegów
<b>Utrata krwi podczas zabiegu</b>	liczba pacjentów wymagających dodatkowych infuzji preparatu	0%	14
	liczba pacjentów, u których pojawiły się krwawienia pooperacyjne	0%	14
	inne	średnia (zakres) w ml	644 (350–1800) <sup>a</sup>
<b>Odpowiedź hemostatyczna okołozabiegowa</b>	doskonała	% zdarzeń	100%
<b>Dawka preparatu</b>	średnia (zakres) IU/kg/tydz.	422 (247–902) <sup>b</sup>	14
<b>Dawka preparatu w poważnych interwencjach chirurgicznych</b>	średnia (SD) IU/kg/dobę	62,6 (23,9)	14
<b>Dawka preparatu w zabiegach mniejszych</b>	średnia (SD) IU/kg/dobę	63,3 (35,4)	14
<b>GRADE</b>	<b>niski</b>		

a) utrata krwi w ml [średnia (zakres)]; b) [średnia (zakres)]



**Tabela 68.**  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w leczeniu doraźnym

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	Liczba zdarzeń
Doskonała odpowiedź hemostatyczna	% zdarzeń	99,7%	1490
Dawka preparatu	średnia dawka na krwawienie [IU/kg]	30	1490
<b>GRADE</b>	<b>niski</b>		

**Tabela 69.**  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w ITI

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N
Poziom inhibitora po zakończeniu ITI	liczba pacjentów	poziom inhibitora spadł u wszystkich 3 pacjentów	3
Czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji	średnia (zakres) w tyg.	11,8 (2 – 25)	6
Ocena skuteczności ITI	skuteczne ogółem	79,1 (77,8%–83) <sup>a</sup>	24
	częściowo skuteczne	% pacjentów	11,1%
	nieskuteczne		18
<b>GRADE</b>	<b>niski</b>		

a) średnia (zakres)

**Tabela 70.**  
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Octanate

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N
Działania niepożądane	Ogółem	% pacjentów	37% (0% do 87%)
		liczba zdarzeń (1 zdarzeń/pacjenta)	183 (4,7)
		liczba zdarzeń związanych z leczeniem (liczba zdarzeń/pacjenta)	19 (0,49)
Ciężkie działania niepożądane	Ogółem	% pacjentów	45% (0% do 62%)
		liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	57 (1,46)
	Związane z Octanate	liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	16 (0,41)
Inhibitory	% pacjentów	6% (0% do 10,3)	203
Zgony	% pacjentów	0%	39
<b>GRADE</b>	<b>niski</b>		

### 13.1.5. Immunate

Tabela 71.  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Immunate w profilaktyce długoterminowej

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Częstość krwawień	ogółem	mediana (zakres) epizodów / mies.	0 (0–10)	49
	pourazowych		34%	71
Liczba krwawień	spontanicznych	odsetek zdarzeń	45%	71
	nieznanej etiologii		21%	71
Liczba pacjentów z krwawieniami	ogółem	odsetek pacjentów	45%	49
Dawka preparatu		mediana (zakres) IU/kg/mies.	351 (204–553)	49
GRADE		niski		

Tabela 72  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Immunate w leczeniu doraźnym

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik	Liczba zdarzenia
Liczba krwawień	ogółem	liczba zdarzeń	623	N = 47
z uwzględnieniem stopnia ciężkości	niegroźne	% zdarzeń	97%	623
	rozległe		3%	623
Krwawienia	do mięśni	% zdarzeń	15%	623
	do innych tkanek miękkich		3%	623
	dostawowe		81%	623
	do jam ciała		1%	623
z uwzględnieniem liczby niezbędnych infuzji do ustąpienia	1 infuzja	% zdarzeń	89%	623
	2 infuzji		7%	623
Odpowiedź hemostatyczna wśród pacjentów z krwawieniami dostawowymi (skala CER)	doskonała	% zdarzeń	28%	505
	dobra		68%	505
	zadowalająca		4%	505
Odpowiedź hemostatyczna wśród pacjentów z krwawieniami dostawowymi (skala ES)	doskonała	% zdarzeń	93%	505
	dobra		6%	505
	zadowalająca		1%	505
Średnia dawka preparatu	ogółem	IU/kg	29,6 IU/kg	623
	krwawienie dostawowe	IU/kg	29,0 IU/kg	505

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	Liczba zdarzeń
krwawienie do jam ciała	IU/kg	90,4 IU/kg	623
<b>GRADE</b>		<b>niski</b>	

\* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne  
a) chyba że zaznaczono inaczej

**Tabela 73.**  
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Immunate

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N
<b>Działania niepożądane ogółem</b>	ogółem		56
	związane z Immunate	% pacjentów	41%
	ogółem	liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	78 (1,4)
	związane z Immunate		1 (0,02)
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	ogółem	liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	5 (0,09)
	związane z Immunate	% zdarzeń	0%
<b>Utrata z powodu działań niepożądanych</b>	% pacjentów	0%	56
<b>Wystąpienie inhibitora</b>	% pacjentów	0%	56
<b>Zgony</b>	% pacjentów	0%	56
<b>GRADE</b>		<b>niski</b>	

a) liczba zdarzeń

## 13.2. Wyniki z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów

Poniżej przedstawiono wyniki analizy z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii (nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów), rezultaty nie różnią się od wyników analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.



Lp.	Nazwa	Klasyfikacja									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1										
	2										
2	1										
	2										
3	1										
	2										
4	1										
	2										
5	1										
	2										
6	1										
	2										
7	1										
	2										
8	1										
	2										
9	1										
	2										
10	1										
	2										
11	1										
	2										
12	1										
	2										
13	1										
	2										
14	1										
	2										
15	1										
	2										
16	1										
	2										
17	1										
	2										
18	1										
	2										
19	1										
	2										
20	1										
	2										
21	1										
	2										
22	1										
	2										
23	1										
	2										
24	1										
	2										
25	1										
	2										
26	1										
	2										
27	1										
	2										
28	1										
	2										
29	1										
	2										
30	1										
	2										
31	1										
	2										
32	1										
	2										
33	1										
	2										
34	1										
	2										
35	1										
	2										
36	1										
	2										
37	1										
	2										
38	1										
	2										
39	1										
	2										
40	1										
	2										
41	1										
	2										
42	1										
	2										
43	1										
	2										
44	1										
	2										
45	1										
	2										
46	1										
	2										
47	1										
	2										
48	1										
	2										
49	1										
	2										
50	1										
	2										
51	1										
	2										
52	1										
	2										
53	1										
	2										
54	1										
	2										
55	1										
	2										
56	1										
	2										
57	1										
	2										
58	1										
	2										
59	1										
	2										
60	1										
	2										
61	1										
	2										
62	1										
	2										
63	1										
	2										
64	1										
	2										
65	1										
	2										
66	1										
	2										
67	1										
	2										
68	1										
	2										
69	1										
	2										
70	1										
	2										
71	1										
	2										
72	1										
	2										
73	1										
	2										
74	1										
	2										
75	1										
	2										
76	1										
	2										
77	1										
	2										
78	1										
	2										
79	1										
	2										
80	1										
	2										
81	1										
	2										
82	1										
	2										
83	1										
	2										
84	1										
	2										
85	1										
	2										
86	1										
	2										
87	1										
	2										
88	1										
	2										
89	1										
	2										
90	1										
	2										
91	1										
	2										
92	1										
	2										
93	1										
	2										
94	1										
	2										
95	1										
	2										
96	1										
	2										
97	1										
	2										
98	1										
	2										
99	1										
	2										
100	1										
	2										





Lp.	Nazwa	Kategorie									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Grupa 1</b>											
1	1										
	2										
2	1										
	2										
3	1										
	2										
4	1										
	2										
5	1										
	2										
6	1										
	2										
<b>Grupa 2</b>											
7	1										
	2										
8	1										
	2										
9	1										
	2										
10	1										
	2										
11	1										
	2										
12	1										
	2										
13	1										
	2										
14	1										
	2										
15	1										
	2										
16	1										
	2										
17	1										
	2										
18	1										
	2										
19	1										
	2										
20	1										
	2										







[Redacted text block]



















Lp.	Nazwa	Kategorie									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Lp.	Nazwa	Kategorie									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10











**Tabela 89.**  
Mediana oczekiwanej długości życia u pacjentów z hemofilią w porównaniu do populacji ogólnej w latach 1977-1999 (na podstawie: Darby 2007 [44])

Populacja	Mediana oczekiwanej długości życia [lata]
Hemofilia ciężka	63
Hemofilia łagodna lub umiarkowana	75
Populacja ogólna	78

W badaniu Darby 2007 [44] obliczono, że roczny współczynnik zgonów w hemofilii ciężkiej był ponad 2-krotnie wyższy niż w populacji ogólnej oraz niespełna 2 razy wyższy niż wśród chorych z hemofilią łagodną, natomiast w populacji chorych z hemofilią łagodną lub umiarkowaną współczynnik ten był tylko nieznacznie wyższy niż w populacji ogólnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach rocznego współczynnika zgonu pomiędzy hemofilią łagodną a umiarkowaną oraz pomiędzy hemofilią A oraz hemofilią B (Tabela 90).

**Tabela 90.**  
Roczne współczynniki zgonu u pacjentów z hemofilią w porównaniu do populacji ogólnej w latach 1977-1999 (na podstawie: Darby 2007 [44])

Porównanie	Stopa względna (Rate ratio) [CI 95%]
Hemofilia ciężka vs populacja ogólna	2,69 [2,37; 3,05]
Hemofilia łagodna i umiarkowana vs populacja ogólna	1,19 [1,09; 1,29]
Hemofilia umiarkowana vs łagodna	1,15 [0,95; 1,39]
Hemofilia ciężka vs hemofilia łagodna i umiarkowana	1,82 [1,54; 2,16]
Hemofilia A vs hemofilia B	0,71 [0,49; 1,04]

W badaniu Darby 2007 [44] analizowano również śmiertelność w zależności od wieku. We wszystkich przedziałach wiekowych roczne współczynniki zgonu w hemofilii ciężkiej były wyraźnie wyższe niż w populacji ogólnej, podczas gdy wśród pacjentów z hemofilią łagodną lub umiarkowaną były one tylko nieznacznie wyższe niż w populacji ogólnej (Tabela 91).

**Tabela 91.**  
Śmiertelność w poszczególnych grupach wiekowych w hemofilii ciężkiej, łagodnej lub umiarkowanej oraz w populacji ogólnej (na podstawie: Darby 2007 [44])

Populacja	Ciężka hemofilia		Hemofilia łagodna/umiarkowana		Populacja ogólna	
	Wiek [lata]	Liczba zgonów	Współczynnik zgonów [na 1000]	Liczba zgonów		Współczynnik zgonów [na 1000]
	0-4	13	5,1 [3,0; 8,8]	6	2,0 [0,9; 4,6]	1,5
	5-14	4	0,7 [0,2; 1,7]	4	0,5 [0,2; 1,3]	0,1
	15-24	15	2,6 [1,6; 4,4]	9	1,1 [0,6; 2,0]	0,7
	25-34	28	5,8 [4,0; 8,4]	16	1,7 [1,1; 2,8]	1,0
	35-44	28	8,0 [5,6; 11,7]	16	2,0 [1,2; 3,3]	1,6

Populacja	Ciężka hemofilia		Hemofilia łagodna/umiarkowana		Populacja ogólna
45-54	41	17,8 [13,1; 24,1]	35	5,8 [4,2; 8,1]	4,1
55-64	51	39,2 [29,8; 51,5]	71	15,4 [12,2; 19,5]	11,2
65-74	41	66,7 [49,1; 90,5]	135	43,0 [36,3; 50,9]	32,3
75-84	25	133,0 [89,9; 196,8]	122	91,5 [76,8; 109,5]	81,1
Suma	256	x	414	x	x

Wyższe ryzyko zgonu u chorych z ciężką hemofilią w porównaniu do populacji ogólnej należy tłumaczyć z jednej strony epizodami krwawień oraz ich powikłaniami (np. artropatie), a z drugiej strony zwiększoną częstością zakażeń. Pomimo znacznego postępu w zapobieganiu i leczeniu krwawień epizody te nadal są dosyć częste u chorych z ciężką hemofilią. Ryzyko zgonu związanego z krwawieniami uległo wprawdzie wyraźnemu zmniejszeniu dzięki pojawianiu się coraz nowocześniejszych środków i metod terapii, ale całkowicie nie zostało wyeliminowane.

### 13.3.2. Zgony związane z brakiem leczenia substytucyjnego

Nieleczona hemofilia, zwłaszcza postać ciężka choroby, prowadzi do zgonu w młodym wieku. Główną przyczyną zgonów, w przypadku braku terapii substytucyjnej są krwawienia wewnątrzczaszkowe. [45] W pierwszej połowie dwudziestego wieku, kiedy nie było dostępnych czynników krzepnięcia, chorzy z ciężką postacią choroby umierali przed 20. rokiem życia. [46]

Według danych z rejestru prowadzonego w Szwecji, przed 1920 rokiem mediana długości życia hemofilików wynosiła 11 lat. W latach 1920-1960 w związku z wdrożeniem leczenia substytucyjnego za pomocą preparatów niefrakcjonowanych (świeżo mrożonego osocza oraz krioprecypitatu), długość życia hemofilików uległa wydłużeniu. Mediana długości życia w latach 1920-1960 mieściła się w granicach od 20 do 30 lat. Dalszy postęp dokonał się dzięki rozwojowi terapii, szczególnie zaś dzięki wprowadzeniu do powszechnego stosowania koncentratów czynników krzepnięcia. W latach 1961-1980 oczekiwana długość życia znacznie wzrosła (mediana 56 lat). [45]

Powyższe obserwacje są zgodne z wynikami innych opracowań. Wyniki fińskiego badania Ikkala 1982 [47] (163 pacjentów), przeprowadzonego w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A wskazują, że w ciągu 50 lat średnia długość życia wydłużyła się z 7,8 lat w latach 30-tych 20. wieku do ponad 25 lat w latach 70-tych (Tabela 92). Największy spadek śmiertelności odnotowano w grupie dzieci poniżej 10. roku życia. Roczny współczynnik zgonów w tej grupie wiekowej w latach 30-tych szacowano na 56,3% (dla porównania w populacji ogólnej - 13,3%), natomiast w latach 70-tych wynosił on 4,8%, w populacji ogólnej - 1,6%).

Dane dotyczące średniej (lub mediany) długości życia hemofilików w różnych okresach czasowych przedstawia Tabela 92. Tam, gdzie było to możliwe (ze względu na dostępność stosownych danych)

dokonano porównania średniej oczekiwanej długości życia w grupie chorych na hemofilię (ogółem), w podgrupie chorych z hemofilią nie będących nosicielami wirusa HIV oraz w populacji ogólnej.

Tabela 92.  
Oczekiwana długość życia u pacjentów z hemofilią w różnych okresach (na podstawie: Franchini 2007 [46], uzup. o Cahill 1977 [45], Ikkala 1982 [47], Chorba 2001 [48], Plug 2006 [49])

Badanie	Miejsce badania	Okres badania	Oczekiwana długość życia [lata]		
			Hemofilia	Hemofilia (HIV-)	Populacja ogólna
Cahill 1977	Szwecja	Do 1920	11	-	-
		1921-1960	20-30		
		1961-1980	56		
Ramgren 1962	Szwecja	1900-1942	16,5	-	-
		1943-1957	23,2		
Ikkala 1982	Finlandia	1930-1939	7,8	-	-
		1970-1979	25,5		
Larsson 1983	Szwecja	1957-1980	50	-	75
Rosendaal 1989	Holandia	1973-1986	63	-	71
Chorba 2001	USA	1979-1982	55 <sup>a</sup>	b.d.	-
		1987-1990	40,5 <sup>a</sup>	b.d.	
		1995-1998	46 <sup>a</sup>	72	
Walker 1998	Kanada	1980-1995	47,4	73	75
Triemstra 1995	Holandia	1986-1992	61	-	74
Plug 2006	Holandia	1992-2001	59	74	76

a) mediana

Obecnie w krajach rozwiniętych zapewniających dostęp do terapii substytucyjnej dobrej jakości czynnikami krzepnięcia (tj. zapewniającym skuteczne utrzymanie hemostazy i nie niosącymi ze sobą ryzyka zakażeń), długość życia pacjentów z hemofilią zbliża się do długości życia populacji ogólnej.

W badaniu holenderskim Plug 2006 (967 pacjentów) porównano śmiertelność u hemofilików ze śmiertelnością w populacji zdrowych. W latach 1992-2001 standaryzowany wskaźnik umieralności był u hemofilików 2,3 razy większy (SMR = 2,3 [CI<sub>95%</sub> 1,9; 2,8]) niż w populacji zdrowych, a oczekiwana długość życia pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 59 lat. Jednakże po wykluczeniu zgonów z przyczyn związanych z zakażeniem wirusem HIV – średnia oczekiwana długość życia wzrosła do 72 lat. Dla porównania – w populacji zdrowych była ona zaledwie o 2 lata wyższa. [49] Podobnie, w badaniu kanadyjskim Walker 1998 (2450 pacjentów), przeżycie w populacji hemofilików, nie będących nosicielami wirusa HIV, w latach 1980-1995 zrównało się niemal z przeżyciem wśród osób bez hemofilii (Tabela 92).

### 13.3.3. Zgony związane z zakażeniami wirusem HIV

W początkowym okresie stosowania terapii substytucyjnej, zarówno w hemofilii A jak i B, przyczyną największej śmiertelności w tej populacji były zakażenia wirusem HIV przez stosowane osoczo pochodne koncentraty czynników krzepnięcia. Szczyt zakażeń przypadał na lata 70. i 80.,

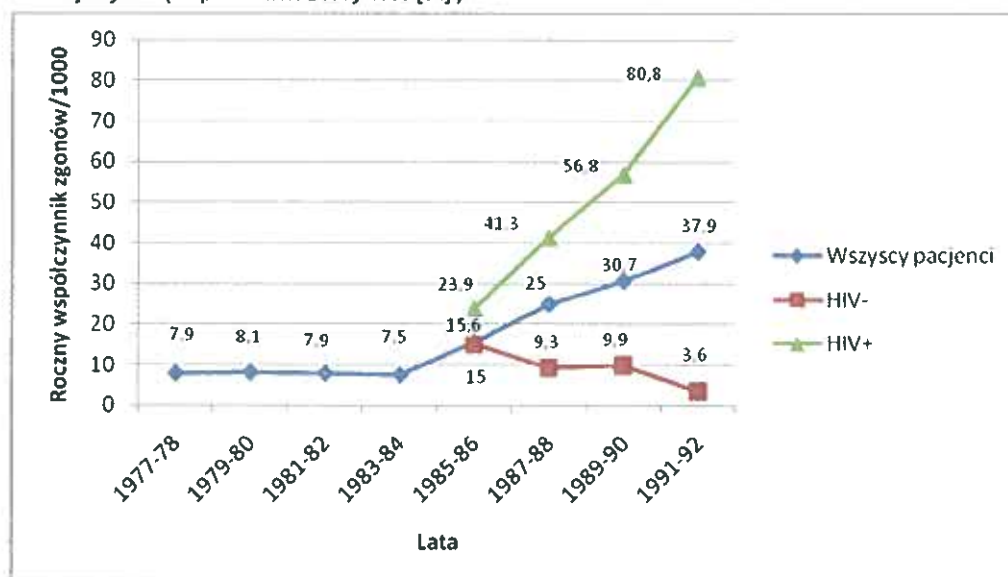
kiedy nie opracowano jeszcze skutecznych metod wykrywania jak również inaktywacji wirusów. Szacuje, iż w krajach rozwiniętych nawet 90% chorych otrzymujących terapię substytucyjną osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia mogło zostać zakażonych wirusem. [50–52] Na skutek infekcji spowodowanej stosowaniem czynników wyprodukowanych z puli osocza zakażonej wirusem nabytego braku odporności oraz wirusem zapalenia wątroby, współczynnik śmiertelności dla pacjentów z hemofilią w USA wzrósł z 0,5 do 1,3/1 000 000 (w latach 1968-1989). [53]

W amerykańskim badaniu Choroba 2001 [48] oceniano, jaki wpływ na długość życia pacjentów z hemofilią miała epidemia zakażeń wirusem HIV, związana ze stosowaniem czynników krzepnięcia wyprodukowanych z osocza dawców będących nosicielami wirusa HIV. Mediana wieku pacjentów w latach 1972-1982 wynosiła w momencie zgonu 55 lat, następnie w latach 1987-1990 zanotowano znaczny spadek długości życia (mediana przeżycia 40,5 lat). Po 1987 roku (zatem po wprowadzeniu skutecznych metod inaktywacji wirusa) mediana wieku wzrosła do 46 lat w grupie wszystkich hemofilików, przy czym wynosiła 33 lata dla pacjentów zakażonych wirusem HIV i aż 72 lata dla hemofilików nie będących nosicielami. (Tabela 91)

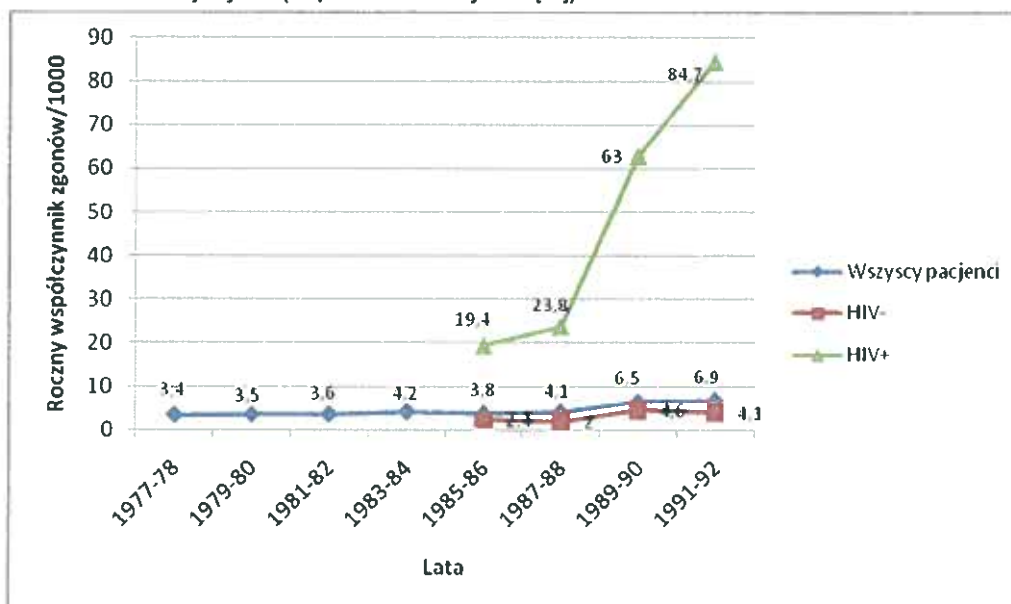
Wpływ zakażeń wirusowych na śmiertelność wśród hemofilików można również prześledzić na podstawie danych z okresu od 1977 do 1986 roku pochodzących z Wielkiej Brytanii. Roczny współczynnik zgonów u hemofilików w latach 1977 do 1984 utrzymywał się tam na stałym poziomie i wynosił 8 na 1 000 chorych. W latach 1991 do 1992 w związku z epidemią zakażeń, współczynnik ten wzrósł do 38/1 000 pacjentów, przy czym u pacjentów niezakażonych wirusem HIV wynosił nadal 8/1 000 pacjentów, a zatem nie uległ zwiększeniu w porównaniu z okresem 1977 do 1986. W grupie nosicieli wirusa HIV współczynnik zgonów był ponad 10-krotnie wyższy i wynosił 81/1 000 chorych (Rysunek 3). Podobnie w przypadku postaci łagodnej i umiarkowanej hemofilii, współczynnik zgonów w latach 1991 do 92 wynosił 4,1/1000 na rok u niezakażonych oraz 84,7/1 000 u zakażonych (Rysunek 4). [54]



**Rysunek 3.**  
Roczny współczynnik zgonów (liczba zgonów na 1000 osób) u pacjentów z hemofilią ciężką w latach 1977-1992 w Wielkiej Brytanii (na podstawie: Darby 1995 [54])



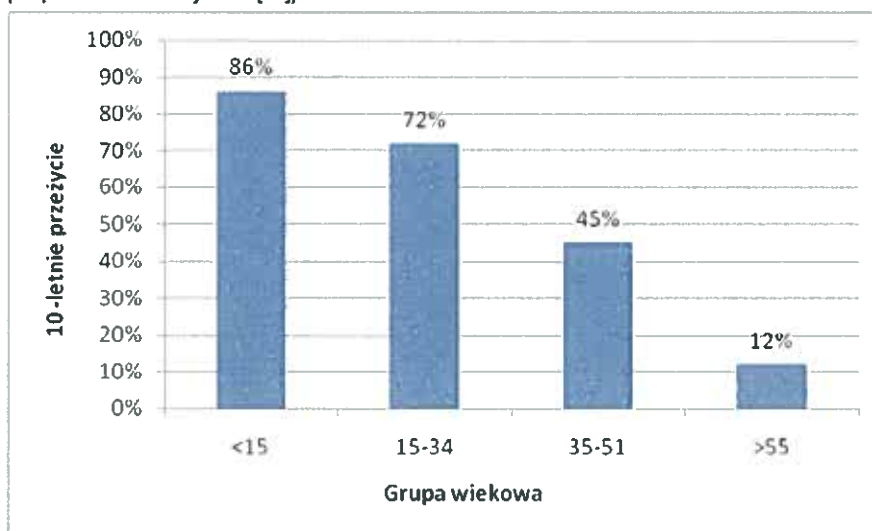
**Rysunek 4.**  
Roczny współczynnik zgonów (liczba zgonów na 1000 osób) u pacjentów z hemofilią łagodną i umiarkowaną w latach 1977-1992 w Wielkiej Brytanii (na podstawie: Darby 1995 [54])



Nie u wszystkich pacjentów zakażonych wirusem HIV dochodzi do rozwoju AIDS, nie wszyscy również umierają z powodu zakażenia. W badaniu Darby 1996 [55] spośród 1216 pacjentów HIV-pozytywnych, 10-letnie przeżycie po serokonwersji wynosiło 67% [CI<sub>95%</sub> 64; 69]. W badaniu tym wykazano, że śmiertelność u pacjentów zakażonych HIV jest silnie skorelowana z wiekiem w czasie zakażenia. Wyższe przeżycie występuje u tych pacjentów, którzy zostali zakażeni wirusem w młodszym wieku, w porównaniu z pacjentami zakażonymi w starszym wieku. Zależność ta pozostaje znamieną także

po skorygowaniu wyniku o oczekiwaną liczbę zgonów w danych grupach wiekowych wśród pacjentów HIV-negatywnych oraz po uwzględnieniu ciężkości choroby. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że u starszych pacjentów szybciej dochodzi do rozwoju AIDS (Rysunek 5). [53, 55]

**Rysunek 5.**  
10-letnie przeżycie pacjentów z hemofilią typu A zakażonych wirusem HIV w zależności od wieku w czasie zakażenia (na podstawie: Darby 1996 [55])



Śmiertelność u pacjentów z hemofilią zakażonych wirusem HIV była również przedmiotem kanadyjskiego badania Arnold 2006 [56]. Badanie o 21-letnim okresie obserwacji objęło 2427 chorych, spośród których 660 było nosicielami wirusa HIV oraz 1767 HIV-negatywnych. W porównaniu z grupą pacjentów nie będących nosicielami wirusa, istotnie statystycznie pacjentów HIV-pozytywnych miało postać ciężką hemofilii, znamienne statystycznie częstsze w tej grupie były również infekcje HCV. W grupie nosicieli wirusa HIV zaobserwowano znamienne statystycznie więcej zgonów (61,5% vs 6,5%,  $p < 0,001$ ). częściej byli HCV-pozytywni. Analiza przyczyn zgonów w obydwu grupach pozwala stwierdzić, że pacjenci będący nosicielami wirusa HIV częściej umierali na AIDS, choroby wątroby oraz infekcje, w pacjentów HIV negatywnych natomiast częściej dochodziło do zgonów z powodu krwawień, nowotworów oraz przyczyn sercowo-naczyniowych (Tabela 93).

**Tabela 93.**  
Charakterystyka populacji oraz przyczyny zgonów u pacjentów HIV-pozytywnych i HIV-negatywnych w badaniu Arnold 2006 [56])

Przyczyna zgonu	HIV-pozytywni	HIV-negatywni	Wartość p
Liczebność	660	1767	nd
Postać ciężka choroby	470 (71,2%)	276 (15,6%)	<0,001
Zakażenie HCV	444 (67,3%)	690 (36,1%)	<0,001
Obecny inhibitor	16 (2,4%)	50 (2,8%)	0,7
Zgony ogółem	406 (61,5%)	114 (6,5%)	<0,001
Przyczyny zgonów			

Przyczyna zgonu	HIV-pozytywni	HIV-negatywni	Wartość p
AIDS	283 (69,3%)	2 (1,8%) <sup>a</sup>	<0,001
Choroby wątroby	47 (11,6%)	13 (11,4%)	bd
Krwawienia	18 (4,4%)	25 (21,9%)	bd
Infekcje	17 (4,2%)	4 (3,5%)	bd
Nieznane	11 (2,7%)	13 (11,4%)	bd
Samobójstwa	10 (2,5%)	4 (3,5%)	bd
Wypadki	10 (2,5%)	10 (8,8%)	bd
Nowotwory	4 (1%)	14 (12,3%)	bd
Sercowo-naczyniowe	3 (0,7%)	20 (17,5%)	bd
Inne	3 (0,7%)	9 (7,9%)	bd

a) pacjenci mieli objawy zbliżone do AIDS, ale zgony nastąpiły zanim wykrycie HIV było możliwe.

Mediana przeżycia w grupie nosicieli wirusa HIV wynosiła 15 lat [CI<sub>95%</sub> 13,6; 16,4], zaś w grupie HIV-negatywnej nie została osiągnięta. Podobnie jak w przytoczonym wcześniej badaniu Darby 1996, młodszy wiek w czasie serokonwersji związany był w sposób znamieny statystycznie z poprawą przeżycia ogółem (overall survival). Przeżycie, w zależności od wieku w czasie serokonwersji wynosiło:

- 55% dla pacjentów zarażonych poniżej 16 roku życia,
- 42,4% dla pacjentów zarażonych pomiędzy 16 a 24. rokiem życia,
- 25,2% dla pacjentów zarażonych pomiędzy 24. a 36. rokiem życia,
- 8,4% dla pacjentów zarażonych powyżej 36. roku życia.

#### 13.3.4. Przyczyny zgonów w populacji hemofilików nie związane z infekcją

W badaniu Darby 2007 [44] przeanalizowano przyczyny zgonów wśród hemofilików nie będących nosicielami wirusa HIV w latach 1977 – 1999 oraz w populacji osób zdrowych. W porównaniu do populacji ogólnej hemofilicy istotnie statystycznie częściej umierali z powodu krwotoków, zranień, chorób wątroby, ziarnicy złośliwej, a także chorób przewodu pokarmowego oraz chorób naczyń mózgowych. Niższa niż w populacji ogólnej częstość zgonów związana była natomiast z chorobą niedokrwienną serca (Tabela 94).

Tabela 94.  
Częstość zgonów według przyczyn wśród hemofilików i w populacji ogólnej (na podstawie: Darby 2007 [44])

Przyczyna zgonu	Stopa względna (Rate ratio) [CI95%]
<b>Wyższa częstość zgonów w porównaniu z populacją ogólną</b>	
Zaburzenia krzepnięcia	14,55 [9,22; 21,38]
Krwotok wewnątrzczaszkowy	14,88 [12,40; 17,72]
Krwotok (inny)	67,74 [48,84; 91,57]
Zranienie	1,88 [1,36; 2,54]
Zapalenie wątroby i inne choroby tego narządu	8,21 [6,03; 10,91]
Nowotwór wątroby	13,51 [8,90; 19,65]
Choroba naczyń mózgowych	1,77 [1,30; 2,34]
Schorzenia układu pokarmowego (z wykluczeniem chorób wątroby i krwotoków)	1,90 [1,16; 2,94]
Ziarnica złośliwa	4,95 [1,32; 12,67]
<b>Niższa częstość w porównaniu z populacją ogólną</b>	
Choroba niedokrwienna serca	0,62 [0,51; 0,76]

b