

# ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

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

Wersja 2.0



---

[Redacted]

[Redacted text block]

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

ul. Kruczkowskiego 8  
00-380 Warszawa

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>Indeks skrótów.....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Wprowadzenie do analizy.....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Założenia analizy.....	14
<b>2. Metodyka i dane źródłowe.....</b>	<b>16</b>
2.1. Populacja docelowa.....	16
2.2. Interwencja oceniana – Recombinate®.....	17
2.3. Interwencje opcjonalne.....	17
2.4. Perspektywa analizy.....	18
2.5. Horyzont czasowy analizy.....	18
2.6. Forma analizy.....	18
2.7. Sposób przeprowadzenia analizy.....	18
2.8. Analiza wrażliwości.....	19
<b>3. Dane źródłowe.....</b>	<b>21</b>
3.1. Liczebność populacji docelowej.....	21
3.2. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej.....	21
3.3. Charakterystyka populacji docelowej.....	23
3.4. Dawkowanie czynników krzepnięcia.....	23
3.5. Parametry dotyczące przebiegu choroby.....	24
3.6. Koszty.....	27
3.7. Podsumowanie założeń analizy.....	28
<b>4. Wyniki analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>31</b>
4.1. Scenariusz aktualny.....	31
4.2. Scenariusz prognozowany.....	33
4.3. Wyniki inkrementalne.....	35
4.4. [Redacted].....	[Redacted]
4.5. Analiza wrażliwości.....	38
<b>5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>41</b>

5.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	41
5.2.	Aspekty etyczne i społeczne .....	41
<b>6.</b>	<b>Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>43</b>
<b>7.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>46</b>
<b>8.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>49</b>
<b>9.</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>53</b>
<b>10.</b>	<b>Spis tabel, wykresów rysunków .....</b>	<b>59</b>
<b>11.</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>62</b>
11.1.	Źródła danych .....	62
11.2.	Populacja docelowa .....	64
11.3.	Chorobowość hemofilii A na świecie .....	80
11.4.	Dawkowanie czynników krzepnięcia .....	82
11.5.	Parametry dotyczące przebiegu choroby .....	93

## 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 A
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IHIT</b>	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>ITI</b>	Indukcja tolerancji immunologicznej
<b>IU</b>	Jednostka miary ( <i>International Unit</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NPLH</b>	Narodowy Program Leczenia Hemofilii i Skaz Krwotocznych
<b>RCKiK</b>	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
<b>pdFVIII</b>	Osoczo pochodny czynnik VIII krzepnięcia ( <i>Plasma-derived Factor VIII</i> )
<b>PTP</b>	Pacjenci wcześniej leczeni, przed 2010 rokiem ( <i>Previously Treated Patients</i> )
<b>PUP</b>	Pacjenci wcześniej nieleczeni, rozpoczynający leczenie w 2010 roku i później ( <i>Previously Untreated Patients</i> )
<b>rFVIII</b>	Rekombinowany czynnik VIII krzepnięcia ( <i>Recombinant Factor VIII</i> )
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk-sharing scheme</i> )
<b>SMR</b>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności ( <i>Standardized Mortality Ratio</i> )

**WFH** Światowa Federacja Hemofilii  
(*World Federation of Haemophilia*)

**ZZPMZ** Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia

## STRESZCZENIE

**Cel** Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Recombinate® (rekombinowany czynnik VIII krzepnięcia krwi I generacji) [REDACTED]

**Metodyka** Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Populację docelową w analizie zdefiniowano jako pacjentów do ukończenia 18. roku życia z hemofilią A. Populacja docelowa została zdefiniowana w oparciu o zapis obowiązującego terapeutycznego programu zdrowotnego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A lub B”. W analizie założono, że począwszy od 1 stycznia 2013 roku, Recombinate® zastąpi całkowicie czynniki osoczopochodne stosowane aktualnie w populacji docelowej.

Liczebność populacji docelowej oraz parametry dotyczące przebiegu choroby oszacowano w oparciu o przeprowadzone przeszukanie baz informacji medycznych, przy uwzględnieniu danych z badań uwzględnionych w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej.

W analizie uwzględniono koszty ponoszone na FVIII w populacji docelowej. Nie uwzględniono innych kosztów związanych z leczeniem 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 inkrementalne analizy.

W analizie 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 również 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 obciążone znaczną niepewnością. Dodatkowo uwzględnienie tych kosztów byłoby mało wiarygodne, biorąc pod uwagę horyzont czasowy analizy (3 lata). Aktualnie koszty powikłań wirusowych ponoszone są przez producenta czynnika krzepnięcia, który spowodował powikłanie wirusowe.

[Redacted text block]

**Wyniki**

**Populacja docelowa**

Oszacowana w analizie liczba osób stosujących czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji wyniesie [Redacted] w 2013 roku i [Redacted] w 2015 roku. Liczba osób stosujących czynniki osoczopochodne lub czynniki rekombinowane pierwszej generacji wyniesie 2 [Redacted] 2013 roku i [Redacted] w 2015 roku.

**Scenariusz aktualny**

[Redacted text block]

**Scenariusz prognozowany**

[Redacted text block]



[REDAKTOWANE]  
**Wydatki inkrementalne**

[REDAKTOWANE]  
**Analiza wrażliwości**

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że uwzględnione w analizie parametry nie wpływają w sposób jakościowy na wyznaczone wydatki inkrementalne analizy. Największe wydatki całkowite oszacowano w wariantcie, w którym uwzględniono najwyższe dawkowanie FVIII. Wariant ten został wybrany jako wariant maksymalny analizy. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Najmniejsze wydatki całkowite oszacowano w wariantcie, w którym uwzględniono najniższe dawkowanie FVIII. Wariant ten został wybrany jako wariant minimalny analizy. [REDAKTOWANE]

**Wnioski**

W analizie wykazano, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy mieć na uwadze, że czynniki krzepnięcia są dystrybuowane w Polsce w drodze przetargów publicznych, przy czym przetarg jest wygrany przez oferenta proponującego najniższą cenę za jednostkę preparatu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]  
Stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia jest bezpieczniejsze od stosowania czynników osoczo pochodnych. Wytuczne postępowania jako opcję pierwszego wyboru wskazują na rekombinowane czynniki krzepnięcia, za zasadność takiego stanowiska podając potencjalnie mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych - w tym także patogenów dotąd niepoznanych. Zwiększenie bezpieczeństwa terapii, przy jednoczesnym zapewnieniu jej efektywności, jest działaniem pożądanym z punktu widzenia społeczeństwa, płatnika, jak również poszczególnych jednostek.

## 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

### 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Recombinate® (rekombinowany czynnik VIII krzepnięcia krwi I generacji) zamiast osoczo pochodnych czynników FVIII krzepnięcia krwi stosowanych u dzieci do ukończenia 18. roku życia z hemofilią A.

### 1.2. Stan aktualny

Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną dziedziczną w sposób recesywny sprzężony z płcią. Spowodowana jest zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia krwi VIII poniżej 50% wartości należnej (<0,5 IU). Prawidłowe wartości poziomu czynników w krwi znajdują się w przedziale 50-150% (0,5-1,5 IU). W zależności od stopnia niedoboru czynników VIII i IX wyróżnia się następujące postacie hemofilii:

- ciężką – aktywność czynnika <1% normy;
- umiarkowaną – aktywność czynnika 1-5% normy;
- łagodną – aktywność czynnika 5-49% normy. [1]

Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi 7/100 000. [1] Jest to schorzenie dotyczące głównie mężczyzn. Od 1991 roku prowadzony jest w Polsce krajowy rejestr chorych na hemofilię oraz inne wrodzone skazy krwotoczne. Na dzień 1 lipca 2011 roku obejmował on 2605 pacjentów z hemofilią, w tym 2216 osoby z hemofilią A. Blisko połowa chorych to osoby ze zdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii typu A (1037 osób, 47%). Dostępne dane wskazują także, że 7% pacjentów cierpi na hemofilię typu A powikłaną inhibitorem. [1]

W chwili obecnej hemofilia jest schorzeniem nieuleczalnym; podstawą terapii jest suplementacja niedoborowego czynnika krzepnięcia, a więc postępowanie objawowe, które dzieli się na profilaktykę (zapobieganie krwawieniom) oraz leczenie doraźne (podawanie czynników w celu zahamowania krwawień). 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 chwili obecnej dąży się do ustanowienia systemu dostaw domowych dla chorych na ciężką hemofilię, które przyczynią się do zwiększenia dostępności czynników krzepnięcia oraz możliwości niezwłocznego podania preparatu w przypadku wystąpienia krwawienia. [2, 3]

Czynniki krzepnięcia, ze względu na metodę otrzymywania, dzielą się na czynniki osoczopochodne – pdFVIII - (produkowane na bazie ludzkiego osocza) i rekombinowane – rFVIII - (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. [1]

W Polsce, ze względu na wyższą 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 [redacted] na zlecenie Baxter Polska Sp. z o.o. (szczegółowy opis badania przedstawiono w aneksie).

[redacted]

Najczęściej stosowane preparaty czynnika VIII stosowane w profilaktyce wtórnej lub pierwotnej oraz w leczeniu na żądanie wśród dzieci z hemofilią typu A

Preparat	Rodzaj	Profilaktyka pierwotna lub wtórna		Leczenie na żądanie	
		Ciężka HA	Umiarkowana HA	Ciężka HA	Umiarkowana HA
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pomimo zaleceń wielu towarzystw naukowych, które jako opcję preferowaną wskazują czynniki rekombinowane, w Polsce stosowane są najczęściej preparaty osoczopochodne. [REDACTED]

Aktualnie roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, wynosi 0 pacjentów w wieku do 18. roku życia [REDACTED]

Zgodnie z dokumentami opublikowanymi przez Ministerstwo Zdrowia [2–5] 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 [6]. 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 nowo zdiagnozowanym 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 [3]. 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).

Świadczenia gwarantowane z zakresu terapii hemofilii A, obowiązujące w 2012 roku, przedstawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2.**  
**Świadczenia gwarantowane z zakresu terapii hemofilii, stan na styczeń 2012**

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

a) o poziomie aktywności czynnika 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 przebycie samoistnego krwawienia zagrażającego życiu, np. krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego

Aktualne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na program terapeutyczny „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” wynoszą około 58,7 mln zł (stan na 2011 rok, uwzględnione wydatki łącznie na hemofilię A i B). Według informacji publikowanych przez Narodowe Centrum Krwi, w 2011 roku zapotrzebowanie na VIII czynnik krzepnięcia wyprognozowano na 132,15 mln jednostek (z czego 132 mln jednostek przypada na czynnik osoczo pochodny, zaś 150 tys. jednostek na czynnik rekombinowany; podane wielkości nie uwzględniają zużycia czynnika w ramach programu terapeutycznego). Przy założeniu aktualnych cen czynników krzepnięcia (Tabela 12), planowane wydatki Ministerstwa Zdrowia na VIII czynnik krzepnięcia (podawany w populacji dzieci i w populacji dorosłych) mieszczą się w zakresie ok. 174 mln zł – ok. 201 mln zł. Przeprowadzone kalkulacje uwzględniają zapotrzebowanie na FVIII w roku 2011 oraz w pierwszym kwartale roku 2012.

**Tabela 3.**  
**Aktualne wydatki na leczenie hemofilii A podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń**

Płatnik	Program	Wydatki	Uwagi
Narodowy Fundusz Zdrowia	Terapeutyczny Program Zdrowotny „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”	58,7 mln zł	Wydatki na czynniki krzepnięcia oraz świadczenia wykonywane w ramach programu uwzględniające hemofilię A i B.
Ministerstwa Zdrowia	Narodowy Program Leczenia Hemofilii	174 mln zł – ok. 201 mln zł	Wydatki na FVIII nie uwzględniają wydatków na świadczenia medyczne.

### 1.3. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet oparta jest na szczegółowej prognozie liczebności populacji chorych na hemofilię, dzięki której możliwe było wyodrębnienie pacjentów w określonych grupach wiekowych oraz dokonanie podziału na pacjentów rozpoczynających i kontynuujących leczenie (odpowiedniego podziału pacjentów dokonano w roku 2010, w którym umożliwiono w Polsce stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi w ramach leczenia hemofilii A). Przebieg choroby (częstość krwawień, zapotrzebowanie na czynniki krzepnięcia) uzależniono od ciężkości hemofilii.

W celu ustalenia wartości kluczowych parametrów analizy, takich jak częstość występowania hemofilii (zapadalność), struktura ciężkości hemofilii, częstość krwawień, zużycie czynników krzepnięcia na krwawienie, zużycie czynników w profilaktyce krwawień i profilaktyce okołozabiegowej, dokonano przeszukania baz informacji medycznych. Posiłowano się również danymi z badań uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej [1]. Uzyskane informacje zestawiono z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy prowadzących terapię hemofilii w Polsce oraz z innymi ogólnodostępnymi źródłami danych (m.in. strony internetowej Światowej Federacji Hemofilii, Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie oraz zagranicznych rejestrów pacjentów z hemofilią), a następnie na podstawie zebranych dowodów naukowych wyznaczono wartości parametrów uwzględnionych w analizie.

W analizie rozważono scenariusz aktualny, w którym uwzględniono zasady postępowania z pacjentami z hemofilią A aktualnie obowiązujące w Polsce (określone przez terapeutyczny program zdrowotny oraz Narodowy Program Leczenia Hemofilii) oraz scenariusz prognozowany

W niniejszym dokumencie przedstawiono wydatki na FVIII ponoszone w populacji pacjentów do ukończenia 18. roku życia (w takiej populacji obowiązuje terapeutyczny program zdrowotny „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”). W pliku obliczeniowym analizy umożliwiono przeprowadzenie obliczeń dla wszystkich pacjentów z hemofilią A w Polsce (bez ograniczenia wiekowego). Z tego względu w trakcie prac nad analizą poszukiwano danych dotyczących całkowitej populacji pacjentów z hemofilią A.

Jednym z elementów analizy było wyodrębnienie grup pacjentów, u których przeprowadzana będzie profilaktyka krwawień oraz u których stosowane będą czynniki rekombinowane. Założono, że

profilaktyka krwawień prowadzona jest u wszystkich chorych na ciężką hemofilię, którzy się do niej kwalifikują, oraz u chorych na umiarkowaną hemofilię po wystąpieniu wylewów do stawów (zgodnie z zapisami aktualnych programów dotyczących leczenia hemofilii). Przyjęto założenie, że stosowanie profilaktyki krwawień u pacjentów kwalifikujących się do tego typu leczenia trwa do osiągnięcia wieku określającego granicę dla profilaktyki; u tych pacjentów ten sam rodzaj czynników jest stosowany w leczeniu doraźnym i profilaktyce okołozabiegowej bez ograniczeń wiekowych.

Kalkulację wydatków płatnika publicznego przeprowadzono przy założeniu, że zmiana czynników osoczopochodnych na Recombinate® wejdzie w życie z dniem 1 stycznia 2013 roku. Obliczenia przeprowadzono dla 3-letniego horyzontu czasowego.

W analizie uwzględniono wydatki na FVIII stosowane w populacji docelowej. Oznacza to w szczególności, że wyznaczono wydatki związane z FVIII stosowanych u pacjentów, u których wystąpił inhibitor na FVIII i zastosowano u nich wywołanie tolerancji immunologicznej. W rzeczywistości wydatki te nie są ponoszone przez płatnika publicznego, a przez producenta czynnika krzepnięcia, którego zastosowanie spowodowało wystąpienie inhibitora i zostały ujęte w analizie w celach poglądowych.

Uwzględnienie w analizie jedynie wydatków na FVIII oznacza również, że w analizie nie ujęto innych 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 inkrementalne analizy.

W analizie nie uwzględniono również 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. Dodatkowo uwzględnienie tych kosztów byłoby mało wiarygodne, biorąc pod uwagę horyzont czasowy analizy (3 lata). Aktualnie koszty powikłań wirusowych ponoszone są przez producenta czynnika krzepnięcia, który spowodował powikłanie wirusowe. Wynika to z postanowień umowy zawartej przez producentów czynników krzepnięcia z płatnikiem publicznym w Polsce.

[Redacted text block]



## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie wpływu na budżet zdefiniowano jako pacjentów z hemofilią A do ukończenia 18. roku życia. Populacja docelowa została zdefiniowana w oparciu o zapis obowiązującego terapeutycznego programu zdrowotnego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A lub B” [3].

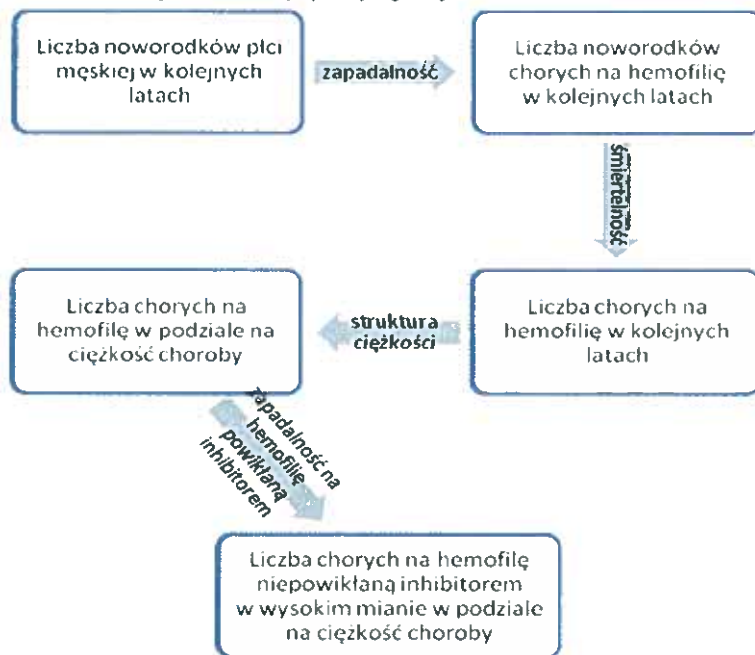
W pliku obliczeniowym analizy istnieje możliwość przeprowadzenia obliczeń dla populacji ogólnej pacjentów z hemofilią, bez ograniczenia wiekowego do populacji do ukończenia 18. roku życia.

Liczebność populacji ogólnej wyznaczono prognozując stan rejestru chorych na hemofilią A, z podziałem na wiek oraz ciężkość choroby. Prognoza stanu rejestru oznacza w szczególności, że oszacowana liczba chorych odpowiada populacji osób leczonych – osoby z łagodną hemofilią, które w racji niewielkich odchyżeń poziomu czynników krzepnięcia w osoczu od normy, rzadko lub wcale nie doznają objawów choroby, nie wymagają leczenia substytucyjnego czynnikami krzepnięcia, a zatem nie będą figurować w rejestrze osób pobierających czynniki krzepnięcia. Niemniej jednak, w prognozie stanu rejestru uwzględniono zmniejszanie się odsetka niedorejestrowania chorych, co przekładać się będzie na wzrost liczby zarejestrowanych pacjentów z łagodną hemofilią.

Prognozę liczebności populacji ogólnej przeprowadzono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących liczby noworodków płci męskiej, danych o zapadalności na hemofilię, danych o częstości występowania hemofilii powikłanej inhibitorem, danych o strukturze ciężkości hemofilii, danych o śmiertelności oraz danych o stanie polskiego rejestru chorych na hemofilię. Na Rysunek 1 przedstawiono schemat kalkulacji liczebności populacji ogólnej. Szczegółową analizę źródeł danych oraz kalkulację liczebności populacji docelowej przedstawiono w aneksie (rozdział 11.1).



Rysunek 1.  
Schemat kalkulacji liczebności populacji ogólnej



## 2.2. Interwencja oceniana – Recombinate®

Recombineate® jest koncentratem ludzkiego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia krwi (rFVIII) pierwszej generacji. Szczegółowa charakterystyka ocenianej interwencji znajduje się w dokumencie analizy klinicznej dotyczącej analizowanego problemu [1].

## 2.3. Interwencje opcjonalne

Czynniki krzepnięcia stosowane w hemofilii A dzielą się na osoczopochodne (pdFVIII) i rekombinowane (rFVIII). Aktualnie w Polsce spośród pdFVIII najczęściej stosowane są preparaty: Immunate® i Octanate®, zaś spośród rekombinowanych czynników krzepnięcia: Kogenate FS® (rFVIII II generacji) oraz Advate® (rFVIII III generacji).

Szczegółowa charakterystyka opcjonalnych interwencji wraz z uzasadnieniem ich wyboru jako komparatorów została zamieszczona w dokumencie analizy klinicznej analizowanego problemu [1].

## 2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na sposób finansowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika.

## 2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu, że Recombinate® zastępować będzie pdFVIII stosowane dotychczas w Polsce począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym (2013-2015). Zgodnie z wytycznymi AOTM horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii [7].

## 2.6. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. Obliczenia wykonywano w programie MS Excel 2007.

## 2.7. Sposób przeprowadzenia analizy

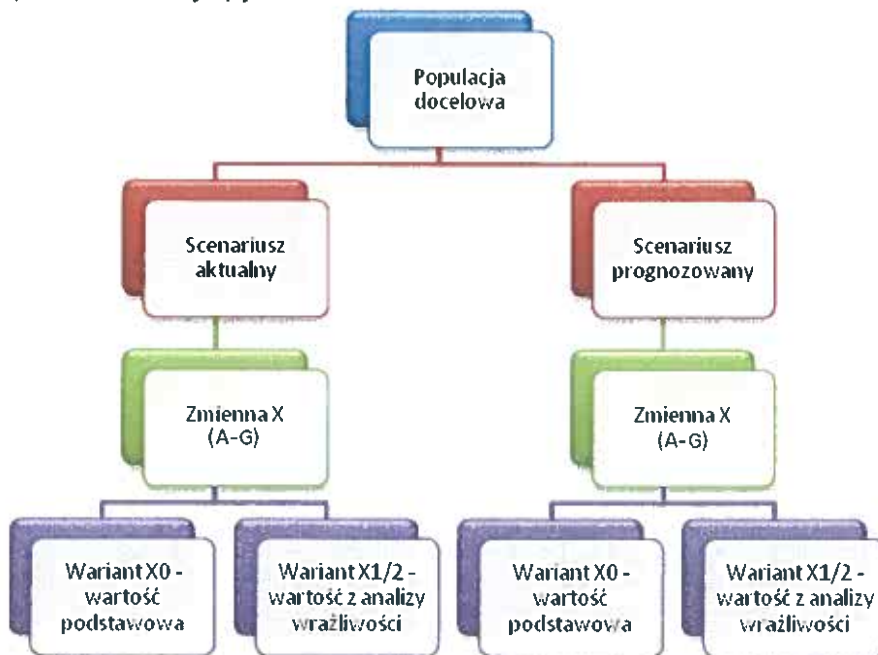
Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano i oszacowano liczebność populacji docelowej. Następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji ogólnej na 3 kolejne lata począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Szczegółowy opis kalkulacji populacji ogólnej opisano w aneksie (rozdz. 11.2).
2. Oszacowano zużycie zasobów związanych z terapią hemofilii na pacjenta: zapotrzebowanie na osoczopochodne/rekombinowane czynniki krzepnięcia stosowane w ramach profilaktyki krwawień, leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej.
3. Oszacowano średnie koszty związane z leczeniem jednego pacjenta (koszty czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce krwawień, leczeniu doraźnym i profilaktyce okołozabiegowej).
4. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

5. Dla zdefiniowanych [redacted] [redacted] obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w latach 2013-2015 związane z terapią hemofilii A w zdefiniowanej populacji docelowej analizy.
6. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym i aktualnym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe dla płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości ze względu na kluczowe parametry analizy.

Schemat przeprowadzenia analizy wpływu na budżet przedstawiony został na poniższym rysunku (Rysunek 2).

Rysunek 2.  
Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet



## 2.8. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów:

- dawkowanie FVIII (wariant A analizy wrażliwości),

- częstość występowania krwawień (wariant B analizy wrażliwości),
- ceny jednostkowe FVIII (wariant C analizy wrażliwości).

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Liczebność populacji docelowej

W analizie liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych polskich i zagranicznych odnalezionych w ramach przeszukania opisanego w aneksie (rozdz. 11.1). Szczegółowy opis źródeł danych oraz sposobu kalkulacji liczebności populacji docelowej przedstawiono tamże. Poniżej przedstawiono ostateczne dane dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględnione w analizie.

**Tabela 4.**  
Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, stan na koniec roku

Rok	Hemofilia A					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
PUP						
Ciężka	■	■	■	■	■	■
Umiarkowana	■	■	■	■	■	■
Łagodna	■	■	■	■	■	■
■						
Ciężka	■	■	■	■	■	■
Umiarkowana	■	■	■	■	■	■
Łagodna	■	■	■	■	■	■

#### 3.2. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej

W Polsce, ze względu na wyższą cenę preparatów rekombinowanych w porównaniu do preparatów osoczopochodnych, jeszcze w 2009 roku 100% zakupywanych czynników krzepnięcia VIII stanowiły czynniki osoczopochodne.

Zgodnie z dokumentami opublikowanymi przez Ministerstwo Zdrowia, począwszy od 2010 roku zakłada się stopniowe przechodzenie z preparatów osoczopochodnych na preparaty rekombinowane [2–5]. W styczniu 2010 wprowadzono zmiany do programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” gwarantujące nowo zdiagnozowanym dzieciom z ciężką hemofilią nieleczonym uprzednio czynnikami osoczopochodnymi rozpoczęcie profilaktyki krwawień z wykorzystaniem czynników rekombinowanych minimum drugiej generacji [8].

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) gwarantują od 2012 roku wszystkim nowo zdiagnozowanym 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 [3].

W związku z powyższym na potrzeby niniejszej analizy wyróżniono pacjentów leczonych przed 2010 rokiem (PTP) oraz rozpoczynających leczenie w 2010 roku lub później (PUP). U PTP terapia substytucyjna prowadzona być mogła wyłącznie z zastosowaniem pdFVIII. Z uwagi na to, zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami dystrybucji czynników krzepnięcia, leczenie PTP odbywać się będzie najprawdopodobniej z zastosowaniem preparatów tego samego rodzaju i takie postępowanie z PTP zostało przyjęte w scenariuszu aktualnym niniejszej analizy. W scenariuszu prognozowanym zamiast preparatów osoczopochodnych w leczeniu PTP stosowany jest preparat Recombinate®.

W przypadku PUP obowiązujące aktualnie zasady leczenia pacjentów z hemofilią przewidują stosowanie rFVIII co najmniej II generacji. W związku z powyższym tego typu czynnik jest stosowany u PUP również w niniejszej analizie. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora czynnika krzepnięcia o wysokim mianie podejmowana jest terapia ITI z zastosowaniem czynnika krzepnięcia stosowanego w populacji PUP.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów stosujących wyróżnione czynniki krzepnięcia w zależności od rozważanego scenariusza niniejszej analizy.

**Tabela 5.**  
Rozpowszechnienie poszczególnych preparatów wśród dzieci z Hemofilią A

Rok	2012	2013	2014
<b>Scenariusz aktualny</b>			
Recombine®	■	■	■
pdFVIII	■	■	■
rFVIII II/III gen.	■	■	■
<b>Scenariusz prognozowany</b>			
Recombine®	■	■	■
pdFVIII	■	■	■
rFVIII II/III gen.	■	■	■

### 3.3. Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystyki populacji uwzględnione w analizie, oprócz rozkładu ciężkości hemofilii (uwzględnionego w obliczeniach dotyczących liczebności populacji docelowej), uwzględniają jedynie masę ciała chorych, gdyż od niej zależne jest zużycie czynników krzepnięcia.

Dane dotyczące rozkładu masy ciała chorych na hemofilię w zależności od wieku uzyskano z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego [9]. Przyjęto, iż masa ciała chorych na hemofilię odpowiada masie ciała mężczyzn z populacji ogólnej. Wartości przyjęte w analizie z podziałem na grupy wiekowe przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6.  
Średnia masa ciała w zależności od wieku

Grupa wiekowa	Średnia masa ciała
0–1	7,6 kg
1–4	15,7 kg
5–9	27,9 kg
10–14	47,4 kg
15–19 <sup>a</sup>	68,2 kg
Dorośli <sup>b</sup>	81,9 kg

a) masę ciała wyznaczoną dla grupy pacjentów w wieku 15–19 lat zastosowano do grupy pacjentów w wieku 15–18 lat; założenie to powoduje prawdopodobnie nieznaczne przeszacowanie masy ciała chorych w tym wieku i tym samym zawyżenie zużycia czynników; b) dane dotyczące pacjentów w wieku 20+ lat

### 3.4. Dawkowanie czynników krzepnięcia

Dawkowanie osoczopochodnych i rekombinowanych czynników krzepnięcia w **profilaktyce krwawień** ustalono na podstawie schematu dawkowania leków w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [3], wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy prowadzących terapię hemofilii [10] oraz opublikowanych doniesień naukowych zidentyfikowanych w systematycznym przeszukaniu baz informacji medycznych (Ahnstrom 2004 [11], Biss 2008 [12], Blanchette 2004 [13], Blanchette 2008 [14], Fischer 2001 [15], Gringeri 2004 [16], Luu 2008 [17], Tagliaferri 2008a [18], Walsh 2009 [19]). Średnia tygodniowa dawka FVIII w profilaktyce krwawień wynosi 87,81 IU/kg (Tabela 7). Wyznaczona przeciętna dawka tygodniowa zawiera się w granicach dawkowania określonych w TPZ.

Dawkowanie czynników krzepnięcia w **leczeniu doraźnym** wyznaczono, analizując dane z opublikowanych doniesień naukowych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Średnią dawkę czynników rekombinowanych i osoczopochodnych na krwawienie w hemofilii A wyznaczono na podstawie badań Kreuz 2005 [20], Musso 2008 [21], Nemes 2008 [22], Seremetis 1999 [23] i Zdziarska 2011 [24]. Średnia dawka czynnika krzepnięcia potrzebnego do zatamowania krwawienia u chorych na hemofilię A wynosi 40,46 IU/kg (Tabela 7).

Dawkowanie czynników krzepnięcia w **profilaktyce okołozabiegowej** wyznaczono w podziale na trzy rodzaje zabiegów/operacji: małe, duże, związane z dostępem naczyniowym. Średnie zużycie czynników na małe oraz duże zabiegi wyznaczono na podstawie wyników zaprezentowanych w przeglądzie systematycznym Hermans 2009 [25] oraz badań Goldmann 2010 [26], Klukowska 2011 [27], Miesbach 2010 [28], Mulcahy 2005 [29], Tang 2009 [30] i Tagariello 1999 [31]. Zużycie czynników podczas zabiegów związanych z dostępem naczyniowym wyznaczono w oparciu o schemat dawkowania leków w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [3]. Średnia dawka czynników krzepnięcia na mały zabieg wynosi 313 IU/kg, na duży 1131 IU/kg, a na zabieg związany z dostępem naczyniowym 565 IU/kg (Tabela 7).

Dawkowanie czynników krzepnięcia w trakcie **indukcji tolerancji immunologicznej** a także wartości parametrów określających skuteczność ITI wyznaczono na podstawie danych z publikacji raportujących dane zgromadzone w ramach międzynarodowych rejestrów (DiMichele 2009 [32], Mariani 2001 [33], Lenk 2000 [34], Leissingner 2011 [35]) odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Posłużono się także polskimi wytycznymi leczenia hemofilii A, na podstawie których określono średni czas trwania ITI przy braku osiągnięcia immunotolerancji.

Szczegółowe obliczenia prowadzące do wyznaczenia średnich dawek czynników stosowanych w profilaktyce krwawień, leczeniu doraźnym, profilaktyce okołozabiegowej oraz ITI przedstawiono w aneksie (rozdział 11.4).

Tabela 7.  
Dawkowanie FVIII uwzględnione w analizie

Wskazanie	Dawkowanie
Profilaktyka długoterminowa	
Leczenie doraźne	
Profilaktyka okołozabiegowa	Zabiegi małe
	Zabiegi duże
	Zabiegi związane z dostępem naczyniowym
ITI	

### 3.5. Parametry dotyczące przebiegu choroby

#### Częstość krwawień

Częstość krwawień w ciągu roku w podziale na ciężkość hemofilii oraz rodzaj terapii (tylko leczenie doraźne lub stosowanie profilaktyki krwawień) wyznaczono na podstawie publikacji odnalezionych w systematycznym przeszukaniu baz informacji medycznych (Tagliaferri 2008a [18], Windyga 2006 [36], Zdziarska 2011 [24]). Średnioroczna liczba krwawień na chorego na ciężką hemofilię A leczonego doraźnie wynosi ok. 38, podczas gdy u chorych leczonych profilaktycznie wynosi ok. 4. Chorzy



z umiarkowaną hemofilią doznają średnio ok. 3 krwawień rocznie (1 gdy są leczeni profilaktycznie), chorzy na łagodną hemofilię krwawią bardzo rzadko (średnio 0,1 krwawień na osobę na rok). Zestawienie danych dotyczących częstości krwawień zawiera Tabela 8. Szczegółowe obliczenia oraz analiza źródeł danych przedstawione zostały w Aneksie (rozdział 11.5).

**Tabela 8.**  
Częstość krwawień w ciągu roku u pacjentów leczonych doraźnie i profilaktycznie

Parametr	Leczenie dorażne	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	-

### Liczba zabiegów

Liczbę i rodzaj zabiegów wykonywanych u chorych na hemofilię A wyznaczono na podstawie opublikowanych danych pochodzących z rejestrów pacjentów z hemofilią z Włoch (Tagliaferri 2008a [18]) oraz badań klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych lub przeprowadzonego przeglądu systematycznego [1] (Abshire 2000 [37], Gringeri 2006 [38], Musso 2008 [21], White 1997 [39]). Liczbę pacjentów do 18 r.ż. u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego wyznaczono na podstawie danych z przetargu dotyczącego dostawy czynnika krzepnięcia [40]. Średnią liczbę zabiegów na osobę na rok z podziałem na ciężkość hemofilii, udział zabiegów dużych, małych oraz liczbę pacjentów z założonym dostępem naczyniowym przedstawiono w Tabeli 9. W aneksie zaprezentowano szczegółową analizę odnalezionych źródeł danych oraz uzasadnienie wyboru wartości parametrów na potrzeby głównej analizy (rozdział 11.5).

**Tabela 9.**  
Liczba i rodzaj zabiegów wykonywanych u chorych na hemofilię

Parametr	Hemofilia A
<b>Średnia liczba zabiegów na osobę na rok</b>	
Ciężka	0,124
Umiarkowana	0,077

Parametr	Hemofilia A
Łagodna	0,077
<b>Odsetek zabiegów</b>	
Duże	49,4%
Małe	50,6%

### Zabiegi związane z dostępem naczyniowym

Zabiegi związane z dostępem naczyniowym finansowane są finansowane wyłącznie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. W związku z tym w ramach niniejszej analizy założono, że tego typu zabiegi wykonywane są wyłącznie u dzieci. W jednym z odnalezionych przetargów, którego przedmiotem było dostarczenie czynników krzepnięcia rekombinowanych i osoczopochodnych zamawiający obliuguje ewentualnych wykonawców realizacji do dostarczenia zestawów do infuzji do portów naczyniowych. Zgodnie z treścią zamówienia podmiot realizujący zamówienie zobowiązany będzie do dostarczenia odpowiednich zestawów w liczbie 68 dla pacjentów leczonych pdFVIII oraz 10 zestawów dla pacjentów leczonych rFVIII. Wartości te stanowią prognozę zapotrzebowania na porty naczyniowe na 2011 rok. Druga z wymienionych wartości jest zbliżona z oszacowaną liczbą dzieci z ciężką hemofilią rozpoczynających leczenie w 2011 roku. Jednocześnie nie ma możliwości weryfikacji czy pacjenci leczeni pdFVIII, dla których w ramach zamówienia dostarczone mają być odpowiednie zestawy otrzymają je po raz pierwszy czy też dostawa związana będzie z wymianą obecnie posiadanych zestawów (zgodnie z charakterystyką produktu może być on używany przez kilka lat). W związku z tym w analizie przyjęto, iż liczba pacjentów z dostępem naczyniowym będzie równa oszacowanej liczbie uprzednio nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A rozpoczynających leczenie profilaktyczne w każdym roku niniejszej analizy, która wzrasta w kolejnych latach. Podejście takie wiąże się z niedoszacowaniem liczby pacjentów z portem uwzględnionych w analizie BIA (z uwagi na nieuwzględnienie ewentualnych portów wszczepianych pacjentom przyjmującym preparaty osoczopochodne). Jednakże koszt zabiegu związany z wszczepieniem pacjentom centralnego dostępu do żyły są na tyle niewielkie, że ich ewentualne niedoszacowanie nie wpłynie znacząco na wyniki analizy. Liczba pacjentów, u których w ramach niniejszej analizy wykonywane są zabiegi związane z dostępem naczyniowym została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 10.  
Liczba pacjentów, u których wykonywane są zabiegi związane z dostępem naczyniowym

Rok	2013	2014	2015
Liczba pacjentów	■	■	■

### 3.6. Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty koncentratów czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce krwawień, leczeniu doraźnym oraz profilaktyce okołozabiegowej u chorych na hemofilię A i B niepowikłaną inhibitorem w wysokim mianie. W analizie wyodrębniono następujące rodzaje czynników krzepnięcia:

- osoczopochodny czynnik VIII (pdFVIII),
- rekombinowany czynnik VIII I generacji (rFVIII I gen.),
- rekombinowany czynnik VIII II lub III generacji (rFVIII II/III gen.).

Ceny czynników krzepnięcia zostały ustalone na podstawie przetargów dostarczonych przez Zamawiającego. Wycenę rFVIII co najmniej II generacji przyjęto na podstawie przetargu dla rFVIII III generacji z uwagi na dostępność bardziej aktualnych danych dla tego typu czynników. Przyjmowana cena preparatu rFVIII co najmniej drugiej generacji ma wpływ jedynie na prognozowane wydatki całkowite, nie ma zaś wpływu na inkrementalne wyniki analizy (ze względu na fakt, iż zakładane zużycie rFVIII co najmniej II generacji nie jest zmieniane w scenariuszu prognozowanym względem scenariusza aktualnego analizy). Z tego względu nie przeprowadzono jednokierunkowej analizy wrażliwości na zmianę przyjmowanej ceny rFVIII co najmniej II generacji.

Z informacji dostarczonych przez Zamawiającego czynnikiem osoczopochodnym stosowanym aktualnie w ramach TPZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [3] jest Octanate, z uwagi na to w analizie cenę czynników osoczopochodnych przyjęto na podstawie ceny tego preparatu dostarczonej przez Zamawiającego.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego uwzględnione w niniejszej analizie ceny preparatów: Recombinate® i uwzględnionego czynnika III generacji obejmują koszty związane z dostawą czynnika krzepnięcia do domu pacjenta, natomiast w cenach czynników osoczopochodnych koszty te nie zostały uwzględnione.

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” [3] 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 osoczopochodnych.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty jednostkowe Recombinate® w zależności od rozważanego scenariusza zestawiono w Tabeli 11.

Tabela 11.  
Ceny Recombinate®

Proponowane ceny	Koszt za opakowanie 250 IU Recombinate® (zł)	Koszt jednostkowy Recombinate® (zł/IU)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu 8% stawki podatku VAT

Koszty jednostkowe pozostałych koncentratów czynników krzepnięcia zestawiono w Tabeli 12.

Tabela 12.  
Ceny jednostkowe uwzględnione w analizie podstawowej

Nazwa preparatu	Koszt jednostkowy (zł/IU)
pdFVIII	[REDACTED]
rFVIII II gen.	[REDACTED]
rFVIII III gen.	[REDACTED]

### 3.7. Podsumowanie założeń analizy

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń przeprowadzonej analizy.

1. Populację docelową w analizie wpływu na budżet zdefiniowano jako pacjentów z HA do ukończenia 18. roku życia.
2. Analiza oparta jest na szczegółowej prognozie liczebności populacji chorych na hemofilię, dzięki której możliwe było wyodrębnienie pacjentów w określonych grupach wiekowych oraz dokonanie podziału na pacjentów rozpoczynających i kontynuujących leczenie (odpowiedniego podziału pacjentów dokonano w roku 2010, w którym umożliwiono w Polsce stosowanie rFVIII w ramach leczenia HA). Przebieg choroby (częstość krwawień, zapotrzebowanie na FVIII) uzależniono od ciężkości hemofilii.
3. W analizie założono, że Recombinate® (FVIII rekombinowany pierwszej generacji), jako produkt bezpieczniejszy będzie zastępował czynniki osoczo pochodne, zaś nie będzie zastępował czynników rekombinowanych.
4. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

5. Analizę opracowano przy założeniu, że Recombinate® [REDACTED] [REDACTED] Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym (2013-2015).
6. Na potrzeby niniejszej analizy wyróżniono pacjentów leczonych przed 2010 rokiem (PTP) oraz rozpoczynających leczenie w 2010 roku lub później (PUP). U PTP terapia substytucyjna prowadzona być mogła wyłącznie z zastosowaniem pdFVIII. Takie postępowanie z PTP zostało przyjęte w scenariuszu aktualnym niniejszej analizy. W scenariuszu prognozowanym [REDACTED] [REDACTED] w leczeniu PTP stosowany jest preparat Recombinate®.
7. W przypadku PUP obowiązujące aktualnie zasady leczenia pacjentów z hemofilią przewidują stosowanie rFVIII co najmniej II generacji. W związku z powyższym tego typu czynnik jest stosowany u PUP również w niniejszej analizie.
8. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora czynnika krzepnięcia o wysokim mianie podejmowana jest terapia ITI z zastosowaniem czynnika krzepnięcia stosowanego w populacji PUP.
9. Założono, że profilaktyka krwawień prowadzona jest u wszystkich chorych na ciężką hemofilię, którzy się do niej kwalifikują, oraz u chorych na umiarkowaną hemofilię po wystąpieniu wylewów do stawów (zgodnie z zapisami aktualnych programów dotyczących leczenia hemofilii). Przyjęto założenie, że stosowanie profilaktyki krwawień u pacjentów kwalifikujących się do tego typu leczenia trwa do osiągnięcia wieku określającego granicę dla profilaktyki; u tych pacjentów ten sam rodzaj czynników jest stosowany w leczeniu doraźnym i profilaktyce okołozabiegowej bez ograniczeń wiekowych.
10. Dane dotyczące rozkładu masy ciała chorych na hemofilię w zależności od wieku uzyskano z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego [9]. Przyjęto, iż masa ciała chorych na hemofilię odpowiada masie ciała mężczyzn z populacji ogólnej.
11. W celu ustalenia wartości kluczowych parametrów analizy, takich jak częstość występowania hemofilii (zapadalność), struktura ciężkości hemofilii, częstość krwawień, zużycie czynników krzepnięcia na krwawienie, zużycie czynników w profilaktyce krwawień i profilaktyce okołozabiegowej, dokonano przeszukania baz informacji medycznych. Posiłowano się również danymi z badań uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej [1]. Uzyskane informacje zestawiono z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy prowadzących terapię hemofilii w Polsce oraz z innymi ogólnodostępnymi źródłami danych (m.in. strony internetowe Światowej Federacji Hemofilii, Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie oraz zagranicznych rejestrów pacjentów z hemofilią), a następnie na podstawie zebranych dowodów naukowych wyznaczono wartości parametrów uwzględnionych w analizie.
12. W analizie przyjęto, iż liczba pacjentów z dostępem naczyniowym będzie równa oszacowanej liczbie uprzednio nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A rozpoczynających leczenie profilaktyczne w każdym roku niniejszej analizy, która wzrasta w kolejnych latach.
13. W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty koncentratów czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce krwawień, leczeniu doraźnym oraz profilaktyce okołozabiegowej u

chorych na hemofilię A i B niepowikłaną inhibitorem w wysokim mianie. Ceny czynników krzepnięcia zostały ustalone na podstawie przetargów dostarczonych przez Zamawiającego.

14. W analizie uwzględniono wydatki na FVIII stosowane w populacji docelowej. Oznacza to w szczególności, że wyznaczono wydatki związane z FVIII stosowanych u pacjentów, u których wystąpił inhibitor na FVIII i zastosowano u nich ITI. W rzeczywistości wydatki te nie są ponoszone przez płatnika publicznego, a przez producenta czynnika krzepnięcia, którego zastosowanie spowodowało wystąpienie inhibitora i zostały ujęte w analizie w celach poglądowych.
15. Uwzględnienie w analizie jedynie wydatków na FVIII oznacza również, że w analizie nie ujęto innych 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 inkrementalne analizy.
16. W analizie nie uwzględniono również 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. Dodatkowo uwzględnienie tych kosztów byłoby mało wiarygodne, biorąc pod uwagę horyzont czasowy analizy (3 lata). Aktualnie koszty powikłań wirusowych ponoszone są przez producenta czynnika krzepnięcia, który spowodował powikłanie wirusowe. Wynika to z postanowień umowy zawartej przez producentów czynników krzepnięcia z płatnikiem publicznym w Polsce.

[REDACTED]

## 4. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET


### 4.1. Scenariusz aktualny

W scenariuszu aktualnym założono, że u wszystkich nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką hemofilią, i części dzieci z umiarkowaną hemofilią (po wystąpieniu wylewów do stawów) nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi przed 2010 rokiem stosuje się profilaktykę krwawień (do ukończenia 18 r.ż.) z wykorzystaniem czynników rekombinowanych minimum drugiej generacji; taki sam rodzaj czynników stosuje się w leczeniu doraźnym oraz profilaktyce okołozabiegowej. Pozostała grupa chorych, nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi przed 2010 otrzymuje czynniki rekombinowanych minimum drugiej generacji w ramach leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej.

W grupie dzieci z ciężką i umiarkowaną (po wystąpieniu wylewów do stawów) hemofilią leczonych czynnikami osoczopochodnymi przed 2010 rokiem stosuje się czynniki osoczopochodne w profilaktyce krwawień (do 18 r.ż.), leczeniu doraźnym oraz profilaktyce okołozabiegowej. Pozostała grupa chorych, otrzymuje czynniki osoczopochodne w ramach leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej. Dodatkowo pacjenci, u których stwierdzono w trakcie trwania niniejszej analizy wystąpienie inhibitora czynnika krzepnięcia o wysokim mianie, poddawani są ITI z zastosowaniem czynnika krzepnięcia minimum drugiej generacji.

#### Liczebność populacji docelowej












Kategoria	2013	2014	2015
Profilaktyka okołozabiegowa	██████	██████	██████
Profilaktyka krwawień	██████	██████	██████
Razem	██████	██████	██████
	████████████████████		
Leczenie doraźne	██████	██████	██████
Profilaktyka okołozabiegowa	██████	██████	██████
Profilaktyka krwawień	██████	██████	██████
Razem	██████	██████	██████
	████████████████████		
Leczenie doraźne	██████	██████	██████
Profilaktyka okołozabiegowa	██████	██████	██████
Profilaktyka krwawień	██████	██████	██████
Razem	██████	██████	██████
	████████████████████		
Leczenie doraźne	██████	██████	██████
Profilaktyka okołozabiegowa	██████	██████	██████
Profilaktyka krwawień	██████	██████	██████
Razem	██████	██████	██████
	████████████████████		
Wydatki całkowite – wariant z RSS	██████	██████	██████
Wydatki całkowite – wariant bez RSS	██████	██████	██████
	████████████████████		
ITI – wariant z RSS	██████	██████	██████
ITI – wariant bez RSS	██████	██████	██████
	████████████████████		
Wydatki całkowite – wariant z RSS	██████	██████	██████
Wydatki całkowite – wariant bez RSS	██████	██████	██████

### 4.3. Wyniki inkrementalne

W Tabeli 17 przedstawiono różnicę w wydatkach między scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. Dodatnie (ujemne) wydatki inkrementalne oznaczają wyższe (niższe)

wydatki w scenariuszu prognozowanym w porównaniu do scenariusza aktualnego. Wyniki inkrementalne są niezależne od uwzględnienia / braku uwzględnienia RSS.

W przypadku ceny Recombinate [redacted] wprowadzenie profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi pierwszej generacji w populacji pacjentów wcześniej leczonych czynnikami osoczopochodnymi (do ukończenia 18 r.ż.) spowoduje [redacted]

[redacted] wprowadzenie profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi pierwszej generacji w populacji pacjentów wcześniej leczonych czynnikami osoczopochodnymi (do ukończenia 18 r.ż.) [redacted]

Tabela 17.  
Wydatki inkrementalne, scenariusz aktualny vs prognozowany [redacted]

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki inkrementalne na Recombinate®</b>			
Leczenie dorażne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Profilaktyka okołozabiegowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Profilaktyka krwawień	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
Leczenie dorażne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Profilaktyka okołozabiegowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Profilaktyka krwawień	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
Leczenie dorażne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Profilaktyka okołozabiegowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Profilaktyka krwawień	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 18.  
Wydatki inkrementalne, scenariusz aktualny vs prognozowany [redacted]

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki inkrementalne na Recombinate®</b>			
Leczenie dorażne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Profilaktyka okołozabiegowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	2013	2014	2015
Profilaktyka krwawień			
Razem			
Leczenie doraźne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			
Leczenie doraźne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			
Wydatki całkowite			

[Redacted]

[Redacted]

Koncentraty czynników krzepnięcia zakupywane są w ramach nieregularnych przetargów organizowanych przez Ministerstwo Zdrowia. Wydatki ponoszone przez płatnika publicznego mogą się wahać w zależności od ceny uzyskanej w drodze danego zamówienia publicznego.

[Redacted]

Poniżej zaprezentowano otrzymane wyniki.

Tabela 19.

– scenariusz podstawowy

Kategoria	2013	2014	2015
Leczenie doraźne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			

Kategoria	2013	2014	2015
Razem			

#### 4.5. Analiza wrażliwości

Wartości parametrów uwzględnionych w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- dawkowanie FVIII:
  - minimalne (wariant A1),
  - maksymalne (wariant A2),
- częstość występowania krwawień:
  - wyznaczony na podstawie badania Tagliaferri 2008a (wariant B1),
- ceny jednostkowe FVIII:
  - wycena na podstawie terapeutycznego programu zdrowotnego (wariant C1).

W tabeli poniżej (Tabela 20) przedstawiono założenia oraz charakterystykę poszczególnych wariantów jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Zestawienie wartości parametrów analizy wrażliwości zestawiono poniżej (Tabela 21). W kolejnych tabelach przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Tabela 20.  
Opis wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Opis wariantu analizy wrażliwości
Dawkowanie FVIII	A0	Średnie dawki FVIII w profilaktyce i leczeniu doraźnym wyznaczone na podstawie danych z badań obserwacyjnych
	A1	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
	A2	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
Odsetek z krwawieniami	B0	Częstość występowania krwawień w leczeniu doraźnym wyznaczona na podstawie publikacji Windyga 2005 (ciężka hemofilia) oraz publikacji Tagliaferri 2008a (umiarkowana/lagodna hemofilia)
	B1	Częstość występowania krwawień w leczeniu doraźnym wyznaczona wyłącznie na podstawie publikacji Tagliaferri 2008a
Ceny jednostkowe FVIII	C0	Wycena jednostkowa FVIII na podstawie danych z przetargów publicznych
	C1	

Tabela 21.  
Zestawienie wartości parametrów analiz wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość
Dawkowanie FVIII	A1	[REDACTED]
	A2	[REDACTED]
Częstość występowania krwawień	B1	[REDACTED]
Ceny jednostkowe FVIII	C1	[REDACTED]

Tabela 22.  
Zestawienie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości, [REDACTED]

Parametr	Wariant	Wartość		
		2013	2014	2015
<b>Scenariusz aktualny</b>				
Wariant podstawowy		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawkowanie FVIII	A1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	A2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Częstość występowania krwawień	B1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ceny jednostkowe FVIII	C1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Wariant podstawowy		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawkowanie FVIII	A1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	A2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Częstość występowania krwawień	B1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ceny jednostkowe FVIII	C1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Wariant podstawowy		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawkowanie FVIII	A1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	A2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Częstość występowania krwawień	B1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ceny jednostkowe FVIII	C1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wydatki całkowite nie obejmują wydatków na ITI





## 5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku stosowania Recombinate® są takie same, jak w przypadku stosowania pozostałych czynników krzepnięcia (osoczo pochodnych i rekombinowanych). Finansowanie technologii nie zmieni zapotrzebowania na inne usługi medyczne, w tym hospitalizacje oraz wizyty ambulatoryjne związane ze stosowaniem czynników krzepnięcia. Ze względu na fakt, że stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia jest prawdopodobnie bezpieczniejsze od stosowania czynników osoczo pochodnych, należy spodziewać się ogólnego polepszenia się stanu chorych.

### 5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia jest prawdopodobnie bezpieczniejsze od stosowania czynników osoczo pochodnych. Wytyczne postępowania jako opcję pierwszego wyboru wskazują na rekombinowane czynniki krzepnięcia, za zasadność takiego stanowiska podając potencjalnie mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych - w tym także patogenów dotąd niepoznanych. Zwiększenie bezpieczeństwa terapii, przy jednoczesnym zapewnieniu jej efektywności, jest działaniem pożądanym z punktu widzenia społeczeństwa, płatnika, jak również poszczególnych jednostek.

Tabela 24.  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na zastąpieniu pdFVIII przez Recombinate

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie Recombinate zamiast pdFVIII pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Stosowanie Recombinate jest bezpieczniejsze od stosowania pdFVIII i z tego względu stanowi odpowiedź dla grup pacjentów aktualnie leczonych pdFVIII.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	

Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jednak zmian w odpowiednich rozporządzeniach NFZ oraz programach leczenia MZ.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do alternatywnych technologii.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Stosowanie Recombinate jest bezpieczniejsze od stosowania pdFVIII i z tego względu poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej może wzrosnąć.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie, gdyż technologia ta pod względem sposobu dawkowania, monitorowania jest zbliżona do metod alternatywnych powszechnie stosowanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywołania lęku	Stosowanie Recombinate jest bezpieczniejsze od stosowania pdFVIII i z tego względu możliwość wywołania lęku jest mniejsza niż w przypadku stosowania pdFVIII.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie Recombinate	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu Recombinate	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla metod alternatywnych.

## 6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wpływu na budżet przedstawiono oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Recombinate® (rekombinowany czynnik VIII krzepnięcia krwi I generacji) [redacted] u dzieci do ukończenia 18. roku życia z hemofilią A.

Populacja docelowa została zdefiniowana w oparciu o zapis obowiązującego terapeutycznego programu zdrowotnego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A lub B” [3]. W analizie założono, że u wszystkich dzieci z ciężką hemofilią, i części dzieci z umiarkowaną hemofilią (po wystąpieniu wylewów do stawów) stosuje się profilaktykę krwawień (do ukończenia 18 r.ż.), leczenie doraźne oraz profilaktykę okołozabiegową. Dodatkowo pacjenci, u których stwierdzono w trakcie trwania niniejszej analizy wystąpienie inhibitora czynnika krzepnięcia o wysokim mianie, poddawani są ITI.

### Populacja docelowa

[redacted]

### Scenariusz aktualny

[redacted]

### Scenariusz prognozowany

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wydatki inkrementalne**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Analiza wrażliwości**

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że uwzględnione w analizie parametry nie wpływają w sposób jakościowy na wyznaczone wydatki inkrementalne analizy. [Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

## Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]. Należy mieć na uwadze, że czynniki krzepnięcia są dystrybuowane w Polsce w drodze przetargów publicznych, przy czym przetarg jest wygrany przez oferenta proponującego najniższą cenę za jednostkę preparatu.

[REDACTED]

Stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia jest bezpieczniejsze od stosowania czynników osoczopochodnych. Wytyczne postępowania jako opcję pierwszego wyboru wskazują na rekombinowane czynniki krzepnięcia, za zasadność takiego stanowiska podając potencjalnie mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych - w tym także patogenów dotąd niepoznanych. Zwiększenie bezpieczeństwa terapii, przy jednoczesnym zapewnieniu jej efektywności, jest działaniem pożądanym z punktu widzenia społeczeństwa, płatnika, jak również poszczególnych jednostek.

## 7. OGRANICZENIA

- W analizie główny nacisk położono na wyniki rejestrów pacjentów z hemofilią. Przeszukania źródeł danych w celu szacowania wielkości populacji docelowej, charakterystyki początkowej pacjentów, danych dotyczących częstości występowania epizodów krwawienia, częstości przeprowadzania zabiegów chirurgicznych, indukcji tolerancji immunologicznej oraz schematów dawkowania FVIII nie przeprowadzono w sposób systematyczny.
- W analizie przyjęto, iż rozkład średniej masy ciała pacjentów z hemofilią w poszczególnych grupach wiekowych jest równy masie ciała mężczyzn w populacji Polski w tychże grupach.
- Dawkowanie czynników krzepnięcia w profilaktyce krwawień wyznaczono na podstawie wyników odnalezionych badań. Wyznaczona na tej podstawie średnia tygodniowa dawka [REDAKTOWANE] wpisuje się w schemat dawkowania zaprezentowany w terapeutycznym programie zdrowotnym (40-120 IU/kg tygodniowo), niemniej jednak rzeczywiste zużycie czynnika w tym wskazaniu może odbiegać od przyjętej wartości.
- Dawkowanie czynników krzepnięcia w leczeniu doraźnym wyznaczono jako średnią ilość czynnika niezbędną do zatamowania przeciętnego krwawienia. Ze względu na brak w odnalezionych badaniach danych, dawki czynnika VIII nie wyznaczono w zależności od nasilenia ani rodzaju krwawienia. Nie odnaleziono również danych pozwalających na wyznaczenie odsetka pacjentów z krwawieniami intensywnymi oraz łagodnymi.
- Wyznaczona średnia dawka czynnika krzepnięcia podawana pacjentom w leczeniu doraźnym przyjęta w analizie [REDAKTOWANE]. Jednakże wyniki poszczególnych badań nie są jednoznaczne. Minimalna oraz maksymalna dawka wyznaczona w uwzględnionych badaniach wyniosła odpowiednio 28,32 IU/kg oraz 57,86 IU/kg. Należy także mieć na uwadze, iż średnie dawki w 3 z 5 uwzględnionych badaniach zostały wyznaczone przy przyjęciu pewnych założeń mogących mieć wpływ na faktyczną średnią wielkość dawki.
- Dawkowanie czynnika krzepnięcia w profilaktyce okołozabiegowej wyznaczono na podstawie wyników odnalezionych badań. Żadne z nich nie zostało przeprowadzone w populacji polskich pacjentów z hemofilią. Podział zabiegów na duże oraz małe w badaniach został wyznaczony w drodze konsultacji.
- Dane dotyczące dawkowania czynnika krzepnięcia VIII w indukcji tolerancji immunologicznej oraz wartości parametrów określających skuteczność ITI określono na podstawie publikacji zawierających dane pochodzące z międzynarodowych rejestrów. Żaden z rejestrów nie obejmował pacjentów polskich, w związku z czym przyjęte w analizie wartości mogą odbiegać od warunków polskich.

- Częstość krwawień u pacjentów z hemofilią przyjęto na podstawie dwóch publikacji. Odsetek pacjentów z krwawieniami wyznaczono na podstawie jednego badania oraz przeprowadzonego badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów. Należy podkreślić znaczne rozbieżności między badaniami co do częstości występowania krwawień.
- Odsetek zabiegów dużych oraz małych przeprowadzanych u pacjentów z hemofilią wyznaczono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych. Rzeczywisty odsetek może odbiegać od uwzględnionego w niniejszej analizie.
- W analizie zastosowano ceny jednostkowe czynników krzepnięcia wynikające z przeprowadzonych konsultacji z Zamawiającym. Ceny czynników krzepnięcia są uzależnione od wielu uwarunkowań, w związku z tym w rzeczywistości koszty czynników krzepnięcia mogą różnić się od przyjętych w niniejszej analizie.
- 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 inkrementalne wyniki analizy.
- 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 inkrementalne analizy.
- 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 obciążone znaczną niepewnością. Aktualnie koszty powikłań wirusowych ponoszone są przez producenta czynnika krzepnięcia, który spowodował powikłanie wirusowe.
- 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.
- W analizie nie uwzględniono perspektywy społecznej, uwzględniającej całkowite koszty leczenia choroby w społeczeństwie. Uwzględnienie perspektywy społecznej wymagałoby bowiem zaprojektowania odpowiedniego badania kosztowego, w wyniku którego otrzymano by wiarygodne dane umożliwiające oszacowanie realnych kosztów społecznych związanych z leczeniem hemofilii A powikłanej inhibitorem w populacji Polski.
- W analizie część założeń dotyczących sposobu postępowania z pacjentem w trakcie stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych oparto na zapisach Terapeutycznego Programu

Zdrowotnego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” oraz Narodowego Programu Leczenia Hemofilii. W razie istotnych zmian w zapisach wyżej wymienionych programów, wyniki analizy mogą ulec zmianie.

- Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wraz z wydłużaniem horyzontu analizy wzrasta niepewność odnośnie jej wyników.



## 8. DYSKUSJA

Prognozę liczebności populacji przeprowadzono głównie na podstawie danych uzyskanych z publikacji podejmujących tematykę epidemiologii hemofilii A. W celu przeprowadzenia dokładnej prognozy liczby osób z hemofilią skorzystano z danych o zapadalności i śmiertelności, które umożliwiły precyzyjne oszacowanie liczby chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych. Do prognozy wykorzystano także informacje o stanie polskiego rejestru chorych na hemofilię. Mimo trudności związanych z wykonaniem tak dokładnej prognozy wydaje się, że uzyskane wyniki są zbieżne z rzeczywistością. Zgodnie z dokumentem opublikowanym przez Ministerstwo Zdrowia, stanowiącym załącznik do specyfikacji przetargowej, w 2011 roku w terapeutycznym programie zdrowotnym brało udział 290 dzieci chorych na hemofilię A, z czego 10 pacjentów zakwalifikowano do stosowania czynników rekombinowanych [REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na fakt, że w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia są również pacjenci z umiarkowaną hemofilią (w module profilaktyki wtórnej), wynik ten wydaje się być zgodny z informacjami opublikowanymi przez Ministerstwo Zdrowia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z danych z przetargów na zakup FVIII z dostawą do domu pacjenta lub do centrum leczenia hemofilii opublikowanych przez Ministerstwo Zdrowia w 2010 i 2011 roku wynika, że liczba pacjentów z hemofilią A, biorących udział w terapeutycznym programie zdrowotnym i leczonych lekami rekombinowanymi w tych latach wynosiła, odpowiednio, 5 i 10 osób. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Sytuacja tak może być jednak wynikiem zarówno braku dokładnych danych, dla jakiego okresu raportowano dane (dane dla 2010 roku raportowano pod koniec tego roku, natomiast dane przypisane do 2011 roku pochodzą z 28 lutego 2011 roku), jak również z faktu, że pierwszy zakup czynników rekombinowanych w Polsce miał miejsce w czerwcu 2010 roku, wobec czego u części pacjentów poddanych terapii przed tym momentem stosowano pdFVIII, pomimo że kwalifikowali się oni do terapii rFVIII. Zapisy aktualnego programu NFZ i opublikowanego w 12 stycznia 2012 roku projektu programu „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, a także Narodowego Programu Leczenia Hemofilii i Skaz Krwotocznych (NPLH) wprowadzonego w 2011 roku (i będącego kontynuacją programu na lata 2005-2011), gwarantują od 2012 roku wszystkim nowo zdiagnozowanym 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. W związku z tym wielce prawdopodobnym jest, że przyrost liczby chorych

leczonych z zastosowaniem rFVIII już w 2012 wzrosnie względem dotychczasowych wyników i osiągnie wartości bliskie opracowanej prognozy.

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR] Z przeprowadzonej prognozy liczebności populacji ogólnej na lata 2012-2015 wynika, że liczba chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię utrzymuje się na względnie stałym poziomie, obserwuje się natomiast wzrost liczby osób chorych na łagodną hemofilię. Zjawisko takie wynika z faktu, że przeprowadzona prognoza jest prognozą stanu rejestru, a nie liczby rzeczywiście chorych na hemofilię. Liczba osób chorych na hemofilię wykazuje delikatny trend wzrostowy (o kilka osób na rok), co jest wynikiem zwiększającej się średniej długości życia. Liczba zarejestrowanych chorych na łagodną hemofilię rośnie gwałtowniej, co z kolei jest skutkiem tego, że osoby urodzone w wyżu demograficznym lat 80-tych mają w chwili obecnej ok. 25-30 lat, a więc jeżeli do tej pory nie zostały zdiagnozowane, istnieje dość wysokie prawdopodobieństwo, że w najbliższych latach będą wymagały zabiegu, podczas którego koniecznie będzie zapewnienie homeostazy przy użyciu desmopresyny lub czynników krzepnięcia.

W analizie główny nacisk położono na wyniki rejestrów pacjentów z hemofilią. Przeszukania źródeł danych w celu szacowania wielkości populacji docelowej, charakterystyki początkowej pacjentów, danych dotyczących częstości występowania epizodów krwawienia, częstości przeprowadzania zabiegów chirurgicznych, indukcji tolerancji immunologicznej oraz schematów dawkowania VIII czynnika krzepnięcia nie przeprowadzono w sposób systematyczny ze względu na dużą liczbę odnalezionych publikacji (ponad 300 publikacji poddanych analizie pełnotekstowej + dodatkowe źródła danych). Wydaje się, że wartości parametrów uwzględnione w analizie opierają się na największych z odnalezionych źródeł danych (głównie narodowych rejestrów leczenia hemofilii).

Istotnym czynnikiem, mogącym wpływać na wyniki przeprowadzonej analizy, są koszty stosowanych preparatów czynnika krzepnięcia. Koszty te są uzależnione od wielkości dawki czynnika podawanego pacjentom zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu doraźnym. Tygodniowa dawka profilaktyczna czynnika krzepnięcia została wyznaczona na podstawie danych z badań obserwacyjnych. Pomimo iż badania te nie objęły populacji pacjentów polskich, wyznaczona na ich podstawie średnia tygodniowa dawka czynnika krzepnięcia wpisuje się w schemat dawkowania określony w programie terapeutycznym. Co istotne, tylko w jednym z uwzględnionych badań schemat dawkowania nieznacznie wykraczał poza maksymalną dawkę określoną w zapisie programu (40 j.m/kg).

Znaczne rozbieżności zaobserwowano w zakresie wielkości dawki stosowanej w leczeniu doraźnym. Nie udało się ustalić, które z badań prezentuje dane w sposób najodpowiedniejszy. Nie odnaleziono również ewentualnej zależności między wielkością stosowanej dawki, a charakterystyką pacjentów włączonych w poszczególnych badaniach. Wobec tego zdecydowano się na uśrednienie wyników wszystkich badań, co wobec pojawiających się rozbieżności wydaje się, pomimo istniejących ograniczeń, być podejściem najbezpieczniejszym. Uwzględnienie wyłącznie badań, w których dawki

były stosunkowo niskie lub wysokie względem pozostałych badań, mogłoby w konsekwencji prowadzić do znacznego niedoszacowania lub przeszacowania średniej wielkości dawki.

W analizie uwzględniono koszty koncentratów czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce krwawień, leczeniu doraźnym oraz profilaktyce okołozabiegowej i ITI u chorych na hemofilię A. W ramach umowy zawartej przez producentów czynników krzepnięcia z płatnikiem publicznym, wydatki ponoszone na indukcję tolerancji immunologicznej u pacjentów, u których wystąpił inhibitor na FVIII, nie są ponoszone przez płatnika publicznego, a przez producenta czynnika krzepnięcia, którego zastosowanie spowodowało wystąpienie inhibitora i zostały ujęte w analizie w celach poglądowych, w 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, zgodnie z umową podziału ryzyka zawartą przez podmioty odpowiedzialne z płatnikiem publicznym, 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 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

W celu przeprowadzenia niniejszej analizy konieczny było wykonanie licznych prognoz dot. m.in. liczebności populacji oraz zużycia czynników. Należy pamiętać, że każde prognozy obarczone są pewną niepewnością związaną z przyszłymi wydarzeniami.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. [REDAKTOR] Analiza kliniczna. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A.
2. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 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).
3. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (30.1.2012).
4. Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 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).
5. Komunikat w sprawie projektu zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=17&artnr=4761> (30.1.2012).
6. ZP-87/10 Ogłoszenie o wyborze oferty wykonawczej. Dostawa czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego co najmniej drugiej generacji w liczbie 600 000 j.m. (30.1.2012)f).
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytoczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/09.05.29_wytoczne_HTA_pl_MS.pdf) (17.11.2009)g).
8. Zarządzenie Nr 9/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4002> (13.2.2010)h).
9. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL\\_ZO\\_stan\\_zdrowia\\_2009.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_ZO_stan_zdrowia_2009.pdf) (28.1.2012)i).
10. Podejście do leczenia pacjentów z hemofilią A i B. \_Lekarze prowadzący terapię pacjentów z hemofilią. [REDAKTOR]
11. Ahnstrom J, Berntorp E, Lindvall K, et al. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;k; 10(6):689-697.
12. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, et al. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia*. 2008;l; 14(5):923-930.
13. Blanchette P, Rivard G, Israels S, et al. A survey of factor prophylaxis in the Canadian haemophilia A population. *Haemophilia*. 2004;m; 10(6):679-683.
14. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2008;n; 6(8):1319-1326.
15. Fischer K, Van Der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia*. 2001;o; 7(5):446-452.
16. Gringeri A, von Mackensen S, Auerswald G, et al. Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2004;p; 10 Suppl 1:26-33.
17. Luu H, Kriukov A, Stephens D. For the Advate PASS US and EU Study Group; The Safety and Efficacy of ADVATE [Antihemophilic Factor (recombinant), Plasma /Albumin-Free Method (rAHF-PFM)] in Routine Clinical Practice: Results from Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) in PUPs and PTPs Following Product Switch. *Poster : Hemophilia 2008 World Congress; June 1-5, 2008; Istanbul*.
18. Tagliaferri A, Rivolta GF, Biasoli C, et al. A web-based registry of inherited bleeding disorders in the region of Emilia-Romagna: results at three and a half years. *Haemophilia*. 2008;r; 14(2):343-354.
19. Walsh CE, Valentino LA. Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices. *Haemophilia*. 2009;s; 15(5):1014-1021.
20. Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;t; 93(3):457-467.

21. Musso R, Santagostino E, Faradji A, et al. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: experience in the standard clinical setting. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008;u; 99(1):52-58.
22. Nemes L, Lissitchkov T, Dobaczewski G, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of IMMUNATE solvent/detergent (IMMUNATE S/D) in previously treated patients with severe hemophilia A: results of a prospective, multicenter, open-label phase III study. *Acta Haematologica*. 2008;v; 119(2):89-97.
23. Seremetis S, Lusher JM, Abildgaard CF, et al. Human recombinant DNA-derived antihaemophilic factor (factor VIII) in the treatment of haemophilia A: conclusions of a 5-year study of home therapy. The KOGENATE Study Group. *Haemophilia*. 1999;w; 5(1):9-16.
24. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Registry of inherited bleeding disorders in Poland--current status and potential role of the HemoRec database. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;x; 17(1):e189-195.
25. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;y; 15(3):639-658.
26. Goldmann G, Holoborodska Y, Oldenburg J, et al. Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs. *American Journal of Surgery*. 2010;z; 199(5):702-707.
27. Klukowska A, Komrska V, Jansen M, et al. Low incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate®: interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;aa; 17(3):399-406.
28. Miesbach W, Krekeler S, Alesci S. Efficacy and safety of Kogenate(registered trademark) Bayer in patients with haemophilia A during surgical procedures. *Haemophilia*. 2010;ab; (Suppl. 4):
29. Mulcahy R, Walsh M, Scully M-F. Retrospective audit of a continuous infusion protocol for haemophilia A at a single haemophilia treatment centre. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2005;ac; 11(3):208-215.
30. Tang M, Wierup P, Terp K, et al. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2009;ad; 15(1):101-107.
31. Tagariello G, Davoli PG, Gajo GB, et al. Safety and efficacy of high-purity concentrates in haemophilic patients undergoing surgery by continuous infusion. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 1999;ae; 5(6):426-430.
32. DiMichele D. The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. *Haemophilia*. 2009;af; 15(1):320-328.
33. Mariani G, Kroner B. Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: predictors of success. *Haematologica*. 2001;ag; 86(11):1186-1193.
34. Lenk H. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia--1999 update. *Haematologica*. 2000;ah; 85(10 Suppl):45-47.
35. Leissinger C, Cooper DL, Solem CT. Assessing the impact of age, race, ethnicity and inhibitor status on functional limitations of patients with severe and moderately severe haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;ai; 17(6):884-889.
36. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, et al. Haemophilia in Poland. *Haemophilia*. 2006;aj; 12(1):52-57.
37. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy--International Kogenate-FS Study Group. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;ak; 83(6):811-816.
38. Gringeri A, Monzini M, Tagariello G, et al. Occurrence of inhibitors in previously untreated or minimally treated patients with haemophilia A after exposure to a plasma-derived solvent-detergent factor VIII concentrate. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2006;al; 12(2):128-132.
39. White GC 2nd, Courter S, Bray GL, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombine) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;am; 77(4):660-667.
40. Specyfikacja istotnych warunków zamówienia. Postępowanie znak: ZZP- 29/11. [http://www.zzpprzyrzymz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZZP-29\\_11\\_siwz.pdf](http://www.zzpprzyrzymz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZZP-29_11_siwz.pdf) (30.1.2012)an).
41. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4501> (30.1.2012)ao).
42. Uchwała Nr 18/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4590> (30.1.2012)ap).
43. Informacja o planowanych zamówieniach publicznych na rok 2012. <http://www.zzpprzyrzymz.pl/pdf/informacja-o-planowanych-zamowieniach-publicznych-na-rok-2012.pdf> (28.1.2012)aq).
44. Główny Urząd Statystyczny. <http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xchg/gus> (29.3.2010)ar)



45. Prognoza ludności na lata 2008-2035. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_5744\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_5744_PLK_HTML.htm) (11.4.2010)as).
46. World Federation of Hemophilia. <http://www.wfh.org/> (16.2.2010)at).
47. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (17.8.2011)au).
48. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <http://www.gbl.waw.pl/> (12.4.2010)av).
49. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. <http://www.ihit.waw.pl/?p=347> (11.4.2010)aw).
50. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, et al. Hemophilia and other inherited blood coagulation disorders in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2004;ax; 112(4):1197-1202.
51. World Federation of Hemophilia . Report on the Annual Global Survey 2008. [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2008\\_Global\\_Survey\\_Report.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2008_Global_Survey_Report.pdf) (16.2.2010)ay).
52. World Federation of Hemophilia . Report on the Annual Global Survey 2007. <http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2007-Survey-Report.pdf> (29.3.2010)az).
53. World Federation of Hemophilia . Report on the Annual Global Survey 2009. [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2009\\_Global\\_Survey\\_Report.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2009_Global_Survey_Report.pdf) (28.1.2012)ba).
54. Aznar JA, bad-Franch L, Cortina VR, et al. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. *Haemophilia.* 2009;bb;
55. Aznar JA, Lucia F, bad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia.* 2009;bc; 15(3):665-675.
56. Brand B, von der WN. Haemophilia registry of the medical committee of the swiss haemophilia society. *Hamostaseologie.* 2009;bd; 29 Suppl 1:S16-S18.
57. Dragani A, Malizia R, Iuliani O, et al. Inherited bleeding disorders: results from the Italian Regional Haemophilia Centre of Pescara. *Blood Transfus.* 2008;be; 6(3):136-142.
58. Iorio A, Olivocchietto E, Morfini M, et al. Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis. *Haemophilia.* 2008;bf; 14(3):444-453.
59. Rezende SM, Pinheiro K, Caram C, et al. Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report. *Haemophilia.* 2009;bg; 15(1):142-149.
60. Rizza CR, Spooner RJ, Giangrande PL. Treatment of haemophilia in the United Kingdom 1981-1996. *Haemophilia.* 2001;bh; 7(4):349-359.
61. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Am J Hematol.* 1998;bi; 59(4):288-294.
62. Walker IR, Sek JT, Almonte TM, et al. Developing a tracking system for coagulation factor concentrates in southern Ontario. *Transfusion.* 2003;bj; 43(5):556-562.
63. Canadian Hemophilia Registry & Rare Inherited Bleeding Disorders Registry. <http://www.fhs.mcmaster.ca/chr/index.html> (4.2.2010)bk).
64. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. <http://www.ukhcd.org/> (16.2.2010)bl).
65. Bleeding and Clotting Disorders Surveillance. <https://www2a.cdc.gov/ncbddd/htcweb/Main.asp> (28.1.2012)bm).
66. AICE. The Hemophilia Registry of The Italian Association of Hemophilia Centres. <http://www.aiceonline.it/emocard/homeRN.htm> (4.2.2010)bn).
67. Rosendaal FR, Briet E. The increasing prevalence of haemophilia. *Thromb Haemost.* 1990;bo; 63(1):145.
68. Koumbarelis E, Rosendaal FR, Gialeraki A, et al. Epidemiology of haemophilia in Greece: an overview. *Thromb Haemost.* 1994;bp; 72(6):808-813.
69. Bauduer F, Degioanni A, Ducout L, et al. Distribution of haemophilia in the French Basque country. *Haemophilia.* 2002;bq; 8(6):735-739.
70. Koumbarelis E, Rosendaal FR, Gialeraki A, et al. Epidemiology of haemophilia in Greece: an overview. *Thromb Haemost.* 1994;br; 72(6):808-813.
71. Rosendaal FR, Briet E. The increasing prevalence of haemophilia. *Thromb Haemost.* 1990;bs; 63(1):145.
72. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Registry of inherited bleeding disorders in Poland--current status and potential role of the HemoRec database. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2011;bt; 17(1):e189-195.
73. Kempton CL. Inhibitors in previously treated patients: a review of the literature. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2010;bu; 16(102):61-65.
74. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, et al. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2012;bv; 81(1):82-93.
75. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH.* 2010;bw; 8(6):1256-1265.

76. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost.* 2004;bx; 2(7):1047-1054.
77. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia.* 1998;by; 4(4):558-563.
78. Hay CRM, Palmer B, Chalmers E, et al. Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood.* 2011;bz; 117(23):6367-6370.
79. Rasi V, Ikkala E. Haemophiliacs with factor VIII inhibitors in Finland: prevalence, incidence and outcome. *Br J Haematol.* 1990;ca; 76(3):369-371.
80. Colvin BT, Hay CR, Hill FG, et al. The incidence of factor VIII inhibitors in the United Kingdom, 1990-93. Inhibitor Working Party. United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organization. *British Journal of Haematology.* 1995;cb; 89(4):908-910.
81. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost.* 2004;cc; 2(7):1047-1054.
82. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia.* 1998;cd; 4(4):558-563.
83. Colvin BT, Hay CR, Hill FG, et al. The incidence of factor VIII inhibitors in the United Kingdom, 1990-93. Inhibitor Working Party. United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organization. *British Journal of Haematology.* 1995;ce; 89(4):908-910.
84. Windyga J, Chojnowski K, Klukowski A, et al. Polskie Zalecenia Postępowania we Wrodzonych Skazach Krwotocznych na Tle Niedoboru Czynnika Krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematologica Polonica.* 2008;cf; 39(3):565-579.
85. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2006;cg; 4(3):510-516.
86. Reitter S, Waldhoer T, Vutuc C, et al. Survival in a cohort of patients with haemophilia at the haemophilia care center in Vienna, Austria, from 1983 to 2006. *Haemophilia.* 2009;ch; 15(4):888-893.
87. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood.* 2000;ci; 96(2):437-442.
88. 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;cj; 110(3):815-825.
89. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2010;ck; 16(3):437-446.
90. Windyga J, Grabarczyk P, Stefanska E, et al. Prevalence of HCV, HBV and HIV infections among severe Polish haemophiliacs. *Przegl.Epidemiol.* 2008;cl; 62(2):415-423.
91. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael SJ, et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia.* 2009;cm;
92. World Federation of Hemophilia . Report on the Annual Global Survey 2009. [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2009\\_Global\\_Survey\\_Report.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2009_Global_Survey_Report.pdf) (13.12.2011)cn).
93. Guidelines for the management of hemophilia. [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis\\_and\\_Treatment/Guidelines\\_Mng\\_Hemophilia.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf) (12.4.2010)co).
94. Löfqvist T, Nilsson IM, Petersson C. Orthopaedic surgery in hemophilia. 20 Years' experience in Sweden. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1996;cp; (332):232-241.
95. Scharrer I, Brackmann HH, Sultan Y, et al. Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2000;cq; 6(6):614-618.
96. Wolf DM, Rokicka-Milewska R, Lopaciuk S, et al. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetic properties of the factor VIII concentrate Haemoctin SDH in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2004;cr; 10(5):438-448.
97. Rogóż A, Skowron M, Skarżyńska J, et al. Analiza kliniczna preparatu FEIBA w leczeniu i profilaktyce krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem. HTA Consulting 2010.
98. Aznar JA, Magallon M, Querol F, et al. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia.* 2000;ct; 6(3):170-176.
99. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost.* 2006;cu; 4(6):1228-1236.
100. Kern M, Blanchette V, Stain AM, et al. Clinical and cost implications of target joints in Canadian boys with severe hemophilia A. *J Pediatr.* 2004;cv; 145(5):628-634.



101. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, et al. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2003;cw; 9(1):38-49.
102. 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. *Haemophilia*. 2000;cx; 6(1):23-32.
103. Perrin JM, MacLean WE, Janco RL, et al. Stress and incidence of bleeding in children and adolescents with hemophilia. *J Pediatr*. 1996;cy; 128(1):82-88.
104. Petrini P, Rylander C. Clinical safety surveillance study of the safety and efficacy of long-term home treatment with ReFacto utilizing a computer-aided diary: a Nordic multicentre study. *Haemophilia*. 2009;cz; 15(1):175-183.
105. Schramm W, Royal S, Kroner B, et al. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia*. 2002;da; 8(1):33-43.
106. Szucs TD, Offner A, Kroner B, et al. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia*. 1998;db; 4(4):498-501.
107. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia*. 2008;dc; 14(5):945-951.
108. Venkateswaran L, Wilimas JA, Jones DJ, et al. Mild hemophilia in children: prevalence, complications, and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;dd; 20(1):32-35.
109. Mercan A, Sarper N, Inanir M, et al. Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haemo-QoL and Haem-A-QoL questionnaires) of children and adults: result of a single center from Turkey. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2010;de; 27(6):449-461.
110. Noone D, O'Mahony B, Prihodova L. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand or combined treatment in 20-35 year old men with severe haemophilia in four European countries. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;df; 17(5):e842-843.
111. Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A, et al. Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2010;dg; 8(4):737-743.
112. von Mackensen S, Czepa D, Herbsleb M, et al. Development and validation of a new questionnaire for the assessment of subjective physical performance in adult patients with haemophilia--the HEP-Test-Q. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010;dh; 16(1):170-178.
113. Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, et al. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihaemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010;di; 16(6):866-877.
114. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England Journal of Medicine*. 2007;dj; 357(6):535-544.
115. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2011;dk; 9(4):700-710.
116. Nagel K, Walker I, Decker K, et al. Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia A and B patients. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;dl; 17(6):872-874.
117. Czepa D, Von Mackensen S, Hilberg T. Haemophilia & Exercise Project (HEP): subjective and objective physical performance in adult haemophilia patients - results of a cross-sectional study. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;dm; 18(1):80-85.
118. Fischer K, Collins P, Björkman S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;dn; 17(3):433-438.
119. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2010;do; 8(1):83-89.
120. Brackmann HH, Aygören E, Scharrer I, et al. Two years' experience with two recombinant factor VIII concentrates. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*. 1993;dp; 4(3):421-424.
121. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood*. 1994;dq; 83(9):2428-2435.
122. Tagliaferri A, Rivolta GF, Feola G, et al. Prophylaxis vs. on-demand therapy through economic report (P.O.T.T.E.R) study: results at 3 years follow-up. *Haemophilia*. 2010;dr; (Suppl. 4):



## 10. SPIS TABEL, WYKRESÓW RYSUNKÓW

### Spis tabel



Tabela 1.	Najczęściej stosowane preparaty czynnika VIII stosowane w profilaktyce wtórnej lub pierwotnej oraz w leczeniu na żądanie wśród dzieci z hemofilią typu A.....	11
Tabela 2.	Świadczenia gwarantowane z zakresu terapii hemofilii, stan na styczeń 2012 .....	13
Tabela 3.	Aktualne wydatki na leczenie hemofilii A podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.....	14
Tabela 4.	Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, stan na koniec roku.....	21
Tabela 5.	Rozpowszechnienie poszczególnych preparatów wśród dzieci z Hemofilią A.....	22
Tabela 6.	Średnia masa ciała w zależności od wieku .....	23
Tabela 7.	Dawkowanie FVIII uwzględnione w analizie.....	24
Tabela 8.	Częstość krwawień w ciągu roku u pacjentów leczonych doraźnie i profilaktycznie .....	25
Tabela 9.	Liczba i rodzaj zabiegów wykonywanych u chorych na hemofilię.....	25
Tabela 10.	Liczba pacjentów, u których wykonywane są zabiegi związane z dostępem naczyniowym .....	26
<b>Tabela 11.</b>	<b>Ceny Recombinate®</b> .....	<b>28</b>
Tabela 12.	Ceny jednostkowe uwzględnione w analizie podstawowej.....	28
Tabela 13.	Liczebność populacji docelowej, scenariusz aktualny .....	32
Tabela 14.	Wydatki płatnika publicznego, scenariusz aktualny .....	32
Tabela 15.	Liczebność populacji docelowej, scenariusz prognozowany .....	34
Tabela 16.	Wydatki płatnika publicznego, scenariusz prognozowany.....	34
Tabela 17.	Wydatki inkrementalne, scenariusz aktualny vs prognozowany – wariant z RSS.....	36
Tabela 18.	Wydatki inkrementalne, scenariusz aktualny vs prognozowany – wariant bez RSS.....	36
Tabela 19.	Maksymalny zwrot kosztów ponoszony przez Producenta na rzecz płatnika publicznego – scenariusz podstawowy.....	37
Tabela 20.	Opis wariantów analizy wrażliwości.....	38
Tabela 21.	Zestawienie wartości parametrów analiz wrażliwości .....	39
		
		
Tabela 24.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na zastąpieniu pdFVIII przez Recombinate .....	41
Tabela 25.	Parametry przeszukania bazy MEDLINE .....	63
Tabela 26.	Hemofilia, zapadalność na 100 000 noworodków płci męskiej .....	66
Tabela 27.	Liczba chorych na hemofilię A w Polsce wg rejestru prowadzonego przez IHIT.....	66
Tabela 28.	Hemofilia A, zapadalność na 100 000 noworodków płci męskiej, dane uwzględnione w analizie .....	70
Tabela 29.	Chorobowość hemofilii A w Polsce w roku 2009 na podstawie danych WFH.....	70
Tabela 30.	Liczba chorych na hemofilię na podstawie odnalezionych rejestrów z podziałem na ciężkość choroby.....	71
Tabela 31.	Stopnie ciężkości hemofilii – wartości przyjęte w analizie BIA.....	72
Tabela 32.	Hemofilia A powikłana inhibitorem, roczna zapadalność na 1 000 chorych na hemofilię A.....	74
Tabela 33.	Zapadalność na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora.....	75
Tabela 34.	Zapadalność na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora – wartości uwzględnione w analizie .....	75
Tabela 35.	Prognozowana liczba noworodków płci męskiej w Polsce na lata 2012–2015.....	76
Tabela 36.	Standaryzowany współczynnik zgonów dla pacjentów HIV-negatywnych .....	77
Tabela 37.	Standaryzowany współczynnik śmiertelności – wartości uwzględnione w analizie.....	77
Tabela 38.	Prognozowana liczba pacjentów z wrodzoną hemofilią A, stan na koniec roku.....	79

Tabela 39.	Prognozowana liczebność populacji docelowej, stan na koniec roku .....	80
Tabela 40.	Hemofilia A – współczynniki chorobowości na 100 000 mężczyzn .....	81
Tabela 41.	Schemat podawania FVIII w profilaktyce krwawień .....	83
Tabela 42.	Odsetki pacjentów, u których stosowana jest profilaktyka krwawień czynnikami krzepnięcia .....	84
Tabela 43.	Współczynniki regresji liniowej wyznaczającej zależność między wiekiem a masą ciała pacjentów .....	86
Tabela 44.	Charakterystyka pacjentów w badaniu Zdziarska 2011 ze względu na wiek oraz wyznaczona średnia masa ciała.....	86
Tabela 45.	Zużycie czynnika krzepnięcia w ramach leczenia krwawień w badaniach klinicznych.....	87
Tabela 46.	Zużycie czynnika krzepnięcia w ramach leczenia krwawień – wartość wykorzystana w analizie .....	87
Tabela 47.	Zużycie czynnika krzepnięcia na duży zabieg chirurgiczny .....	88
Tabela 48.	Zużycie czynnika krzepnięcia na mały zabieg chirurgiczny .....	90
Tabela 49.	Schemat dawkowania FVIII w ramach zabiegu związanego z dostępem naczyniowym .....	91
Tabela 50.	Zużycie czynnika krzepnięcia związane z przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego .....	91
Tabela 51.	Dawkowanie w ramach ITI u pacjentów z hemofilią A i inhibitorem (na podstawie: Mariani 2001 [33]) .....	92
Tabela 52.	Skuteczność i czas trwania ITI w razie powodzenia <sup>a</sup> .....	92
Tabela 53.	Średni czas trwania ITI przy braku osiągnięcia tolerancji immunologicznej .....	93
Tabela 54.	Indukcja tolerancji immunologicznej – parametry przyjęte w analizie .....	93
Tabela 55.	Średnia roczna liczba krwawień na pacjenta hemofilią A .....	94
Tabela 56.	Roczna liczba krwawień u pacjentów z hemofilią – Tagliaferri 2008a.....	97
Tabela 57.	Roczna liczba krwawień u pacjentów z hemofilią A – wartości uwzględnione w analizie .....	98
Tabela 58.	Roczna liczba zabiegów chirurgicznych u pacjentów z hemofilią A – wartości przyjęte w analizie .....	100
Tabela 59.	Podział zabiegów ze względu na typ – wartości uwzględnione w analizie .....	101
Tabela 60.	Podział zabiegów ze względu na typ – wartości uwzględnione w analizie .....	101
Tabela 61.	Liczba pacjentów, u których wykonywane są zabiegi związane z dostępem naczyniowym .....	102





### Spis wykresów

Wykres 1. Hemofilia A – chorobowość w Polsce, I 2004.....	67
Wykres 2. Hemofilia A – chorobowość w Polsce, VIII 2009 .....	67
Wykres 3. Hemofilia A – chorobowość w Kanadzie, VII 2011 .....	68
Wykres 4. Hemofilia A – chorobowość we Włoszech, XII 2010.....	69
Wykres 5. Struktura ciężkości hemofilii A.....	71
Wykres 6. Hemofilia A – współczynniki chorobowości na 100 000 osób, WFH Survey 2009.....	82

### Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat kalkulacji liczebności populacji ogólnej.....	17
Rysunek 2. Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.....	19

## 11. ANEKS

### 11.1. Źródła danych

Poniżej przedstawiono źródła danych służących oszacowaniu liczebności populacji docelowej, przebiegu choroby oraz dawkowania FVIII.

#### **Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia**

Świadczenia związane z leczeniem hemofilii w Polsce określone są w dwóch programach: Narodowym Programie Leczenia Hemofilii i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018 [2] oraz terapeutycznym programie zdrowotnym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [3], realizowanych przez Ministerstwo Zdrowia. Dane dotyczące liczby świadczeń wykonywanych w ramach programu terapeutycznego raportowane są przez NFZ w rocznym (za 2010 rok) i półrocznym (za pierwszą połowę 2011 roku) sprawozdaniu z działalności Funduszu [41, 42]. Ponadto, w ramach przetargu na zakup czynników krzepnięcia VIII z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii, Ministerstwo Zdrowia opublikowało dokument, w którym podano liczbę pacjentów, biorących udział w terapeutycznym programie zdrowotnym [43].

#### **Główny Urząd Statystyczny**

Główny Urząd Statystyczny [44] poprzez swoją stronę internetową udostępnia szereg informacji statystycznych dotyczących Polski i jej mieszkańców. W niniejszej analizie wykorzystano dane o liczbie urodzeń żywych płci męskiej w latach 1970-2010, prognozę liczby noworodków płci męskiej na lata 2008-2035 [45], a także informacje dotyczące średniej masy ciała uzyskane z publikacji „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” [9]. Publikacja z 2011 roku jest najnowszą publikacją GUS o takiej tematyce.

#### **Światowa Federacja Hemofilii**

Światowa Federacja Hemofilii (WFH, *World Federation of Hemophilia* [46]) jest międzynarodową organizacją non-profit, której celem jest działalność na rzecz poprawy jakości życia chorych na hemofilię oraz inne skazy krwotoczne. Jedną z inicjatyw WFH jest przeprowadzanie corocznych ankiet wśród ośrodków leczenia hemofilii na całym świecie, których wyniki są następnie publikowane w postaci raportu. Raporty za 2007-2011 rok zawierają informację m.in. o liczbie chorych, częstości występowania inhibitora i zużyciu czynników krzepnięcia w 108 państwach. Dodatkowo w raporcie dla 2009 roku zamieszczono dane dotyczące struktury wiekowej chorych na hemofilię.

### Bazy informacji medycznych

W celu identyfikacji danych epidemiologicznych, dotyczących zużycia zasobów, rozpowszechnienia terapii, a także praktyki klinicznej, dokonano przeszukania bazy MEDLINE (przez Pubmed) [47] oraz bazy Głównej Biblioteki Lekarskiej [48].

Strategię przeszukania zastosowaną w MEDLINE ograniczono do badań epidemiologicznych, obserwacyjnych, populacyjnych, rejestrów bądź ankiet przeprowadzonych w populacji chorych na hemofilię i opublikowanych po 1990 roku w języku polskim, bądź angielskim. Zapytanie do bazy skierowane w dniu 5 listopada 2011 roku zwróciło 2635 wyników, z których 2331 odrzucono po analizie abstraktów. Pozostałe 304 publikacji poddano dalszej analizie w wersji pełno-tekstowej. Szczegóły dotyczące przeszukania bazy MEDLINE zestawiono w Tabeli 25.

Tabela 25.  
Parametry przeszukania bazy MEDLINE

Baza danych	Data przeszukania	Strategia wyszukiwania <sup>a</sup>	Liczba wyników
MEDLINE (przez Pubmed)	5-11-2011	(Hemophilic OR haemophilic OR haemophili <sup>a</sup> OR hemophili <sup>a</sup> OR hemophil <sup>a</sup> OR hemophilia OR haemophilia) AND (observational OR epidemiol <sup>a</sup> OR epidemiology OR registry OR cohort OR cross-sectional OR survey)	2635

a) strategię zawężono do artykułów opublikowanych po 1990 roku w języku polskim, bądź angielskim

W bazie Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, [48]) poszukiwano publikacji dotyczących kosztów powikłań hemofilii oraz innych danych specyficznych dla warunków polskich. Ostatniego przeszukania bazy GBL dokonano 20.12.2011 r.

W analizie główny nacisk położono na wyniki rejestrów pacjentów z hemofilią. Przeszukania źródeł danych nie przeprowadzono w sposób systematyczny ze względu na dużą liczbę odnalezionych publikacji (304 publikacji poddanych analizie pełnotekstowej + dodatkowe źródła danych).

Wyniki przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznych (w zakresie przebiegu choroby, oraz dawkowania FVIII) skompilowano z wynikami przeszukania baz informacji medycznych przeprowadzonego w ramach przeglądu systematycznego [1]. Przeanalizowano pod kątem przydatności dane z europejskich oraz amerykańskich badań klinicznych wykorzystanych w przeglądzie systematycznym, a nieodnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline oraz zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej.

### Polski rejestr chorych na hemofilię

Ogólnopolski rejestr chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne powstał w 1991 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHIT [49]). W rejestrze odnotowywani są pacjenci z hemofilią A, hemofilią B, chorobą von Willebranda, niedoborem czynnika V, VII, XI, XII, XIII, a także pacjenci z hipofibrynogenią [36, 50]. Definicje ciężkości hemofilii opierają się na procentowym niedoborze deficytowego czynnika krzepnięcia; hemofilię ciężką rozpoznaje się przy

aktywności czynnika VIII/IX <1% normy, hemofilię umiarkowaną – jeśli aktywność odpowiedniego czynnika zawiera się w przedziale 1-5% normy oraz łagodną – przy wartościach 5-50% normy. Dane z rejestru hemofilii nie są ogólnodostępne, najpełniejszy obraz zawartości rejestru zawiera publikacja autorstwa prof. Windygi [36, 50] oraz Zdziarska 2011 [24], w których przedstawiono stan rejestru na maj 2006. Informacje nt. liczby pacjentów w rejestrze w innych okresach odnaleziono również m.in. w Narodowym Programie Leczenia Hemofilii (NPLH) [2], terapeutycznym programie zdrowotnym NFZ [3] oraz w raportach Światowej Federacji Hemofilii za 2007, 2008 i 2009 rok [51–53].

### **Rejestry chorych na hemofilię z innych państw**

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych zidentyfikowano 11 publikacji prezentujące wyniki rejestrów prowadzonych wśród pacjentów z hemofilią: Aznar 2009 [54, 55] (Hiszpania), Brand 2009 [56] (Szwajcaria), Dragani 2008 [57] (Włochy), Iorio 2008 [58] (Włochy), Rezende 2009 [59] (Brazylia), Rizza 2001 [60] (UK), Soucie 1998 [61] (USA), Tagliaferri 2008a [18] (Włochy), Windyga 2004 [50] (Polska), Windyga 2006 [36] (Polska), Walker 1995 [62] (Kanada). Aby uzyskać najbardziej aktualne dane, przeszukano następnie strony internetowe organizacji prowadzących wspomniane rejestry. Zidentyfikowano rejestry dla następujących państw: Brazylia, Hiszpania, Kanada [63], Polska, Szwajcaria, Wielka Brytania (UK) [64], Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (USA) [65], Włochy [66].

### **Badanie ankietowe Sequence**

Celem porównania danych otrzymanych z rejestrów oraz odnalezionych badań porównano zawarte w nich dane z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego przez Sequence na zlecenie Zamawiającego. Jest to ilościowe badanie przeprowadzone wśród lekarzy hematologów w Polsce metodą FFI (*ang. face to face interview*). Ze względu na metodykę przeprowadzonego badania (objęto ono lekarzy nie zaś bezpośrednio pacjentów, badanie w formie wywiadu) dane w nim zawarte mogą cechować się ograniczoną wiarygodnością, w związku z czym zostały one uwzględnione w analizie w ograniczonym zakresie. Szczegółowe wyniki badania Sequence znajdują się w aneksie (rozdz. 11.6)

## **11.2. Populacja docelowa**

W ramach analizy wpływu na budżet populację docelową zdefiniowano jako populację pacjentów z hemofilią A do ukończenia 18. roku życia. W pliku obliczeniowym analizy umożliwiono przeprowadzenie obliczeń dla całkowitej populacji pacjentów z hemofilią A bez ograniczenia wiekowego (nazywanej populacją ogólną). Szczegóły dotyczące poszczególnych parametrów zastosowanych do kalkulacji liczebności populacji oraz schemat obliczeń opisano szczegółowo w dalszych podrozdziałach. Część danych nie została zastosowana w końcowych obliczeniach analizy, przedstawiono je jedynie w celach poglądowych.



### 11.2.1. Chorobowość i zapadalność na hemofilię A

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn; zgodnie z danymi z polskiego rejestru chorych na hemofilię, w 2009 roku liczba zarejestrowanych kobiet z hemofilią A wynosiła 20/2184 tj. 0,9% [50] (dane z sierpnia 2009). W badaniach epidemiologicznych zapadalność na hemofilię określa się przeważnie jako liczbę przypadków na 100 000 mężczyzn. Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono zatem liczbę noworodków płci męskiej w poszczególnych latach oraz zapadalność na hemofilię wyznaczoną względem tej subpopulacji.

Podczas analizy i wyznaczania współczynników chorobowości i zapadalności niezbędne jest uwzględnienie specyficznych cech związanych z badaną jednostką chorobową. W przypadku hemofilii A czynnikami tymi są przede wszystkim niedorejestrowanie młodszych pacjentów z łagodną i umiarkowaną hemofilią oraz zwiększona śmiertelność pacjentów w starszym wieku, wynikająca ze stosowania w przeszłości produktów krwiopochodnych o mniejszym bezpieczeństwie niż obecnie. [67, 68]

Ze względu na rzadkość choroby jaką jest hemofilia A, zapadalność szacowana jest najczęściej na podstawie danych pochodzących z narodowych rejestrów lub na podstawie długoterminowych badań obserwacyjnych. Ze względu na to, że wykrywalność hemofilii zmieniała się na przestrzeni czasu oraz – jak wspomniano – przypadki umiarkowanej i łagodnej hemofilii rejestrowane są przeważnie długo po urodzeniu, często stosuje się tutaj metodę polegającą na oszacowaniu zapadalności na podstawie chorobowości. Metoda ta polega na analizie chorobowości w poszczególnych grupach wiekowych i przyjęciu, że zapadalność odpowiada maksymalnej chorobowości. Tak wyznaczona liczba nowych pacjentów może być niedoszacowana ze względu na potencjalne niedorejestrowania chorych oraz śmiertelność. [67, 68]

Na potrzeby niniejszego opracowania zebrano badania w których oceniano zapadalność na hemofilię A oraz narodowe rejestry pacjentów – w tym rejestr ogólnopolski, na podstawie których dokonano oszacowania zapadalności zgodnie z opisaną wcześniej metodyką.

Badania epidemiologiczne odnaleziono w wyniku przeprowadzonego przeszukania baz danych informacji medycznych, którego szczegóły opisano w rozdziale 11.1. W 4 pracach wyznaczono zapadalność na hemofilię: Bauduer 2002 [69], Koumbarelis 1994 [70], Rosendaal 1990 [71], Soucie 1998 [61]. O ile definicje ciężkiej i umiarkowanej hemofilii pokrywają się w cytowanych pracach, o tyle łagodną hemofilię określano jako aktywność czynnika krzepnięcia na poziomie 5–25% normy (Bauduer 2003, Koumbarelis 1994), >5% bez podania górnej granicy (Soucie 1998). W pracy Rosendaal 1990 nie podano definicji ciężkości hemofilii. Liczba nowych przypadków na 100 000 noworodków płci męskiej wynosi od 18,5 do 23,1 (Tabela 26).

Tabela 26.  
Hemofilia, zapadalność na 100 000 noworodków płci męskiej

Badanie	Państwo	Okres objęty badaniem	Liczba nowych przypadków <sup>a</sup>	Liczba chorych	Zapadalność na 100 000 noworodków płci męskiej		
					A	B	A+B
Bauduer 2002	Francja	1986-2001	5 A, 0 B	39 A, 2 B	18,5	0	18,5
Koumbarelis 1994	Grecja	1952-1976	376 A, 72 B	531	19,3	3,7	23,1
Rosendaal 1990	Holandia	brak danych	brak danych	brak danych	-	-	20,6 <sup>b</sup>
Soucie 1998	USA	1982-1994	-	2 156 A, 589 B	-	-	19,9 <sup>b</sup>

a) liczba noworodków z hemofilią w analizowanym okresie; b) wyznaczone na podstawie chorobowości

Ogólnopolski rejestr chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne powstał w 1991 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHIT). W rejestrze odnotowywani są pacjenci z hemofilią A, hemofilią B, chorobą von Willebranda, niedoborem czynnika V, VII, XI, XII, XIII a także pacjenci z hipofibrynogenią [36, 50]. Definicje ciężkości hemofilii opierają się na procentowym niedoborze deficytowego czynnika krzepnięcia; hemofilię ciężką rozpoznaje się przy aktywności czynnika VIII/IX <1% normy, hemofilię umiarkowaną – jeśli aktywność odpowiedniego czynnika zawiera się w przedziale 1–5% normy oraz łagodną – przy wartościach 5–50% normy. Dane z rejestru nie są ogólnodostępne, najbardziej aktualny stan (1 VII 2011) przedstawiono w NPLH [2]. Zgodnie z tymi danymi w Polsce jest 2216 chorych na hemofilię A, z czego u 156 osób jest ona powikłana obecnością inhibitora (Tabela 27).

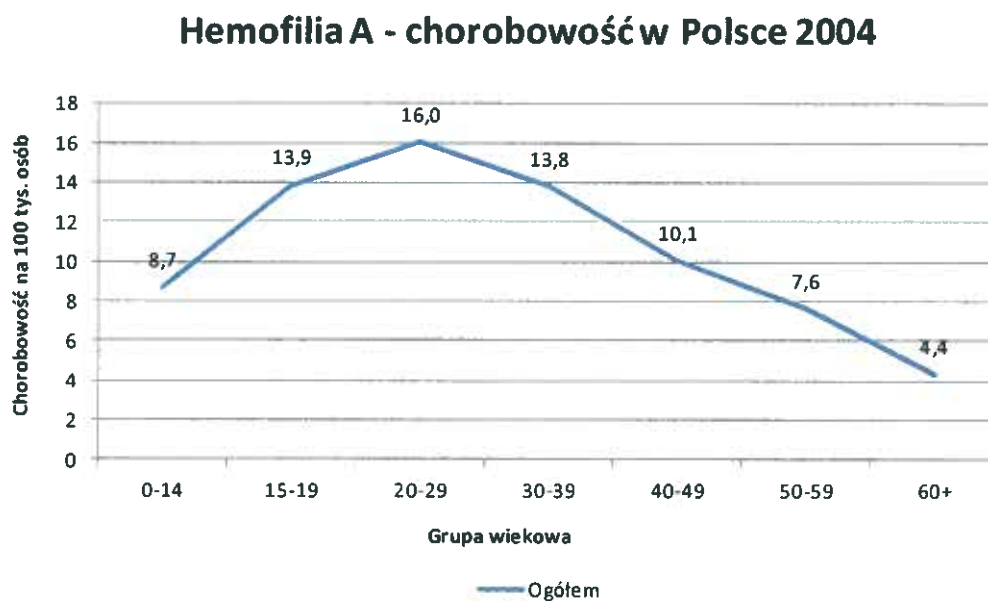
Chorobowość hemofilii A w Polsce na podstawie stanu rejestru z 2004 i 2009 roku przedstawiono w formie graficznej (Wykres 1, Wykres 2). Maksymalna chorobowość hemofilii A w Polsce w 2004 wynosiła 16,0 w grupie wiekowej 20–29 a w 2009 roku wyniosła 15,8 w grupie wiekowej 15–44.

Tabela 27.  
Liczba chorych na hemofilię A w Polsce wg rejestru prowadzonego przez IHIT

Stopień ciężkości	Źródło danych							
	Windyga 2006	NPLH 2005-2011	WFH 2007	TPZ	WFH 2008	Zdziarska 2011	WFH 2009	NPLH 2012-2018
Stan rejestru na:	I 2004	bd	2007	bd	2008	VIII 2009	2009	VII 2011
Ciężka	1165	1110	-	1139	-	1022	-	1037
Umiarkowana	275	312	-	-	-	328	-	325
Łagodna	513	580	-	-	-	662	-	698
Powikłana inhibitorem	157	158	152	-	-	152 <sup>b</sup>	152	156 <sup>b</sup>
<b>Razem A</b>	<b>1953</b>	<b>2002</b>	<b>2104</b>	<b>2118</b>	<b>2153</b>	<b>2184<sup>a</sup></b>	<b>2187</b>	<b>2216</b>

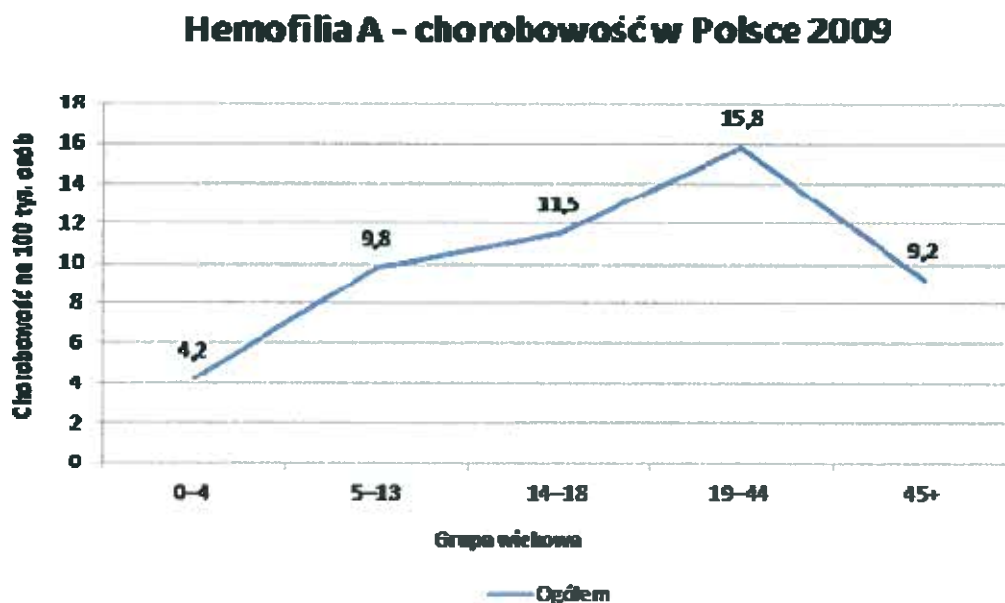
a) uwzględnia także 20 kobiet z hemofilią A; b) nie określono stopnia ciężkości dla pacjentów z inhibitorem

Wykres 1.  
Hemofilia A – chorobowość w Polsce, I 2004



Źródło: Windyga 2006

Wykres 2.  
Hemofilia A – chorobowość w Polsce, VIII 2009

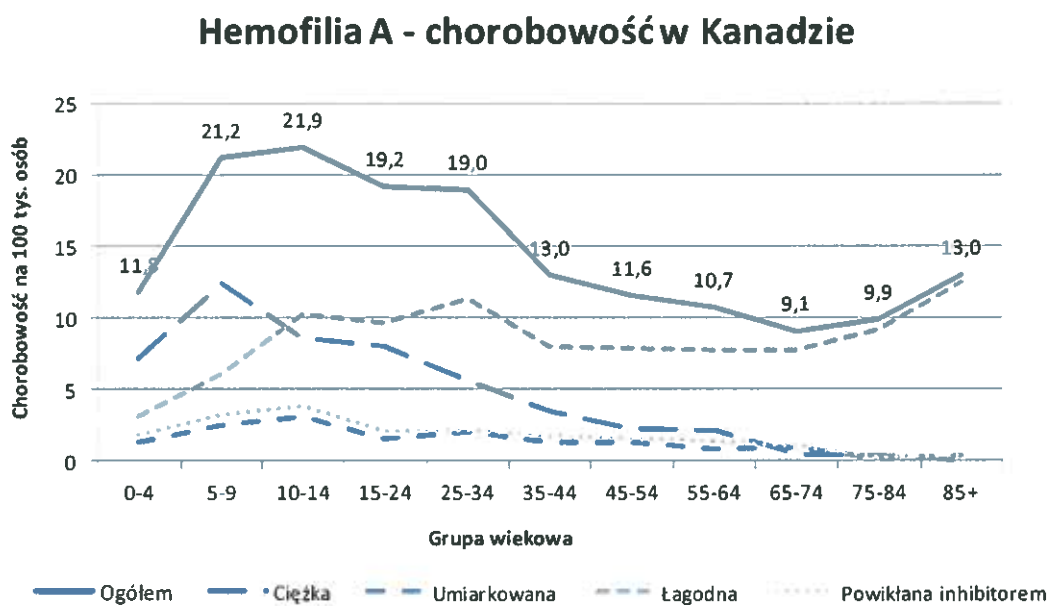


Źródło: WFH 2009

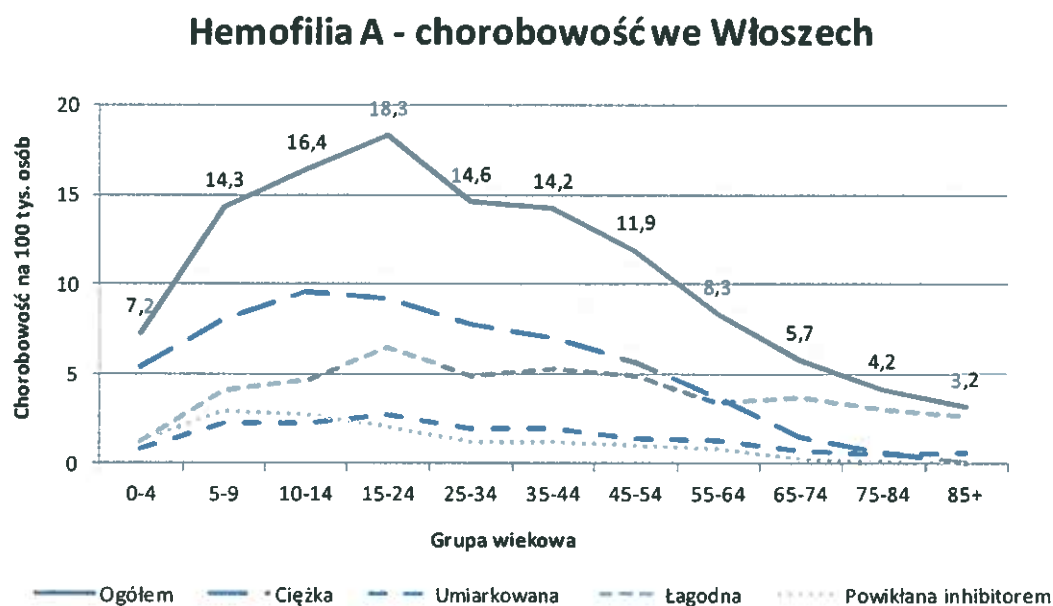
Spośród 4 odnalezionych zagranicznych rejestrów udostępniających dane on-line (USA, Kanada, Włochy, Wielka Brytania) tylko w rejestrach prowadzonych w Kanadzie i Włoszech dane przedstawiono w formie umożliwiającej wyznaczenie zapadalności na podstawie chorobowości, tj.

przedstawiono liczbę pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych [63, 66]. Chorobowość na 100 000 mężczyzn wyznaczono odnosząc liczbę zarejestrowanych chorych do liczby mężczyzn w okresie odpowiadającym danym z rejestru. Maksymalna chorobowość w Kanadzie wyniosła 21,9 i została osiągnięta w grupie wiekowej 10–14 (Wykres 3), a we Włoszech wyniosła 18,3 w grupie wiekowej 15–24 (Wykres 4).

Wykres 3.  
Hemofilia A – chorobowość w Kanadzie, VII 2011



Wykres 4.  
Hemofilia A – chorobowość we Włoszech, XII 2010



Brak jest informacji o definicji łagodnej hemofilii w rejestrach włoskim i kanadyjskim; w Polsce łagodna hemofilia określona jest jako aktywność czynnika VIII na poziomie 5–49% normy. Chorzy z łagodną hemofilią w Kanadzie stanowią 60% wszystkich chorych [63], we Włoszech odsetek ten wynosi 37% [66], a w Polsce 30% [72]. W rejestrze kanadyjskim widoczny jest wzrost częstości występowania łagodnej hemofilii wraz ze wzrostem wieku pacjentów; duża liczba pacjentów z łagodną hemofilią może tłumaczyć różnicę we współczynniku zapadalności między Kanadą i Włochami oraz Polską.

Liczba pacjentów z hemofilią A w Polsce wynosi 2184, a z hemofilią B 375 [72]. Udział hemofilii A w hemofilii A oraz B wynosi zatem 85%. Odpowiednie przeskalowanie współczynników zapadalności z odnalezionych badań epidemiologicznych (Tabela 26) da zatem zapadalność na hemofilię A na poziomie 15,8–19,7 na 100 000 noworodków płci męskiej. Zapadalność z rejestru włoskiego mieści się w tym zakresie.

W analizie wpływu na budżet przyjęto zapadalność na hemofilię A odpowiadającą tej wynikającej z rejestru włoskiego, tj. 18,3 chorych na 100 000 noworodków płci męskiej (Tabela 28). Różnica między chorobowością wynikającą z rejestru polskiego a przyjętą wartością będzie prawdopodobnie odpowiadać liczbie niezarejestrowanych chorych z łagodną lub umiarkowaną hemofilią. W 2004 roku stopień niedorejestrowania pacjentów z hemofilią w Polsce szacowano na 27% [50].

**Tabela 28.**  
Hemofilia A, zapadalność na 100 000 noworodków płci męskiej, dane uwzględnione w analizie

Choroba	Roczna zapadalność na 100 000 noworodków płci męskiej
Hemofilia A	18,3

### 11.2.2. Struktura wiekowa chorych na hemofilię A

W publikacjach raportujących chorobowość hemofilii A w Polsce na ogół nie analizowano struktury wiekowej pacjentów. Jedyne odnalezione publikacje, w których raportowano tego typu dane to prace Windyga 2006 (dane dotyczące 2004 roku) oraz raport Światowej Federacji Hemofilii 2011 (dane za 2009 rok).

W styczniu 2004 roku ponad 70% chorych na hemofilię A i B nie przekroczyło 40. roku życia. Około 5% wszystkich chorych miało co najmniej 60 lat, a 27% wszystkich chorych miało mniej niż 19 lat. [50] Według danych dotyczących 2009 roku ok. 2% wszystkich chorych (42 osoby) ma nie więcej niż 4 lata, liczba niepełnoletnich chorych wynosi 355 (16%), a liczba dorosłych chorych to 1822 (54%, Tabela 29). W porównaniu z 2004 zwiększeniu uległa liczba zarejestrowanych chorych z 1953 do 2184 (wzrost o 12%), zmniejszyła się równocześnie liczba dzieci z hemofilią z 513 do 355.

**Tabela 29.**  
Chorobowość hemofilii A w Polsce w roku 2009 na podstawie danych WFH

Grupa wiekowa	Liczba chorych na hemofilię A	Chorobowość na 100 000 mężczyzn
0–4	42	4,2
5–13	171	9,8
14–18	142	11,5
19–44	1183	15,8
45+	639	9,2

### 11.2.3. Stopień ciężkości hemofilii A

W niniejszym rozdziale przedstawiono raportowane w narodowych rejestrach pacjentów z hemofilią liczby chorych z uwzględnieniem stopni ciężkości hemofilii. Nie zaprezentowano danych z odnalezionych badań epidemiologicznych, gdyż wydaje się, że dane z rejestrów najbardziej wiarygodnym źródłem danych pozwalających na oszacowanie odsetków pacjentów z poszczególnymi stopniami ciężkości choroby.

Zidentyfikowano dane dla następujących państw: Brazylia, Hiszpania, Kanada, Polska, Szwajcaria, Wielka Brytania (UK), Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (USA), Włochy (Tabela 30). Na podstawie raportowanych danych wyznaczono strukturę ciężkości hemofilii A. O ile nie przedstawiono precyzyjnych danych dotyczących ciężkości hemofilii u pacjentów z hemofilią powikłaną obecnością

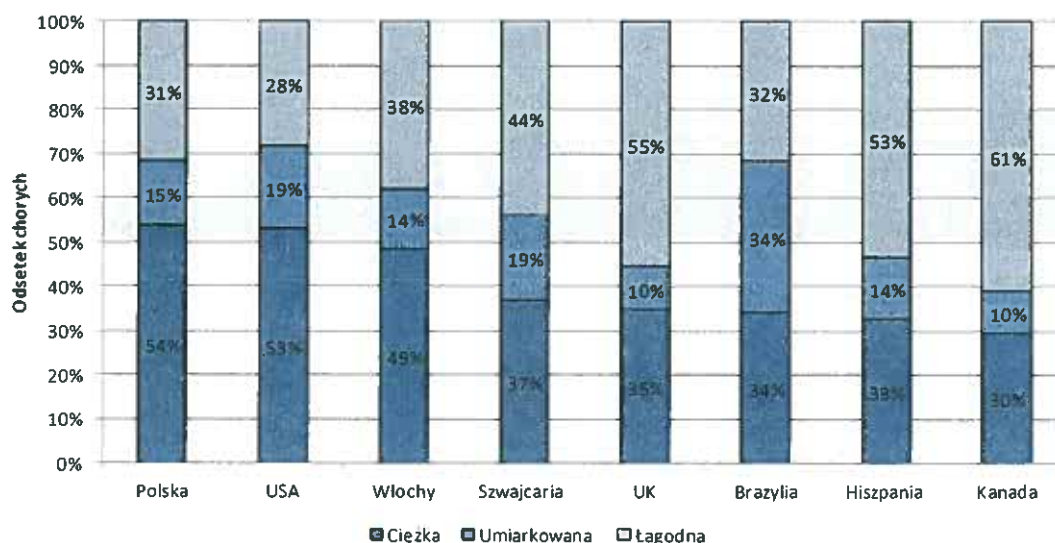
inhibitora, przyjmowano założenie, że wszystkie przypadki inhibitora klasyfikowane jako ciężka hemofilia. Strukturę ciężkości hemofilii A przedstawiono także w formie graficznej (Wykres 5).

Tabela 30.  
Liczba chorych na hemofilię na podstawie odnalezionych rejestrów z podziałem na ciężkość choroby

Państwo	Hemofilia A			Razem
	Ciężka	Umiarkowana	Łagodna	
Brazylia	1 934 (34%)	1 940 (34%)	1 796 (32%)	6 881
Hiszpania	682 (33%)	290 (14%)	1109 (53%)	2081
Kanada	800 (30%)	260 (10%)	1 648 (61%)	2 722 <sup>a</sup>
Polska	1 193 (54%)	325 (15%)	698 (31%)	2 216
Szwajcaria	199 (37%)	105 (19%)	236 (44%)	560 <sup>a</sup>
UK	1 859 (35%)	532 (10%)	2 976 (55%)	5 368 <sup>a</sup>
USA	7 653 (53%)	2 700 (19%)	4 071 (28%)	14 424
Włochy	1 693 (49%)	474 (14%)	1 315 (38%)	3 482
<b>Średnia struktura</b>	<b>44%</b>	<b>18%</b>	<b>38%</b>	<b>100%</b>

a) liczby pacjentów z ciężką, umiarkowaną i łagodną postacią hemofilii nie sumują się do liczby podanej w kolumnie „razem” ze względu na fakt, że u części osób nie określono ciężkości choroby

Wykres 5.  
Struktura ciężkości hemofilii A



Spośród rozważanych państw Polska charakteryzuje się najwyższym odsetkiem chorych z ciężką postacią hemofilii oraz jednym z najniższych odsetków chorych z łagodną postacią choroby. Stosunek liczby chorych z umiarkowaną hemofilią do liczby chorych z ciężką hemofilią jest zbliżony w Polsce, UK i Włoszech i wynosi 27-29%. Prawdopodobnie zatem wysoki udział chorych z ciężką hemofilią w Polsce wynika z niedorejestrowania chorych z łagodną hemofilią. Obserwacje te potwierdzają zasadność przyjęcia wyższego współczynnika zapadalności niż ten wynikający z liczby



zarejestrowanych chorych w Polsce (15,8 w Polsce, w analizie przyjęto 18,3 na podstawie danych z Włoch).

Aby przyjęta struktura ciężkości hemofilii dla zwiększonej zapadalności odpowiadała realnej sytuacji w Polsce, odsetki pacjentów z ciężką, umiarkowaną i łagodną hemofilią wyznaczono w następujący sposób:

- ciężka hemofilia: bardzo niska aktywność VIII czynnika krzepnięcia powoduje, że zarejestrowanie pacjentów z tej grupy jest bardzo wysokie – leczenie substytucyjne jest konieczne do skutecznego zatamowania krwawień; ponadto na przestrzeni ostatnich lat nie obserwowano wzrostu liczby zarejestrowanych osób z ciężką hemofilią, co dodatkowo potwierdza słuszność założenia o tym, że wszyscy chorzy z ciężką hemofilią są zarejestrowani (leczeni); zgodnie z takim założeniem liczba chorych z ciężką hemofilią nie powinna zależeć od przyjętego współczynnika zapadalności, aby zatem uzyskać w prognozie liczebności populacji liczbę pacjentów z ciężką hemofilią zbliżoną do danych z rejestru, udział ciężkiej hemofilii wyznaczono w następujący sposób:  $54\% \times 15,8 / 18,3 = 46\%$ , tj. zmniejszono odsetek chorych z ciężką hemofilią proporcjonalnie do zmiany współczynnika chorobowości;
- umiarkowana hemofilia: założono, że stosunek liczby pacjentów z umiarkowaną hemofilią do liczby pacjentów z ciężką hemofilią wynosi 28% (tyle ile obserwuje się w Polsce, UK, Włoszech), tj. odsetek pacjentów z umiarkowaną hemofilią wynosi  $46\% \times 28\% = 13\%$ ;
- łagodna hemofilia: na podstawie odsetka pacjentów z ciężką i umiarkowaną hemofilią odsetek pacjentów z łagodną hemofilią wynosi 41%. (Tabela 31).

Tabela 31.  
Stopnie ciężkości hemofilii – wartości przyjęte w analizie BIA

Parametr	Stopień ciężkości hemofilii A		
	Ciężka	Umiarkowana	Łagodna
Odsetek pacjentów	46%	13%	41%

#### 11.2.4. Zapadalność na hemofilię A powikłaną inhibitorem

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora poszukiwano danych raportujących roczną zapadalność na to powikłanie z podziałem na grupy wiekowe. Podział na grupy wiekowe jest szczególnie istotny, gdyż inhibitory czynnika VIII pojawiają się najczęściej w pierwszym okresie ekspozycji na czynnik krzepnięcia (u dzieci). Występowanie inhibitorów u pacjentów z długim czasem ekspozycji na czynnik krzepnięcia jest zjawiskiem rzadkim, którego częstość szacuje się na 1,6 do 3,8 przypadków na 1000 pacjento-lat [73]. Niemniej jednak, ponieważ leczenie hemofilii powikłanej obecnością inhibitora wymaga znacznie większych nakładów finansowych niż leczenie hemofilii niepowikłanej, przy prognozie liczebności populacji powinny zostać uwzględnione zarówno przypadki inhibitorów u pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i u pacjentów uprzednio leczonych.



Zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne oceniające występowania inhibitora czynnika VIII u wcześniej nieleczonych pacjentów z hemofilią A: Franchini 2011 [74] oraz Iorio 2010 [75] oraz 5 publikacji, w których raportowano zapadalność na hemofilię powikłaną obecnością inhibitora z podziałem na grupy wiekowe: Darby 2004 [76], Hay 1998 [77], Hay 2011 [78], Rasi 1990 [79], Colvin 1995 [80].

Praca Franchini 2011 jest systematycznym przeglądem badań prospektywnych, w których oceniano występowanie inhibitora wśród wcześniej nieleczonych pacjentów (PUP) z ciężką hemofilią A. Dodatkowo autorzy przeprowadzili meta-analizę zebranych danych. W przeglądzie uwzględniono 25 badań przeprowadzonych na 800 pacjentach, u 194 występował inhibitor. Na podstawie tych badań oceniono, że inhibitor występuje u 24% PUP z ciężką hemofilią A (21% pacjentów leczonych czynnikami osoczopochodnymi i 27% pacjentów leczonych czynnikami rekombinowanymi, przy czym różnica między tymi dwoma rodzajami czynników nie jest istotna statystycznie). Inhibitory w wysokim mianie występowały u 16% PUP (14% leczonych czynnikami osoczopochodnymi i 16% leczonych czynnikami rekombinowanymi, różnica nieistotna statystycznie), czyli w 2/3 przypadkach inhibitora.

Odmienne jakościowo wyniki uzyskano w przeglądzie systematycznym Iorio 2010 dotyczącym tego samego zagadnienia co praca Franchini 2011. W Iorio 2010 uwzględniono zarówno badania prospektywne, jak i retrospektywne oceniające występowanie inhibitora wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z hemofilią A (ciężka, umiarkowana i łagodna). Uwzględniono 24 badania przeprowadzone na łącznie 2094 pacjentach, wśród których u 420 hemofilia A powikłana była obecnością inhibitora. Wśród pacjentów leczonych czynnikami osoczopochodnymi inhibitor wystąpił u 14,3% chorych, a wśród pacjentów leczonych czynnikami rekombinowanymi – u 27,4%, różnica osiągnęła poziom istotności statystycznej. Wśród pacjentów z ciężką hemofilią A inhibitor występował odpowiednio u 6% i 19,4% chorych (badania prospektywne, różnica istotna statystycznie). Występowanie inhibitorów w wysokim mianie dotyczyło odpowiednio 9,3% i 17,4% pacjentów (różnica istotna statystycznie).

Autorzy pracy Franchini 2011 różnice w wynikach jakościowych w porównaniu z pracą Iorio 2010 tłumaczą bardziej restrykcyjnymi kryteriami włączenia i wykluczenia: ograniczeniem się do badań prospektywnych, nie uwzględnienie prac opublikowanych w formie abstraktów, z pacjentami leczonymi przez krótki okres czasu.

Charakterystykę badań, w których oceniono roczną zapadalność na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora, przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
**Hemofilia A powikłana inhibitorem, roczna zapadalność na 1 000 chorych na hemofilię A**

Badanie	Kraj	Okres objęty badaniem	Liczba przypadków	Roczna zapadalność na 1000 chorych
Darby 2004 [76]	Wielka Brytania	1977-1999	457/6078	3,2 (6,4 ciężka, 1,7 umiarkowana i łagodna)
Hay 1998 [77]	Wielka Brytania	1990-1997	57/5100	1,6 <sup>a</sup> (3,0 ciężka, 0,72 umiarkowana i łagodna) <sup>b</sup>
Rasi 1990 [79]	Finlandia	1960-1989	9/60	10,3 ciężka
Colvin 1995 [80]	Wielka Brytania	1990-1993	32/5317	1,5
Hay 2011 [78]	Wielka Brytania	1990-2009	315/2528 <sup>c</sup>	10,92 (5,86 z wysokim mianem inhibitora, 3,85 z niskim mianem)

a) inhibitor dający kliniczne objawy; b) obliczenia własne na podstawie liczby przypadków; c) tylko ciężka postać hemofilii A

Największe spośród badań dotyczących zapadalności na hemofilię powikłaną inhibitorem przeprowadzone zostały w Wielkiej Brytanii. [78, 81–83] Najnowsze badanie spośród nich (Hay 2011) obejmuje okres 1990-2009. Badania Hay 1998, Colvin 1995 i Darby 2004 przeprowadzone zostały na tych samych populacjach pacjentów, co badanie Hay 2011, lecz obejmują krótsze lub mniej aktualne okresy czasu.

W publikacji Hay 2011 analizowaną populację stanowili wyłącznie pacjenci z ciężką postacią hemofilii A (aktywność czynnika VIII w osoczu <1% normy). W publikacji Darby 2004 uwzględniono pacjentów zarówno z ciężką, jak i umiarkowaną i łagodną hemofilią (odpowiednio <1%, 1–5% oraz >5% normy). W pozostałych pracach ciężką postać hemofilii określano jako aktywność czynnika w osoczu poniżej 2% normy.

Dane z badania Hay 2011 pochodzą z okresu 1990–2009. W połowie lat 90. w UK zaczęto stosować koncentraty rekombinowanego czynnika VIII; w 1999 ok. 50% stosowanych czynników było czynnikami rekombinowanymi, a od roku 2005 udział czynników rekombinowanych utrzymuje się na poziomie ok. 90%. Potencjalnie wyższe ryzyko wytworzenia inhibitora powinno być zatem odzwierciedlone w zapadalności. Zgodnie z Hay 2011 w grupie wiekowej 0–4 ryzyko to wynosi 64 na 1000 pacjento-lat (dane z okresu 1990–2009, Tabela 33), podczas gdy w badaniu Darby 2004 w tej samej grupie wiekowej ryzyko wynosiło 34 na 1000 pacjento-lat (ciężka hemofilia A, dane z okresu 1977-1999), zatem blisko o 50% mniej. Autorzy pracy Hay 2011 nie porównują swoich wyników z poprzednimi doniesieniami, zaznaczają jedynie, że brak jest jednoznacznych dowodów na zwiększone ryzyko występowania inhibitora w wyniku stosowania czynników rekombinowanych.

Tabela 33.  
Zapadalność na hemofilię A powiklaną obecnością inhibitora

Kategoria wiekowa	Roczna zapadalność na 1000 chorych w zależności od miana inhibitora		
	Niskie miano: <5 BU/mL	Wysokie miano: ≥5 BU/mL	Ogółem
0–4	25,30	36,08	64,29
5–9	6,12	2,88	9,36
10–49	1,40	2,71	5,31
50–59 <sup>a</sup>	0,48	4,30	5,25
60+ <sup>a</sup>	2,47	6,79	10,49
Ogółem	3,85	5,86	10,92

a) zapadalność na hemofilię powiklaną inhibitorem w wysokim mianie w grupie wiekowej 50+ wynosi 5,4

Wyniki badania Hay 2011 wskazują na wyższe ryzyko wytworzenia niż w przeglądach Franchini 2011 oraz Iorio 2010, gdzie inhibitor występował u 14–21% pacjentów leczonych czynnikami osoczo pochodnymi i 27% pacjentów leczonych czynnikami rekombinowanymi. Zapadalność z pracy Hay 2011 na poziomie 64/1000 pacjento-lat w grupie wiekowej 0–4 przekłada się na występowanie inhibitora u 32% pacjentów.

W analizie wpływu na budżet do wyznaczenia liczby pacjentów z hemofilią A powiklaną obecnością inhibitora wykorzystano dane z badania Hay 2011. Dane te przedstawiają zapadalność w sposób najbardziej precyzyjny ze wszystkich odnalezionych źródeł danych i obejmują wszystkie przypadki inhibitora powstałego w UK w okresie 1990-2009. Uzależnienie zapadalności od wieku pacjentów pozwala na uwzględnienie wyższego ryzyka wystąpienia tego powikłania u pacjentów rozpoczynających leczenie (wysoka zapadalność w grupie dzieci w wieku 0-4 lat) oraz znacznie niższej zapadalności u pacjentów uprzednio leczonych (niska zapadalność u starszych chorych).

Uwzględniono dane dotyczące zapadalności na hemofilię A powiklaną inhibitorem w wysokim mianie (>5 BU/ml). Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 34). Pacjenci z inhibitorem w niskim mianie mogą nadal być skutecznie leczeni koncentratami deficytowego czynnika krzepnięcia, jednak konieczne może być zwiększenie dawek [84]. U pacjentów, u których inhibitor w niskim mianie nie zaniknie w ciągu 6 miesięcy od wykrycia, zaleca się przeprowadzenie indukcji tolerancji immunologicznej [84].

Tabela 34.  
Zapadalność na hemofilię A powiklaną obecnością inhibitora – wartości uwzględnione w analizie

Kategoria wiekowa	Roczna zapadalność na 1000 chorych
0–4	36,1
5–9	2,9
10–49	2,7
50+	5,4

### 11.2.5. Polskie dane demograficzne

Liczbę chorych na hemofilię A wyznaczono kompilując współczynniki chorobowości z liczbą noworodków płci męskiej. Dane dotyczące liczby nowych urodzeń uzyskano z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [45]. Wykorzystano prognozy na lata 2012–2015 (Tabela 35) jak również dane historyczne, które posłużyły do oszacowania liczby pacjentów chorych na hemofilię (dane dostępne w pliku obliczeniowym analizy).

Tabela 35.  
Prognozowana liczba noworodków płci męskiej w Polsce na lata 2012–2015

Rok	Liczba noworodków płci męskiej
2012	210 844
2013	209 966
2014	208 372
2015	206 095

### 11.2.6. Śmiertelność

W publikacjach podejmujące tematykę śmiertelności w populacji pacjentów z hemofilią (Koumbarelis 1994 [70], Plug 2006 [85], Reitter 2009 [86], Soucie 2000 [87], Darby 2004 [76], Darby 2007 [88], Tagliaferri 2010 [89]) najczęściej skupiano się na wpływie HIV/AIDS na śmiertelność chorych lub przedstawiano wyniki bez podziału na chorych HIV-pozytywnych i HIV-negatywnych. Ze względu na fakt, iż wśród polskich chorych na hemofilię odnotowano zaledwie kilka przypadków zakażeń wirusem HIV [90], do modelowania śmiertelności powinno się użyć danych nie uwzględniających HIV/AIDS jako przyczyny zgonu. Spośród wymienionych badań jedynie w publikacji Plug 2006 zaprezentowano dane w postaci umożliwiającej zastosowanie je do polskiej populacji chorych na hemofilię A, tj. w postaci standaryzowanych współczynników śmiertelności (SMR) dla chorych HIV-negatywnych. W publikacji tej wyniki dotyczące śmiertelności pacjentów z hemofilią A i B uzyskano na podstawie liczby zgonów zaobserwowanych w latach 1973–2001 w grupie 967 osób w wieku od 0 do 82 lat (średni wiek: 32). Spośród wszystkich badanych u 40% zdiagnozowano ciężką postać hemofilii, a u 5% obecny był inhibitor deficytowego czynnika krzepnięcia. W latach 1992–2001 26% zgonów spowodowane było AIDS, a kolejne 22% wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C). Po wyłączeniu AIDS jako przyczyny zgonu, w analizowanym okresie pacjenci z hemofilią mieli o 70% wyższe ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej. Przy wyłączeniu zgonów z powodu AIDS oraz WZW-C ryzyko zgonu było wyższe o 20% względem populacji ogólnej (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
**Standaryzowany współczynnik zgonów dla pacjentów HIV-negatywnych**

Grupa pacjentów	SMR [Cl <sub>95%</sub> ]
Hemofilia A	1,7 [1,4; 2,2]
Hemofilia B	1,3 [0,6; 2,7]
Hemofilia A oraz B	1,7 [1,3; 2,1] (przy wyłączeniu zgonów z powodu WZW-C 1,2 [0,9; 1,6])
Ciężka hemofilia	2,8 [1,9; 4,2]
Umiarkowana hemofilia	2,3 [1,3; 3,9]
Łagodna hemofilia	1,2 [0,8; 1,6]

U 95% Polaków chorych na hemofilię urodzonych przed 1991 obecne są przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C, w porównaniu do 2% chorych urodzonych po 1990 roku (Windyga 2008 [90]). W związku z powyższym zasadne wydaje się stosowanie podwyższonego SMR (tj. SMR uwzględniającego zgonów z powodu WZW-C) wynoszącego 1,7 w grupie dorosłych chorych na hemofilię. U pacjentów urodzonych po 1990 roku zasadne wydaje się zastosowanie SMR nie uwzględniającego zgonów z powodu WZW-C, jednak jako że w badaniu Piug 2006 nie wykazano istotnie wyższej śmiertelności z przyczyn innych niż WZW-C w grupie pacjentów z hemofilią w porównaniu z populacją ogólną, wartość standaryzowanego współczynnika zgonów dla pacjentów urodzonych po 1990 roku ustalono na 1 (czyli śmiertelność w tej grupie pacjentów odpowiada śmiertelności w populacji ogólnej).

Poniżej przedstawiono wartości SMR zastosowane w analizie BIA. Wartości SMR skompilowano z polskimi tablicami trwania życia dostępnymi na stronie internetowej GUS (prawdopodobieństwa przeżycia z GUS oraz skorygowane o SMR dostępne są w pliku obliczeniowym analizy).

**Tabela 37.**  
**Standaryzowany współczynnik śmiertelności – wartości uwzględnione w analizie**

Grupa pacjentów	SMR
Pacjenci urodzeni przed 1991 rokiem	1,7
Pacjenci urodzeni po 1990 roku	1,0

### 11.2.7. Kalkulacja liczebności populacji

Kalkulację liczebności populacji pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem przeprowadzono na podstawie danych o liczbie noworodków płci męskiej, zapadalności na hemofilię i hemofilię powikłaną obecnością inhibitora, danych z polskiego rejestru chorych na hemofilię oraz śmiertelności pacjentów z hemofilią.

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem przeprowadzono w następujących krokach:

### **I etap: wyznaczenie liczby chorych na hemofilią A**

1. Na podstawie danych GUS o liczbie urodzeń żywych w latach 1970–2009 oraz danych o zapadalności na hemofilią A wyznaczono liczbę noworodków płci męskiej z hemofilią A w latach 1970–2009.
2. Korzystając ze skróconych tablic trwania życia dla mężczyzn (1970–2009) oraz wykorzystując standaryzowane współczynniki śmiertelności dla chorych na hemofilią, przeprowadzono prognozę liczebności populacji chorych na hemofilią A do 2009 roku włącznie. Ze względu na charakter danych o śmiertelności ustalono górne ograniczenie wiekowe populacji na 80 lat. Prognoza na koniec 2009 roku uwzględniała jedynie pacjentów w wieku 0–39 lat, gdyż obliczenia prowadzono dla danych od 1970 roku.
3. Otrzymałą (częściową) prognozę liczby pacjentów z hemofilią A na koniec 2009 roku porównano z liczbą mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych w 2009 roku. Teoretyczną liczbę chorych na hemofilią w wieku 40–80 lat na koniec 2009 roku wyznaczono przy założeniu, że chorobowość dla kolejnych roczników będzie maleć liniowo od poziomu chorobowości dla mężczyzn w wieku 39 lat do poziomu 3,2 chorych na 100 000 mężczyzn, co odpowiada chorobowości dla grupy wiekowej 85+ z rejestru włoskiego.
4. Na podstawie skróconych tablic trwania życia dla mężczyzn (2010) oraz standaryzowanych współczynników śmiertelności prognozowano liczebność populacji chorych na hemofilią A na lata 2010–2015. Założono, że prawdopodobieństwo przeżycia w latach 2011–2015 jest takie samo jak w 2010 roku.
5. Na podstawie powyższych obliczeń otrzymano teoretyczną liczbę chorych na hemofilią A w latach 2010–2015 z podziałem na wiek.

### **II etap: wyznaczenie liczby leczonych**

6. Na podstawie liczby chorych zarejestrowanych pod koniec 2009 roku (liczby leczonych) prognozowano stan rejestru na lata 2010–2015 przy założeniu, że począwszy od 2010 roku nie są rejestrowane żadne nowe osoby (uwzględniono tylko śmiertelność skorygowaną o standaryzowany współczynnik śmiertelności – SMR).
7. Porównując liczbę pacjentów zarejestrowanych w 2009 roku z teoretyczną liczbą pacjentów w tym roku, wyznaczono odsetek osób zarejestrowanych w podziale na grupy wiekowe.
8. Na podstawie liczby urodzeń żywych w latach 2010–2015 i danych o zapadalności na hemofilią A, oszacowano liczbę noworodków z hemofilią A w latach 2010–2015. Wykorzystano również dane o śmiertelności w celu prognozy liczby nowych pacjentów na kolejne lata.
9. Przyjmując odsetek osób zarejestrowanych w poszczególnych grupach wiekowych odpowiadający danym za 2009 rok, oszacowano liczbę pacjentów urodzonych po 2009 roku i wpisywanych do rejestru w kolejnych latach. Tak otrzymaną liczbę nowych pacjentów zsumowano z prognozą stanu rejestru (pkt. 6).
10. Aby uwzględnić pacjentów urodzonych przed 2010 rokiem, którzy najprawdopodobniej ze względu na łagodną postać choroby nie zostali zarejestrowani do 2009 roku włącznie, ale rozpoczęli



leczenie w późniejszych latach, porównano teoretyczną liczbą pacjentów na koniec 2009 roku z liczbą pacjentów z hemofilią A w 2011 roku (dane z NPLH).

11. Niedobór pacjentów w prognozie rejestru względem rzeczywistego stanu na koniec 2011 roku rozłożono równomiernie na lata 2010–2011, tj. w każdym roku do rejestru wpisano dodatkowo 50% różnicy między stanem rzeczywistym a prognozowanym. Tyle samo osób dopisano w każdym z lat: 2012–2015.
12. Otrzymano prognozę stanu polskiego rejestru chorych na hemofilię.
13. Podziału chorych ze względu na ciężkość hemofilii dokonano przy założeniu, że w pierwszej kolejności leczenie rozpoczynają chorzy z ciężką hemofilią, następnie z umiarkowaną i na końcu – chorzy z łagodną hemofilią.
14. Na podstawie danych o liczbie pacjentów z ciężką hemofilią i danych epidemiologicznych dotyczącymi hemofilii A powiklanej inhibitorem, wyznaczono liczbę pacjentów z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora. Przyjęto, że wszystkie przypadki hemofilii A powiklanej inhibitorem dotyczą dzieci młodszych niż 5 lat. Założono ponadto, że inhibitory w pierwszej kolejności pojawiają się u pacjentów wcześniej nieleczonych.
15. Przy uwzględnieniu parametrów dotyczących indukcji tolerancji immunologicznej, tj. czas trwania i skuteczność, wyznaczono liczbę pacjentów u których inhibitor zostaje skutecznie wyeliminowany.

Liczbę pacjentów z podziałem na ciężkość oraz rok w którym rozpoczęli leczenie (PUP: pacjenci rozpoczynający leczenie w 2010 roku i później, PTP: pacjenci leczeni przed 2010 rokiem) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
Prognozowana liczba pacjentów z wrodzoną hemofilią A, stan na koniec roku

Rok	Hemofilia A					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>PUP</b>						
Ciężka	10	21	35	50	69	90
Umiarkowana	4	8	12	15	17	19
Łagodna	31	61	92	123	154	184
<b>PTP</b>						
Ciężka	1239	1224	1209	1194	1178	1162
Umiarkowana	321	317	312	308	304	299
Łagodna	590	581	572	562	553	543

Sposób przeprowadzenia obliczeń umożliwił wyodrębnienie liczebności dzieci do ukończenia 18. roku życia, czyli populacji docelowej niniejszej analizy. W poniższej tabeli przedstawiono finalne dane dotyczące liczebności populacji docelowej, która została uwzględniona w obliczeniach analizy.

**Tabela 39.**  
**Prognozowana liczebność populacji docelowej, stan na koniec roku**

Rok	Hemofilia A					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>PUP</b>						
Ciężka	10	21	35	50	69	90
Umiarkowana	4	8	12	15	17	19
Łagodna	9	17	23	28	31	33
<b>PTP</b>						
Ciężka	246	225	205	186	168	150
Umiarkowana	40	34	28	23	18	13
Łagodna	6	4	4	1	1	0

### 11.3. Chorobowość hemofilii A na świecie

Chorobowość hemofilii na świecie opracowano na podstawie raportów Światowej Federacji Hemofilii (*World Federation of Hemophilia, WFH*). Dane te nie są wykorzystane w obliczeniach w niniejszej analizie i zostały przedstawione jedynie celach poglądowych.

Światowa Federacja Hemofilii przeprowadza corocznie ankietę wśród państw współpracujących (118 państw według stanu ze stycznia 2012 roku) m.in. na temat liczby chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne oraz zaopatrzenia chorych w czynniki. Ograniczeniem tych danych jest fakt, iż nie są one weryfikowane przez WFH. Dane z części państw raportowane są na podstawie prowadzonych rejestrów, jednak WFH zastrzega, że niektóre dane mogą pochodzić tylko z pojedynczych ośrodków.

Współczynniki chorobowości wg WFH (na 100 000 mężczyzn) za okres 1998–2006 dla wybranych państw Unii Europejskiej oraz USA, Kanady i Australii zaprezentowano w kolejnej tabeli (Tabela 40) [91]. W analizowanym okresie (1998–2006) najwyższą chorobowość odnotowano w Wielkiej Brytanii, Irlandii, Holandii i Słowacji (ok. 15–23 chorych na 100 000 mężczyzn), zaś najniższą w USA, Estonii, Łotwie, Litwie (ok. 5–10 chorych na 100 000 mężczyzn). Chorobowość raportowana przez Polskę wynosi 10–11 chorych na 100 000 mężczyzn i utrzymuje się na średnim poziomie w porównaniu do pozostałych analizowanych państw.

Analiza chorobowości w zależności od źródła danych (rejestr, ankietę przeprowadzana przez ośrodki leczenia hemofilii w danym kraju, inne źródła danych) oraz sytuacji ekonomicznej (kraje o niskim, średnim i wysokim produkcie krajowy brutto (PKB), na podstawie klasyfikacji Banku Światowego z 2006 roku) wykazała, iż najwyższą chorobowość odnotowano w państwach o wysokim PKB oraz prowadzących rejestry pacjentów z hemofilią (13–15 na 100 000 mężczyzn). Średnia chorobowość



hemofilii A ze wszystkich państw prowadzących rejestry wyniosła 9 na 100 000 mężczyzn (dane za rok 1998).

Analizując chorobowość hemofilii A na świecie można stwierdzić, iż na przestrzeni ostatniego dziesięciolecia liczba chorych nieznacznie wzrosła. Można podejrzewać, że czynnikami przyczyniającymi się do takiego stanu rzeczy jest zmniejszenie się śmiertelności w grupie pacjentów z hemofilią, a także doskonalenie metod zbierania danych – m.in. tworzenie rejestrów obejmujących chorych zamiast bazowania na ankietach przeprowadzanych wśród ośrodków leczenia hemofilii, które to cechują się mniejszym stopniem wiarygodności niż rejestry.

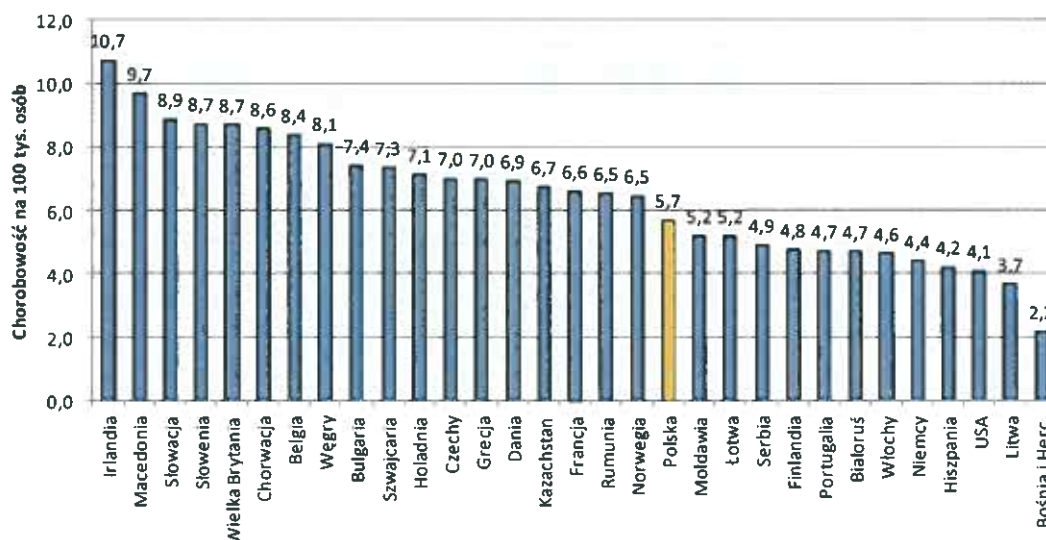
Tabela 40.  
Hemofilia A – współczynniki chorobowości na 100 000 mężczyzn

Państwo <sup>a</sup>	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Australia	10,8	10,6	10,5	10,4	–	–	8,8	12,8	13,5
Belgia	10,5	11,8	12,1	12,4	12,4	12,3	–	–	–
Bulgaria	11,4	12,4	13,1	13,2	–	13,4	13,5	13,5	13,6
Cypr	6,1	11	10,6	11	–	10,8	12,9	–	–
Dania	11,8	11,8	12,5	12,4	–	12,6	12,1	13,1	–
Estonia	–	5,3	5,4	5,7	5,8	5,8	–	–	–
Francja	12,7	12,7	14,8	–	–	–	–	9,8	11
Grecja	10,7	10,8	12,2	12,4	–	12,4	12,8	13	13
Hiszpania	10,9	8,5	8,5	10	–	9,7	7,6	7,6	7,6
Holandia	15,3	16	15,9	17,7	–	17,5	18,6	18	18,5
Irlandia	12,5	16,5	17,5	16,7	–	16,6	17,8	18,9	18,3
Kanada	11,9	13,1	12,6	12,5	12,4	–	14	14,3	14,6
Litwa	5,6	5,8	6,9	6,8	–	6,9	–	8	8,1
Łotwa	4,4	6,1	6,4	6,9	–	7,8	8,2	8,6	9,8
Niemcy	–	13,2	9,6	9,8	–	10	10	10	10
Polska	9,7	10	10,1	10,4	–	10,3	10,6b	11,6	11,2
Portugalia	8,7	8,7	8,7	8,6	–	10,3	9,6	9,6	9,7
Rumunia	–	11,4	11,4	11,5	–	11,8	–	12,1	12,7
Słowacja	17,1	17,2	16,2	16,1	–	16,7	16,7	–	17,2
Szwecja	15,5	16,2	14,9	–	–	14,9	15	–	–
USA	7,6	7,5	7,7	7,8	–	7,6	7,8	7,9	8
Węgry	15,1	15,3	15,6	20,7	20,7	–	18,2	18,2	16,5
Wielka Brytania	19	19,4	17,4	17,6	–	17,2	–	22,6	20,7
Włochy	9	12,3	–	–	–	–	13,8	13,8	9,4

a) zaprezentowano dane państw, dla których dostępne były informacje za co najmniej 5 lat; b) dane z polskiego rejestru chorych na hemofilię

Dane z najnowszego raportu WFH opublikowanego w marcu 2011 roku (WFH Survey 2009 [92]) dla państw europejskich i USA zaprezentowano na poniższym wykresie (Wykres 6). Współczynniki chorobowości przedstawiono w postaci liczby chorych na 100 000 osób (w odróżnieniu od wcześniejszych danych, które wyrażone są jako liczba chorych na 100 000 mężczyzn). Występowanie hemofilii A w państwach, dla których zaprezentowano dane, waha się od 2,2 do 10,7 chorych na 100 000 osób. Chorobowość w Polsce wynosi 5,7 i jest niższa niż średnia chorobowość w Europie, która wynosi 6,1.

Wykres 6.  
Hemofilia A – współczynniki chorobowości na 100 000 osób, WFH Survey 2009



## 11.4. Dawkowanie czynników krzepnięcia

### 11.4.1. Profilaktyka krwawień

Zgodnie z wytycznymi Światowej Federacji Hemofilii [93], dążenie do stosowania profilaktyki powinno być celem wszystkich programów leczenia hemofilii na tyle, na ile pozwala dostępność potrzebnych preparatów. Zasady stosowania profilaktyki pierwotnej, rozpoczynanej przed wystąpieniem krwawienia u pacjenta, zostały opracowane na podstawie obserwacji, że u pacjentów z umiarkowaną hemofilią, z poziomem czynnika krzepnięcia powyżej 1% normy, rzadko zdarzają się samoistne krwawienia. Stosowanie profilaktyki okazuje się być skuteczne nawet wtedy, gdy poziom czynnika krzepnięcia nie utrzymuje się stale powyżej 1%. U pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami powinno się rozważyć zastosowanie krótkoterminowej profilaktyki wtórnej, trwającej 4-8 tygodni, w celu przerwania cyklu krwawień. Profilaktyczne podawanie czynników krzepnięcia jest wskazane przed podejmowaniem czynności obciążonych większym ryzykiem wystąpienia zranienia. Obecnie najpowszechniej stosowanym protokołem dla profilaktyki jest infuzja 25-40 IU/kg koncentratu czynnika

krzepnięcia trzy razy w tygodniu w przypadku osób z hemofilią A. Do tej pory nie został jednak określony optymalny sposób podawania czynników krzepnięcia, w związku z czym w profilaktyce krwawień stosowane są różne protokoły. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi leczenia hemofilii, nie ma różnic pomiędzy protokołami podawania czynników krzepnięcia w ciągłej profilaktyce pierwotnej i wtórnej, natomiast od protokołów krótkoterminowej profilaktyki wtórnej różnią się one wyłącznie czasem trwania. Dawkowanie czynników krzepnięcia w terapeutycznym programie zdrowotnym NFZ określono na 20-40 IU/kg 2-3 razy w tygodniu (profilaktyka pierwotna i wtórna) [3].

W celu określenia faktycznego zużycia czynnika krzepnięcia związanego ze stosowaniem u pacjentów profilaktyki krwawień, posłużono się wynikami odnalezionych badań. W wyniku opisanego w rozdziale 11.1 procesu wyszukiwania danych zidentyfikowano 9 publikacji, w których raportowano dane dotyczące częstości stosowania poszczególnych schematów profilaktyki wśród pacjentów z hemofilią (Ahnstrom 2004 [11], Biss 2008 [12], Blanchette 2004 [13], Blanchette 2008 [14], Fischer 2001 [15], Gringeri 2004 [16], Luu 2008 [17], Walsh 2009 [19], Tagliaferri 2008a [18]). Nie uwzględniono badań, w których dawkowanie FVIII w profilaktyce raportowano w formie median oraz na podstawie których nie było możliwe wyznaczenie średniego tygodniowego zużycia FVIII. Spośród badań, które swoim zakresem objęły te same grupy pacjentów, w obliczeniach uwzględniono te, w których objęto możliwie największą grupę pacjentów. Przeciętne tygodniowe zużycie FVIII w profilaktyce pierwotnej na pacjenta wyznaczono z badań, w których raportowano średnią wielkość pojedynczej dawki oraz liczbę dawek w tygodniu lub średnie zużycie na tydzień, przy czym w pierwszej kolejności uwzględniono dane dotyczące średniego zużycia tygodniowego. Na tej podstawie wyznaczono średnią tygodniową dawkę FVIII podawaną w profilaktyce. Dane otrzymane na podstawie poszczególnych badań przedstawiono w Tabeli 41.

Tabela 41.  
Schemat podawania FVIII w profilaktyce krwawień

Badanie	Średnia dawka czynnika VIII [IU/kg] na podanie	Średnia liczba podań w tygodniu	Średnia dawka tygodniowa w badaniu [IU/kg]
Ahnstrom 2004	27,89	3,11	86,64
Biss 2008	29,26	2,60	75,94
Blanchette 2004	28,00	2,75	76,91
Blanchette 2008	43,51	3,14	113,49
Fischer 2001	33,00	3,00	99,00
Gringieri 2004	34,50	2,86	86,64
Luu 2008	29,10	2,80	81,48
Tagliaferri 2008a	25,50	2,87	73,14
Walsh 2009	34,69	2,80	97,09
<b>Średnia dawka tygodniowa</b>		<b>87,81 j.m/kg</b>	

Na podstawie danych uzyskanych z poszczególnych badań obliczono średnie tygodniowe zużycie czynnika krzepnięcia. W ten sposób otrzymano, że w ramach profilaktyki podaje się FVIII w średniej tygodniowej dawce wynoszącej 87,81 IU/kg. Średnie dawki w poszczególnych badaniach wpisują się w schemat dawkowania czynników krzepnięcia określony w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (20-40 IU/kg dwa do trzech razy w tygodniu w hemofilii A [3]). Ponadto, schematy dawkowania w odnalezionych badaniach, jak i wyznaczona średnia tygodniowa dawka FVIII w profilaktyce są zbliżone z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród polskich lekarzy hematologów [10]. Zgodnie z ankietą przeprowadzoną wśród lekarzy prowadzących terapię hemofilii w Polsce, średnia dawka FVIII w profilaktyce krwawień dla pacjentów z hemofilią mieści się w zakresie od 10 do 50 IU/kg podawana zazwyczaj 2 lub 3 razy w tygodniu.

Wartości odsetka pacjentów z hemofilią, u których stosuje się profilaktykę krwawień, różnią się znacząco pomiędzy państwami, w zależności od obowiązującej praktyki leczenia hemofilii. Nie odnaleziono polskich danych dotyczących odsetka pacjentów z hemofilią, u których stosuje się profilaktykę krwawień czynnikami krzepnięcia. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich lekarzy prowadzących terapię pacjentów z hemofilią wskazują, iż w 2009 roku programie profilaktyki krwawień uczestniczyło 91,4% dzieci z ciężką hemofilią i 20,4% dzieci z umiarkowaną hemofilią. Jako przyczyny nieuczestniczenia w TPZ dzieci z ciężką hemofilią podawano najczęściej trudności z dostępem do naczyń żylnych u dzieci oraz brak zgody opiekunów prawnych na rozpoczęcie leczenia. Rzadziej wskazywanymi przyczynami były brak czynników rekombinowanych lub obecność infekcji. Wdrożenie realizacji świadczenia „leczenie w warunkach domowych” powinno przyczynić się do poprawy dostępności czynników krzepnięcia a także poprawić ogólną znajomość problemu zdrowotnego wśród rodziców dzieci. W związku z prowadzonymi działaniami mającymi na celu poprawę dostępności czynników krzepnięcia w analizie założono, że wszyscy chorzy z ciężką hemofilią kwalifikujący się do programu profilaktyki krwawień będą brali w nim udział. Zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania ankietowego przyjęto, że 20,4% chorych z umiarkowaną hemofilią kwalifikuje się do TPZ (Tabela 42).

Tabela 42.  
Odsetki pacjentów, u których stosowana jest profilaktyka krwawień czynnikami krzepnięcia

Parametr	Odsetek pacjentów z ciężką hemofilią, u których stosowana jest profilaktyka krwawień	Odsetek pacjentów z umiarkowaną hemofilią, u których stosowana jest profilaktyka krwawień
Wartość <sup>a</sup>	100%	20,4%

a) raportowana wartość dotyczy populacji pacjentów do 18 roku życia

U pacjentów po 18. roku życia Narodowy Program Leczenia Hemofilii dopuszcza stosowanie okresowej profilaktyki wtórnej (bez możliwości stosowania ciągłej profilaktyki wtórnej) [3]. W przeprowadzonym badaniu ankietowym pytano lekarzy, ile razy w ciągu roku podejmują u swoich pacjentów leczenie w ramach okresowej profilaktyki wtórnej, oraz ile średnio ona trwa. Wyniki wskazują, iż średnia długość profilaktyki wtórnej w ciężkiej hemofilii A wynosi ok. 13,5 tygodnia, a w umiarkowanej – ok. 3,5 tygodnia. W badaniu ankietowym nie podaje się odsetka dorosłych

pacjentów, u których przeprowadzana jest okresowa profilaktyka wtórna. Ze względu na brak wiarygodnych danych nt. częstości stosowania okresowej profilaktyki wtórnej nie uwzględniono tego aspektu w niniejszej analizie. W NPLH na lata 2012-2018 dopuszczone zostało stosowanie wtórnej profilaktyki krwawień u dorosłych z hemofilią A. Na takich samych zasadach, na jakich obecnie dopuszczone jest to dla dzieci z hemofilią A. Z tego względu w analizie, w przypadku uwzględnienia w obliczeniach populacji dorosłych z hemofilią A, do określenia odsetka pacjentów stosujących profilaktykę krwawień zastosowano wartości wyestymowane w populacji dzieci.

#### 11.4.2. Leczenie doraźne

W odnalezionych badaniach dotyczących zużycia czynników krzepnięcia na epizod krwawienia nie rozróżniano epizodów krwawień ze względu na ich natężenie (tj. łagodne, umiarkowane i ciężkie). Z uwagi na to w analizie również nie dokonano takiego podziału. W obliczeniach uwzględniono publikacje, w których przedstawiono dane, na podstawie których udało się wyznaczyć średnią dawkę FVIII na krwawienie. W dwóch badaniach (Kreuz 2005 [20], Nemes 2008 [22]) raportowano łączną dawkę czynnika krzepnięcia podawaną na jedno krwawienie. W dwóch innych pracach (Musso 2008 [21], Seremetis [23]) udało się wyznaczyć średnią jednorazową dawkę oraz średnią liczbę podań czynnika krzepnięcia w leczeniu doraźnym. W publikacji Zdziarska 2011 [24] autorka podaje łączną dawkę czynnika krzepnięcia na pacjenta podawaną w leczeniu doraźnym. Przyjęcie odpowiednich założeń pozwoliło na wyznaczenie średniej dawki czynnika krzepnięcia wyrażonej w IU/kg.

W badaniu Kreuz 2005 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate®FS w grupie 61 pacjentów z ciężką hemofilią typu A leczonych w Europie bądź w USA. Średnia dawka czynnika krzepnięcia stosowana w leczeniu krwawień w badaniu wyniosła 46,9 IU/kg dla 30 pacjentów leczonych w USA oraz 56,7 IU/kg dla 31 pacjentów leczonych w Europie. Na tej podstawie wyznaczono średnią dawkę dla całej grupy pacjentów (ważoną liczbą pacjentów leczonych w Europie lub w USA wynoszącą 51,88 IU/kg).

Badanie Nemes 2008 objęło swoim zasięgiem 6 państw Europy Środkowej (Austria, Bułgaria, Czechy, Niemcy, Polska, Węgry). W trakcie badania epizody krwawień wystąpiły u 47 pacjentów spośród 56 włączonych do badania. Średnia dawka wyniosła 29,6 IU/kg na pojedyncze krwawienie.

W badaniu Musso 2008, do którego włączono 212 pacjentów z hemofilią, wyróżniono dwa rodzaje krwawień: pourazowe oraz spontaniczne. Średnia jednorazowa dawka czynnika krzepnięcia podawana pacjentom wyniosła odpowiednio 33,9 IU/kg w przypadku wystąpienia krwawienia pourazowego oraz 33,3 IU/kg podczas krwawienia spontanicznego. Krwawienia pourazowe związane były z 3334 podaniami, zaś krwawienia spontaniczne z 4048 podaniami FVIII, co oznacza, że w trakcie badania pacjentom podano łącznie 7382 dawek FVIII po wystąpieniu krwawień. W trakcie badania zanotowano łącznie 4283 epizodów krwawień. Na tej podstawie obliczono, iż w trakcie jednego epizodu krwawienia podawano średnio 1,7 infuzji na epizod krwawienia. Z kolei wykorzystując dane dotyczące średniej dawki oraz liczby podań obliczono średnią ważoną liczbą podań dawkę FVIII



na krwawienie bez rozróżnienia na rodzaj krwawienia. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń otrzymano, iż odpowiedni preparat czynnika krzepnięcia podawany jest w dawce wynoszącej 57,86 IU/kg.

Do badania Seremetis 1999 włączono 58 uprzednio leczonych pacjentów z hemofilią typu A. W trakcie badania zarejestrowano wystąpienie 7107 epizodów krwawień, podczas których pacjentom podano łącznie 9574 dawki FVIII. Średnia pojedyncza dawka czynnika podawana pacjentom w leczeniu doraźnym wyniosła 26,6 IU/kg. Ponadto wyznaczono, że jedno krwawienie było związane z podaniem średnio 1,35 dawki FVIII. Po uwzględnieniu średniej wielkości pojedynczej dawki otrzymano, iż łączna dawka na krwawienie wynosi 35,83 IU/kg.

W badaniu Zdziarska 2011 [24] przeprowadzonym w populacji polskiej podano całkowite zużycie FVIII w przypadku wystąpienia krwawienia u pacjentów z hemofilią bez wytworzonego inhibitora. W publikacji Zdziarska 2011 nie podano danych dotyczących średniej masy ciała pacjentów. Przedstawiono natomiast charakterystykę pacjentów ze względu na przynależność do danej grupy wiekowej, co przy przyjętym w analizie założeniu, że średnia masa ciała pacjentów z hemofilią równa jest średniej masie ciała pacjentów w populacji ogólnej, pozwoliło na wyznaczenie średniego zużycia czynnika krzepnięcia wyrażonego w j.m/kg. Analiza zależności między wiekiem a masą ciała pozwala stwierdzić istnienie liniowej zależności między wiekiem a masą ciała do 19. roku życia. Na podstawie danych z Tabela 6 wyznaczono metodą regresji liniowej ową zależność. Jako wartości zmiennych objaśniających przyjęto środki poszczególnych przedziałów wiekowych. W obliczeniach wykorzystano także dane dla populacji powyżej 19 roku życia. Wartości wyznaczonych współczynników regresji znajdują się w poniższej tabeli (Tabela 43).

Tabela 43.  
Współczynniki regresji liniowej wyznaczającej zależność między wiekiem a masą ciała pacjentów

	Współczynnik kierunkowy	Wyraz wolny
Współczynniki regresji	3,87	4,01

W Tabeli 44 znajduje się charakterystyka populacji ze względu na wiek włączonej do badania Zdziarska 2011 oraz wyznaczona średnia masa ciała pacjentów. Średnią masę ciała pacjentów w danej grupie wiekowej obliczono korzystając z wyznaczonych współczynników regresji. W obliczeniach przyjęto, iż średni wiek pacjentów w danej grupie wiekowej jest równy środkowej wartości przedziału wiekowego.

Tabela 44.  
Charakterystyka pacjentów w badaniu Zdziarska 2011 ze względu na wiek oraz wyznaczona średnia masa ciała

Wiek [lata]	Odsetek pacjentów w grupie wiekowej	Wyznaczona średnia masa ciała w grupie wiekowej [kg]
0-6	12,40%	15,63
7-12	12,80%	40,80

Wiek [lata]	Odsetek pacjentów w grupie wiekowej	Wyznaczona średnia masa ciała w grupie wiekowej [kg]
13-18	14,20%	64,03
19 i więcej	60,60%	81,89
<b>Wartość średnia</b>	x	65,89

Na podstawie powyższych danych wyznaczono średnią masę ciała pacjentów (ważoną odsetkami pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych) z hemofilią w publikacji Zdziarska 2011 wynoszącą 65,89 kg. Po uwzględnieniu średniej dawki (1785,5 IU/kg) otrzymano, że całkowite zużycie FVIII na epizod krwawienia w Polsce wynosi 27,1 IU/kg.

Szczegółowe dane oraz wyznaczone na tej podstawie średnie zużycie FVIII w leczeniu doraźnym w poszczególnych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
Zużycie czynnika krzepnięcia w ramach leczenia krwawień w badaniach klinicznych

Badanie	Dawka jednorazowa (IU/kg)	Liczba infuzji na krwawienie	Zużycie na krwawienie (IU/kg)
Kreuz 2005	x	X	51,88
Nemes 2008	x	X	29,60
Musso 2008	33,57	1,7	57,86
Seremetis 1999	26,6	1,35	35,83
Zdziarska 2011	x	1,1	27,10

Wyznaczone średnie dawki czynnika krzepnięcia w ramach leczenia krwawień nie są zbieżne. W związku z tym przeanalizowano szczegółowo poszczególne badania pod kątem różnic metodycznych oraz badanych populacji. Nie udało się odnaleźć przyczyn zaistniałych rozbieżności w zakresie wyznaczonych dawek. Wobec tego średnie zużycie czynnika krzepnięcia obliczono jako średnie zużycie ze wszystkich 5 badań. Otrzymane wartości przedstawiono poniżej.

**Tabela 46.**  
Zużycie czynnika krzepnięcia w ramach leczenia krwawień – wartość wykorzystana w analizie

Parametr	FVIII [IU/kg]
Średnie zużycie na krwawienie	40,46

Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego Sequence wskazują na zbliżoną dawkę czynnika krzepnięcia stosowaną w leczeniu doraźnym. Pojawiające się rozbieżności w zakresie liczby podań czynnika na zdarzenie mogą być spowodowane tym, iż część pacjentów lekarzy otrzymuje jednocześnie leczenie profilaktyczne i nie jest do końca jasny sposób interpretacji pytania przez lekarzy.



### 11.4.3. Profilaktyka okołozabiegowa

W celu uzyskania zużycia FVIII związanego z przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego u pacjenta z hemofilią, w ramach niniejszej analizy oparto się na danych uzyskanych na podstawie badań włączonych do odnalezionego przeglądu systematycznego Hermans 2009 [25], oraz innych badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach opisanego przeszukania bądź przeglądu systematycznego (Goldman 2010 [26], Klukowska 2011 [27], Miesbach 2010 [28], Mulcahy 2005 [29], Tang 2009 [30], Tagariello 1999 [31]). Przegląd Hermans 2009 został przeprowadzony pod kątem zabiegów chirurgicznych wykonywanych u pacjentów z hemofilią. Przebadano obecną praktykę postępowania w 26 centrach leczenia hemofilii z 15 europejskich krajów. Do przeglądu Hermans 2009 zostało włączonych 110 publikacji opublikowanych w latach 1965-2007. Określenie zużycia koncentratów czynnika krzepnięcia związanego z przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego nie było jednym z celów przeglądu. Jednakowoż opis włączonych do badania Hermans 2009 publikacji wskazywał na obecność takich danych w badaniach źródłowych. W związku z tym dokonano analizy pełnych tekstów badań włączonych do przeglądu Hermans 2009 opublikowanych po 1990 roku. Ostatecznie w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki 4 badań z przeglądu Hermans 2009 (Lofqvist 1996 [94], Scharrer 2000 [95], White 1997 [39], Wolf 2004 [96]), w których wyszczególniono zużycie preparatu czynnika krzepnięcia na poszczególne rodzaje zabiegów oraz wyniki 6 innych badań obserwacyjnych odnalezionych poza wymienionym przeglądem (Goldman 2010, Klukowska 2011, Miesbach 2010, Mulcahy 2005, Tang 2009, Tagariello 1999). Szczegółowe zestawienie wyników wymienionych badań zamieszczono w Tabeli 47 i Tabeli 48.

Na potrzeby niniejszej analizy zabiegi opisane w uwzględnionych publikacjach zostały podzielone na duże i małe. Następnie wyznaczono średnie zużycie czynnika krzepnięcia z uwzględnieniem dokonanego podziału. W ten sposób uzyskano, że średnio wykonanie dużego zabiegu chirurgicznego wymaga podania 1131 IU/kg czynnika krzepnięcia. Przeprowadzenie małego zabiegu wiąże się z podaniem czynnika krzepnięcia w ilości 313 IU/kg.

Tabela 47.  
Zużycie czynnika krzepnięcia na duży zabieg chirurgiczny

Badanie	Rodzaj/przyczyna zabiegu	Zużycie czynników [IU/kg]
Lofqvist 1996 [94]	Synowektomia kolana	14 zabiegów, średnie zużycie 1 143, zakres: 400-2 300
	Endoproteza kolana	6 zabiegów, średnie zużycie 1 100 IU/kg, zakres: 700-6 300
	Endoproteza biodra	12 zabiegów, średnie zużycie 1 750, zakres: 400-1 800
Scharrer 2000 [95]	Synowektomia stawu	759
	Mobilizacja kolana	1 868
	Usunięcie guza mózgu	2 425
	Usunięcie przepukliny	2 zabiegi: 950 i 1309
	Resekcja pęcherza	2 794

Badanie	Rodzaj/przyczyna zabiegu	Zużycie czynników [IU/kg]
	Endoproteza kolana	2 349
	Endoproteza kolana	1 714
	Złamanie kości udowej	1 797
	Artroskopia kostki i wydłużenie ścięgna Achillesa	1 305
White 1997 [39]	Sympatektomia	2 zabiegi: 640 i 1 513
	Operacja kostki	357
	Synowektomia ramienia	388
	Osteotomia i wydłużenie ścięgna Achillesa	1 568
	Dekompresja nerwu i resekcja łokcia	545
	Endoproteza kolana	2 913
	Transplantacja	343
Wolf 2004 [96]	Usunięcie tłuszczaka szyjnego	325
	Artroplastyka stawu biodrowego i kolanowego	802
	Alloplastyka stawu biodrowego	1136
	Artroplastyka kolan	667
	Artroplastyka kolan i bioder	1247
Tang 2009 [30]	Wszczepienie zastawki aortalnej	772
	Resekcja komory i rekonstrukcja zastawki mitralnej	752
	Pomostowanie aortalno-wieńcowe	2 zabiegi: 707; 714
	Wszczepienie zastawki aortalnej i pomostowanie aortalno-wieńcowe	1260
	Wymiana zastawki aortalnej i pomostowanie aortalno-wieńcowe	750
Tagariello 1999 [31]	Alloplastyka stawu kolanowego	922; 1014; 708; 800; 828
	Synowektomia	318; 279; 264
	Alloplastyka stawu biodrowego	733
	Przepuklina pachwinowa	531
Miesbach 2010 [28]	Artroskopia stawu kolanowego	506
	Osteotomia nogi	1257
Mulcahy 2005 [29]	Przepuklina pachwinowa	1159
	Wycięcie wyrostka robaczkowego	669
Klukowska 2011 [27]	Cholecystektomia	124
	Duży zabieg chirurgiczny	3 zabiegi, średnie zużycie 563
Goldman 2010 [26]	Przepuklina pachwinowa	617
	Wycięcie wyrostka robaczkowego	455
	Cholecystektomia	776

Badanie	Rodzaj/przyczyna zabiegu	Zużycie czynników [IU/kg]
Średnia	Duży zabieg chirurgiczny	1131 IU/kg

Tabela 48.  
Zużycie czynnika krzepnięcia na mały zabieg chirurgiczny

Badanie	Rodzaj/przyczyna zabiegu	Zużycie całkowite [IU/kg]
Scharrer 2000 [95]	Dentystyczny	5 zabiegów, średnie zużycie 400; zakres: 23-736
	Tonsylektomia migdałków	684
	Wycięcie tłuszczaka powieki	388
	Obrzezanie	642
	Cystoskopia i biopsja pęcherza	574
	Biopsja wątroby	74
	Punkcja lędźwiowa	36
	Zablokowanie zwoju gwiaździstego	427
	Przykurcz palca	232
	White 1997 [39]	Ablacja laserowa
Zabieg na dużym palcu u nogi		120
Ekstrakcja zęba		266
Endoskopia		517
Tympanocenteza		84
Wycięcie kłykcin		2 zabiegi: 147 i 128
Rektoskopia		138
Lewatywa		45
Panendoskopia		168
Wolf 2004 [96]		Dentystyczny
	Kamica nerkowa	288
Tagariello 1999 [31]	Załupek	438
	Zapalenie idiopatyczne	542
Miesbach 2010 [28]	Zabieg szczeliny odbytu	340
Mulcahy 2005 [29]	Wycięcie dysku międzykręgowego w odcinku lędźwiowym	398
	Jałowa martwica stawu biodrowego	473
	Usunięcie portu	175
	Otwarta litotomia nadłonowa	567
	Wgłobienie	349
Klukowska 2011 [27]	Mały zabieg chirurgiczny	11 zabiegów, średnie zużycie 323
Goldman 2010 [26]	Hemoroidektomia	473

Badanie	Rodzaj/przyczyna zabiegu	Zużycie całkowite [IU/kg]
Średnia	Mały zabieg chirurgiczny	313 IU/kg

W żadnym z analizowanych badań nie wyszczególniono zabiegów związanych z dostępem naczyniowym. Jedynie w badaniu Mulcahy 2005 jeden z pacjentów został poddany zabiegowi związanemu z usunięciem portu. Z uwagi na to zużycie FVIII podczas zabiegów związanych z dostępem naczyniowym wyznaczono w oparciu o schemat dawkowania leków w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [3]. Zalecenia dawkowania zawarte w powyższym programie przedstawiono w Tabeli 49.

Tabela 49.  
Schemat dawkowania FVIII w ramach zabiegu związanego z dostępem naczyniowym

Doba od zabiegu	Dawka [IU/kg]			Liczba dawek	Zużycie [IU/kg]		
	Minimalna	Maksymalna	Średnia		Minimalna	Maksymalna	Średnia
1	40	70	55	3	120	210	165
2-5	30	50	40	8	240	400	320
6	30	50	40	1	30	50	40
10	30	50	40	1	30	50	40
Zużycie całkowite					420	710	565

Na podstawie powyższych zaleceń dawkowania wyznaczono minimalne, maksymalne i średnie zużycie czynnika krzepnięcia na zabieg związany z dostępem naczyniowym. Uzyskano w ten sposób, że przeprowadzenie tego typu zabiegu wymaga średnio podania FVIII w ilości 565 IU/kg.

Ostateczne wartości dotyczące zużycia FVIII związanego z przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie, zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 50).

Tabela 50.  
Zużycie czynnika krzepnięcia związane z przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego

Wskazanie	Średnia dawka FVIII	
Profilaktyka okołozabiegowa, czynniki osoczo pochodne i rekombinowane	Zabiegi małe	313 IU/kg
	Zabiegi duże	1131 IU/kg
	Zabiegi związane z dostępem naczyniowym	565 IU/kg

#### 11.4.4. Indukcja tolerancji immunologicznej

Indukcja tolerancji immunologicznej jest terapią ukierunkowaną na wyeliminowanie inhibitora, tak aby możliwe było leczenie koncentratami czynników krzepnięcia. Taki efekt można uzyskać podając przez długi okres czasu wysokie dawki czynnika krzepnięcia odpowiedzialnego za wytworzenie przeciwciał. [97]

Odnaleziono cztery publikacje (DiMichele 2009 [32], Mariani 2001 [33], Lenk 2000 [34], Leissing 2011 [35]), w których raportowano dane zgromadzone w ramach międzynarodowych rejestrów, dotyczące terapii u pacjentów z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora, u których stosowana jest indukcja tolerancji immunologicznej. Uznano, że do oszacowania wielkości zużycia FVIII w trakcie ITI, dane z rejestrów są najbardziej odpowiednie z uwagi na to, iż odzwierciedlają one realną praktykę podawania FVIII w trakcie ITI. Wykorzystanie tego typu informacji pozwoli na uzyskanie rzeczywistego zużycia preparatu. Należy bowiem przypuszczać, na co wskazują dane z rejestrów, że nie u wszystkich pacjentów protokoły dawkowania są ściśle przestrzegane.

W celu wyznaczenia średniej dawki czynnika VIII stosowanej w ramach ITI, posłużono się danymi z badania Mariani 2001. Było to jedyne spośród odnalezionych badań, w których raportowano częstość stosowania poszczególnych dawek czynnika VIII. Poniżej przedstawiono uwzględnione wyniki wraz z wartością przyjętą w analizie.

**Tabela 51.**  
Dawkowanie w ramach ITI u pacjentów z hemofilią A i inhibitorem (na podstawie: Mariani 2001 [33])

Dawka (IU/kg/dobę)	Odsetek pacjentów stosujących daną dawkę
< 50 <sup>a</sup>	25%
50 - 99	23%
100 - 199	20%
>= 200 <sup>b</sup>	32%
149,26	Średnia

<sup>a</sup> w obliczeniach przyjęto zakres 0-49

<sup>b</sup> w obliczeniach przyjęto zakres 200-400

Efektywność ITI oraz średni czas do uzyskania immunotolerancji raportowano we wszystkich 4 uwzględnionych badaniach (za wyjątkiem pracy Leissing 2011, w którym podano wyłącznie dane dotyczące efektywności ITI). Poniżej zestawiono dane dotyczące wyżej wymienionych parametrów wraz z wartościami średnimi uwzględnionymi w analizie.

**Tabela 52.**  
Skuteczność i czas trwania ITI w razie powodzenia<sup>a</sup>

Źródło	Skuteczność	Czas trwania [miesiące]
Mariani 2001	140/227	ok. 15
DiMichele 2009	115/164	16,8 <sup>b</sup>

Źródło	Skuteczność	Czas trwania [miesiące]
Lenk 2000	99/126	15
Leissinger 2011	91/94	bd
<b>Wartość uwzględniona w analizie</b>	<b>72,8%</b>	<b>15</b>

\* w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których ukończono terapię ITI w razie jej powodzenia lub braku osiągnięcia immunotolerancji  
 \* w publikacji raportowano średni czas do uzyskania immunotolerancji w trzech miejscach, w jednym podana wartość to 16,3, zaś w dwóch 16,8. W analizie przyjęto wyższą z raportowanych wartości

Zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia hemofilii A powikłanej inhibitorem, jeżeli w ciągu 33 miesięcy od rozpoczęcia ITI pacjent nie osiągnie stanu pełnej bądź częściowej immunotolerancji, ITI uznaje się za nieskuteczną i należy zakończyć podawanie FVIII [84]. Z uwagi na te zalecenia w analizie przyjęto, że u pacjentów nie odpowiadających na leczenie w ramach indukcji tolerancji immunologicznej terapia wysokimi dawkami czynnika krzepnięcia jest kontynuowana przez okres 33 miesięcy.

Tabela 53.  
Średni czas trwania ITI przy braku osiągnięcia tolerancji immunologicznej

Badanie	Populacja	Czas trwania ITI przy braku osiągnięcia immunotolerancji (miesiące)
Polskie wytyczne leczenia hemofilii powikłanej inhibitorem [84]	Hemofilia A powikłana inhibitorem	33

Poniżej podsumowano dane dotyczące indukcji tolerancji immunologicznej zastosowane w analizie BIA.

Tabela 54.  
Indukcja tolerancji immunologicznej – parametry przyjęte w analizie

Parametr	Hemofilia A
Dawka [IU/kg/dzień]	149,26
Odsetek pacjentów, u których ITI zakończyło się sukcesem	72,8%
Średni czas do uzyskania tolerancji immunologicznej [miesiące]	15
Czas trwania ITI przy braku osiągnięcia immunotolerancji [miesiące]	33

## 11.5. Parametry dotyczące przebiegu choroby

### 11.5.1. Częstość krwawień

W wyniku opisanego w rozdziale 11.1 procesu wyszukiwania danych zidentyfikowano 38 publikacji, w których odnaleziono dane dotyczące częstości występowania krwawień u pacjentów z hemofilią. W badaniach raportowano średnią liczbę krwawień występujących u pacjenta w ciągu roku. W zależności od badania parametr ten dotyczył krwawień ogółem, bądź też krwawień do stawów. Do

celów analizy zebrano dane dotyczące całkowitej liczby krwawień. Zestawienie danych otrzymanych z badań umieszczono w Tabeli 55.

Tabela 55.  
Średnia roczna liczba krwawień na pacjenta hemofilią A

Badanie	Populacja	Średnia liczba krwawień w profilaktyce na rok	Średnia liczba krwawień w leczeniu doraźnym na rok	Średnia liczba krwawień na rok (leczenie doraźne + profilaktyka)
Aznar 2000 [98]	Ciężka hemofilia	-	-	15,1
Aznar 2009 [55]	Hemofilia A	Łagodna	-	0,6
		Umiarkowana	-	3,2
		Ciężka	-	5,4
Feldman 2006 [99]	Ciężka hemofilia A	2,47	-	-
Kern 2004 [100]	Ciężka hemofilia A przed wystąpieniem trzech krwawień do tego samego stawu w ciągu trzech kolejnych miesięcy	-	13	-
	Ciężka hemofilia po wystąpieniu trzech krwawień do tego samego stawu w ciągu trzech kolejnych miesięcy	-	24	-
Lusher 2003 [101]	Ciężka hemofilia A	10	23	-
Molho 2000 [102]	Ciężka hemofilia A lub B	-	-	16,3
Perrin 1996 [103]	Hemofilia A lub B	-	-	18
Petrini 2009 [104]	Ciężka lub umiarkowana hemofilia A	4	10,93	-
Schramm 2002 [105]	Ciężka lub umiarkowana hemofilia A lub B	6,8	15,4	-
Seremetis 1999 [23]	Ciężka lub umiarkowana hemofilia A	-	-	26
Szucs 1998 [106]	Hemofilia	3,1	8,8	-
Tagliaferri 2008a [18]	Hemofilia A	Łagodna	-	0,17
		Umiarkowana	-	3,17
		Ciężka	-	5,24
Tagliaferri 2008b [107]	Ciężka hemofilia A lub B. Do badania włączono pacjentów, u których ze względu na częstość krwawień włączono profilaktykę.	4,2	35,8	-
Venkateswaran 1998 [108]	Łagodna hemofilia A lub B.	-	-	3,45 <sup>b</sup>
Mercan 2010 [109]	Dzieci z ciężką hemofilią A lub B, niepowikłaną inhibitorem.	-	-	24,6



Badanie	Populacja	Średnia liczba krwawień w profilaktyce na rok	Średnia liczba krwawień w leczeniu doraźnym na rok	Średnia liczba krwawień na rok (leczenie doraźne + profilaktyka)
Noone 2011 [110]	Francja	-	-	20,1
	Irlandia	-	-	16,5
	Szwecja	-	-	3,2
	UK	-	-	17,5
	Razem	3,2	26,5	12,69
Santagostino 2010 [111]	Dorośli pacjenci z ciężką hemofilią A i B, niepowikłaną inhibitorem	-	-	11,0 <sup>a</sup>
von Mackensen 2010 [112]	Hemofilia A lub B	-	-	6,4
Zdziarska 2011 [24]	Hemofilia A lub B	-	-	4,46
Oldenburg 2010 [113]	Hemofilia A	2,6 <sup>a</sup>	5,8 <sup>a</sup>	-
Manco-Johnson 2007 [114]	Ciężka hemofilia A	6,2	6,8	-
Gringeri 2011 [115]	Hemofilia A	6,24	12,96	-
Nagel 2011 [116]	Umiarkowana hemofilia A	-	-	4,60
	Ciężka hemofilia A	-	-	16,90
Gringeri 2004 [16]	Hemofilia A lub B	4,8	13,2	-
Czepa 2011 [117]	Ciężka lub umiarkowana hemofilia A lub B	-	-	6,4
Fischer 2011 [118]	Ciężka hemofilia A	Dzieci 1-6 lat	3,1 <sup>a</sup>	-
		Dzieci 10-17 lat	3,3 <sup>a</sup>	-
		Dorośli	2,1 <sup>a</sup>	-
Collins 2010 [119]	Ciężka hemofilia A. Do badania włączono pacjentów ze średnio dwoma krwawieniami na miesiąc	-	20,5 <sup>d</sup>	-
Brackmann 1993 [120]	Ciężka lub umiarkowana hemofilia A	13,75	-	-
Bray 1994 [121]	Ciężka lub umiarkowana hemofilia A	-	-	6,47
Abshire 2000 [37]	Ciężka hemofilia A	8,32 <sup>e</sup>	33,8 <sup>e</sup>	-

Badanie	Populacja	Średnia liczba krwawień w profilaktyce na rok	Średnia liczba krwawień w leczeniu doraźnym na rok	Średnia liczba krwawień na rok (leczenie doraźne + profilaktyka)
Kreuz 2005 [20]	Ciężka hemofilia A	-	-	8,44
Musso 2008 [21]	Ciężka hemofilia A	4,8	13,9	10,4
Tagliaferri 2010 [122]	Ciężka hemofilia A	populacja 12-25 lat	1,7 <sup>a</sup>	17,5 <sup>a</sup>
		populacja 26-55 lat	2,5 <sup>b</sup>	10,7 <sup>b</sup>
Blanchette 2008 [14]	Dzieci z ciężką hemofilią A	4,0 (profilaktyka standardowa) <sup>a</sup>	24,4 <sup>a</sup>	-
		4,4 (profilaktyka zmodyfikowana) <sup>a</sup>		
Gruppo 2006 [123]	Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia A	6,0 (profilaktyka standardowa)	18,5	-
		4,8 (profilaktyka zmodyfikowana)		
Tarantino 2004 [124]	Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia A	6,3	-	-
Valentino 2011 [125]	Hemofilia A	1,00 <sup>c</sup>	43,98 <sup>a</sup>	-
Luu 2008 [17]	Hemofilia A	2,4 <sup>a</sup>	14,13	-

a) mediana, b) nie podano okresu obserwacji; c) na podstawie danych tygodniowych, okres profilaktyki w badaniu trwał 4 tygodnie, d) mediana w półrocznym okresie obserwacji

Stwierdzono dużą rozbieżność pomiędzy wynikami poszczególnych badań. Z uwagi na to oraz na brak jednorodności co do rodzaju krwawień opisywanych w publikacjach, zrezygnowano z obliczania wartości średniej ze wszystkich badań. W celu uzyskania średniorocznej liczby krwawień zdecydowano się skorzystać z publikacji Tagliaferri 2008a [18] oraz Windyga 2005 [36] (pomimo faktu, że w badaniu Windyga 2005 uwzględniono 11 pacjentów z hemofilią B). Dodatkowo przeanalizowano pod kątem przydatności publikację Zdziarska 2011 [24], jako iż objęło ono znaczną grupę pacjentów polskich.

W badaniu Tagliaferri 2008a szczegółowo opisano dane na temat leczenia pacjentów z hemofilią zgromadzone w ramach prowadzonego od 2003 roku rejestru pacjentów cierpiących na dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi pochodzących z regionu północnych Włoch. Z uwagi na charakter publikacji zawarte w niej dane uznano za najbardziej wiarygodne. Ponadto do badania włączono relatywnie dużą grupę pacjentów (249 z hemofilią typu A) bez ograniczeń co do typu hemofilii i stopnia zaawansowania choroby. Dane dotyczące krwawień z badania Tagliaferri 2008a przedstawiono w Tabeli 56.

Tabela 56.  
Roczna liczba krwawień u pacjentów z hemofilią – Tagliaferri 2008a

Ciężkość hemofilii	Leczenie doraźne		Profilaktyka	
	Odsetek pacjentów z krwawieniami	Liczba krwawień na rok <sup>a</sup>	Odsetek pacjentów z krwawieniami	Liczba krwawień na rok <sup>a</sup>
Lagodna	10%	1,2	0%	0
Umiarkowana	53%	6,6	33%	3
Ciężka	62%	9,5	41%	4,2

a) roczna liczba krwawień u pacjentów, u których występują krwawienia

Jedynymi odnalezionymi badaniami przeprowadzonymi w Polsce dotyczącymi częstości krwawień u pacjentów z hemofilią są badania Windyga 2005 [36] oraz Zdziarska 2011 [24].

Badaniem Windyga 2005 objęto 92 dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A lub B leczonych doraźnie. Odnotowano, że w ciągu roku u pacjenta występuje średnio 38,4 krwawień do stawów. Jest to wartość znacznie wyższa w porównaniu do wyników pozostałych badań. W publikacji Windyga 2005 większą liczbę krwawień dostawowych u chorych na hemofilię w Polsce tłumaczono niedostateczną terapią substytucyjną stosowaną w ubiegłych latach, szczególnie w zakresie profilaktyki krwawień czynnikami krzepnięcia. W konsekwencji niedostatecznego wcześniejszego leczenia dorośli pacjenci z hemofilią w Polsce, obecnie leczeni doraźnie, doznają corocznie zwiększonej liczby krwawień w porównaniu z pacjentami z hemofilią z innych krajów Europy.

Badanie Zdziarska 2011 objęło znaczną grupę pacjentów należących do rejestru HemoRec będącego internetową bazą danych pacjentów z hemofilią A lub B oraz z innymi chorobami związanymi z niedoborem czynników krzepnięcia krwi zarejestrowanymi w jednym z 15 ośrodków leczenia w Polsce. Od maja 2006 r. do sierpnia 2009 r. zarejestrowano 4670 przypadków krwawień u 314 pacjentów z hemofilią, co daje średnią częstotliwość 4,46 krwawień na pacjenta w ciągu roku, z czego 77% to krwawienia do stawów. Stosunkowo niska liczba krwawień może wynikać ze sposobu raportowania zdarzeń w rejestrze HemoRec, które to były zbierane w sposób retrospektywny, nie zaś bezpośrednio po wystąpieniu zdarzenia. Dodatkowo należy uwzględnić fakt, iż wśród pacjentów, o których dane zebrano w HemoRec, znaleźli się zarówno pacjenci z ciężką, umiarkowaną jak i łagodną postacią hemofilii.

Dane dotyczące krwawień z badania Tagliaferri 2008a uzupełniono o informacje uzyskane na podstawie wyników badania Windyga 2005, zgodnie z którymi pacjenci leczeni doraźnie z ciężką hemofilią w Polsce, doznają corocznie zwiększonej liczby krwawień w porównaniu z chorymi na hemofilię z innych krajów Europy (38,4 krwawień dostawowych). Zbliżone do rezultatów badania Windyga 2005 wyniki, dotyczące średniej rocznej liczby krwawień opisano w publikacji Tagliaferri 2008b [107] (35,8 krwawień). Do badania Tagliaferri 2008b włączono pacjentów leczonych doraźnie z podwyższoną częstością krwawień, którzy wymagali zastosowania wtórnej profilaktyki krwawień. Można przypuszczać, że również do badania Windyga 2005 zostali włączeni pacjenci, u których występują krwawienia (czyli najprawdopodobniej do badania Windyga 2005 nie włączono

pacjentów bez krwawień). Takie przypuszczenia potwierdzają wyniki badania ankietowego Sequence [10]. Zgodnie z wynikami tego badania, na pacjentów z krwawieniami przypada około 38,6 epizodów krwawień rocznie na pacjenta z ciężką hemofilią, co jest zbieżne z wynikami badania Windyga 2005. Według NPLH chorzy z ciężką postacią hemofilii doznają około 40 krwawień dostawowych rocznie.

W analizie BIA, zgodnie z wynikami publikacji Windyga 2005, dla pacjentów stosujących leczenie doraźne przyjęto roczną liczbę krwawień na poziomie 38,4 u pacjentów, u których występują krwawienia. Pomimo faktu, że w badaniu Windyga 2005 raportowano jedynie liczbę krwawień dostawowych, w analizie BIA przyjęto, że jest to całkowita liczba krwawień występująca u pacjentów leczonych doraźnie w Polsce. W badaniu Zdziarska 2011 odnotowano, iż 77% wszystkich krwawień to krwawienia do stawów. Należy mieć na uwadze, iż wartość ta dotyczy całej populacji pacjentów z hemofilią. Nie można zatem jednoznacznie stwierdzić czy odsetek krwawień dostawowych w grupie osób z ciężką hemofilią jest niższy, bądź wyższy, niż raportowany średni odsetek w publikacji Zdziarska 2011. Wobec tego zrezygnowano z jego uwzględnienia w prowadzonych obliczeniach.

Wartości odsetków pacjentów, u których występują krwawienia, zaczerpnięte z badania Tagliaferri 2008a, porównano z wartościami tychże odsetków raportowanymi w badaniu Sequence. Wartość odsetka pacjentów z ciężką hemofilią leczonych doraźnie, u których występują krwawienia wynosi, na podstawie wyników badania ankietowego, 70,6% i jest wyższa od uzyskanej z badania Tagliaferri 2008a. W analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto wartość wyższą (raportowaną w badaniu Sequence).

Przyjęte w analizie parametry dotyczące częstości występowania krwawień u pacjentów z hemofilią A wraz z odsetkami pacjentów, u których występują krwawienia, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.  
Roczna liczba krwawień u pacjentów z hemofilią A – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Typ hemofilii	Leczenie doraźne		Profilaktyka	
		Odsetek pacjentów z krwawieniami	Liczba krwawień na rok <sup>a</sup>	Odsetek pacjentów z krwawieniami	Liczba krwawień na rok <sup>a</sup>
Analiza podstawowa	Łagodna	10%	1,2	0%	0
	Umiarkowana	53%	6,6	33%	3
	Ciężka	71%	38,4	41%	4,2
Analiza wrażliwości	Łagodna	10%	1,2	0%	0
	Umiarkowana	53%	6,6	33%	3
	Ciężka	62%	9,5	41%	4,2

a) roczna liczba krwawień u pacjentów, u których występują krwawienia

### 11.5.2. Liczba zabiegów

Zużycie czynników krzepnięcia w ramach profilaktyki okołoperacyjnej w bezpośredni sposób uzależnione jest od rocznej liczby zabiegów przypadającej na pacjenta. Dane odnośnie wartości tego parametru uzyskano z sześciu badań (Abshire 2000 [37], Aznar 2009 [55], Gringeri 2006 [38], Musso 2008 [21], Tagliaferri 2008a [18], White 1997 [39]). Nie uwzględniono danych z badań, które charakteryzowały się niewielką liczbą włączonych pacjentów oraz na podstawie których nie udało się wyznaczyć szukanych wartości.

Badaniem Abshire 2000 objętych zostało 71 pacjentów z ciężką hemofilią typu A, którzy łącznie byli obserwowani przez 43 464 pacjento-dni. Łącznie 22 zabiegom chirurgicznym zostało poddanych 15 pacjentów. Uwzględniając łączną liczbę przeprowadzonych operacji, łączny czas obserwacji w badaniu oraz całkowitą liczbę pacjentów otrzymano, że w ciągu roku pacjent z ciężką hemofilia typu A poddawany jest przeciętnie 0,18 zabiegom.

W publikacji Aznar 2009 opisano wyniki wielośrodkowego badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Hiszpanii. Do badania włączono 2400 pacjentów z hemofilią (2081 z hemofilią typu A, 319 z hemofilią typu B). Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania w ciągu roku 205 zostało poddanych zabiegom chirurgicznym, co stanowi ok. 9% całej populacji. Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów z hemofilią włączonych do badania oraz całkowitą liczbę przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych (238 zabiegów) otrzymano, że średnio u pacjenta z hemofilią w ciągu roku przeprowadza się 0,099 zabiegów. Ponadto, jak wynika z badania, u 64 pacjentów przeprowadzono zabiegi duże, zaś u 137 zabiegi małe. Czterech pacjentów poddano zabiegom obu typów. Stąd otrzymano, że ok. 33% wszystkich pacjentów z hemofilią, u których przeprowadzane są zabiegi, poddawanych jest zabiegom dużym.

Do badania Gringeri 2006 włączono 99 włoskich pacjentów w wieku 6-64 lata z ciężką lub umiarkowaną hemofilią A. Spośród tej grupy pacjentów 57 z nich zostało poddanych łącznie 59 dużym oraz 67 małym zabiegom chirurgicznym. Wynika stąd, że zabiegi duże stanowią ok. 47% wszystkich wykonywanych zabiegów.

W publikacji Musso 2008 opisano wyniki postmarketingowego badania dla preparatu Kogenate® przeprowadzonego w Europie. Zebrano dane od 212 pacjentów z hemofilią A w ciągu czasu obserwacji trwającego maksymalnie 24 miesiące. W tym czasie wykonano 46 zabiegów chirurgicznych u 37 pacjentów. Analiza typu przeprowadzanych zabiegów pozwoliła stwierdzić, że 26 z nich należy zakwalifikować jako zabiegi duże, co oznacza, że ok. 57% to zabiegi duże. Średni czas obserwacji pacjentów w badaniu wyniósł 710 dni, co oznacza iż u pacjenta z hemofilią przeprowadzanych było średnio 0,11 zabiegów rocznie.

W publikacji Tagliaferri 2008a szczegółowo opisano dane na temat leczenia pacjentów z hemofilią zgromadzone w ramach prowadzonego od 2003 roku rejestru pacjentów cierpiących na dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi pochodzących z regionu północnych Włoch. Szczegółowe wyniki

przedstawiono w publikacji dla 306 pacjentów z hemofilią, u których w ciągu roku przeprowadzono 28 zabiegów. Uwzględniając te dane otrzymano, że na pacjenta z hemofilią przypada średnio 0,092 zabiegu w ciągu roku, co jest zbliżone z wynikami badania Aznar 2009. Dane przedstawione w pracy Tagliaferri 2008a pozwoliły także na wyznaczenie przeciętnej liczby operacji na pacjenta z hemofilią w zależności od stopnia ciężkości choroby. 90 pacjentów z ciężką hemofilią typu A zostało poddanych 11 zabiegom, natomiast 155 pacjentów z umiarkowaną lub łagodną hemofilią typu A poddano łącznie 12 zabiegom. Daje to odpowiednio średnio 0,12, 0,07 oraz 0,08 operacji na pacjenta w ciągu roku z, odpowiednio, ciężką, umiarkowaną lub łagodną hemofilią A.

W publikacji White 1997 przedstawiono wyniki badania klinicznego przeprowadzonego w grupie 67 pacjentów z ciężką oraz 2 pacjentów z umiarkowaną hemofilią A. W badaniu tym w ciągu 3,5-letniego okresu obserwacji zostały przeprowadzone 24 zabiegi. Otrzymano stąd, iż w ciągu roku na pacjenta przeprowadzanych jest 0,099 zabiegów.

Do oszacowania częstości przeprowadzania zabiegów u pacjentów z ciężką hemofilią skorzystano z wyników badań: Abshire 2000, Musso 2008, Tagliaferri 2008a oraz White 1997. Średnią liczbę zabiegów w ciągu roku u pacjentów z ciężką hemofilią A wyznaczono jako średnią ważoną liczbą pacjentów w każdym z czterech badań. W ten sposób otrzymano, że u pacjentów z ciężką hemofilią przeprowadza się średnio 0,124 zabiegów rocznie.

Średnia roczna liczba zabiegów na pacjenta z łagodną hemofilią wyznaczona na podstawie danych z badania Tagliaferri 2008a jest wyższa niż dla pacjentów z umiarkowaną hemofilią. W związku z tym zdecydowano się na wyznaczenie średniej liczby zabiegów w ciągu roku łącznie dla umiarkowanej i łagodnej hemofilii A poprzez skumulowanie danych z obu grup pacjentów. Szczegółowe dane dotyczące średniej rocznej liczby zabiegów u pacjentów z hemofilią z wyznaczone na podstawie wyników wymienionych badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 58).

Tabela 58.  
Roczna liczba zabiegów chirurgicznych u pacjentów z hemofilią A – wartości przyjęte w analizie

Badanie	Typ hemofilii	Liczba pacjentów	Liczba zabiegów	Okres obserwacji (lata)	Liczba zabiegów na pacjenta w ciągu roku
Abshire 2000	Ciężka	71	22	1,68 <sup>a</sup>	0,18
Musso 2008	Ciężka	212	46	1,94 <sup>b</sup>	0,11
White 1997	Ciężka/umiarkowana	69	24	3,50	0,099
Tagliaferri 2008a	Ciężka	90	11	1,00	0,12
	Umiarkowana	46	3		0,08
	Łagodna	109	9		0,08
Średnia liczba zabiegów na pacjenta z ciężką hemofilią					<b>0,124</b>
Średnia liczba zabiegów na pacjenta z umiarkowaną / łagodną hemofilią					<b>0,08</b>

a) wyznaczony na podstawie łącznej liczby dni obserwacji wszystkich pacjentów w badaniu; b) średni czas obserwacji w badaniu wyniósł 710 dni



Odsetek liczby zabiegów dużych oraz małych wyznaczono na podstawie danych z badań Gringeri 2006 oraz Musso 2008. W obliczeniach nie uwzględniono danych z badania Anzar 2009 ze względu na sposób raportowania danych. Dane raportowane z badania pozwalają bowiem na wyznaczenie odsetka pacjentów, u których przeprowadza się zabieg duży/mały spośród pacjentów, u których przeprowadza się zabiegi, a nie odsetki zabiegów dużych/małych. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w analizie dotyczące podziały zabiegów ze względu na ich ciężkość.

**Tabela 59.**  
Podział zabiegów ze względu na typ – wartości uwzględnione w analizie

Badanie	Liczba zabiegów	Liczba zabiegów dużych	Odsetek zabiegów dużych	Odsetek zabiegów małych
Gringeri 2006	126	59	46,8%	53,2%
Musso 2008	46	26	56,5%	43,5%
Średnia	x	x	49,4%	50,6%

**Tabela 60.**  
Podział zabiegów ze względu na typ – wartości uwzględnione w analizie

Typ zabiegu	Odsetek zabiegów danego typu
Duży	49,4%
Mały	50,6%

### Zabiegi związane z dostępem naczyniowym

Zabiegi związane z dostępem naczyniowym finansowane są finansowane wyłącznie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. [] W związku z tym w ramach niniejszej analizy założono, że tego typu zabiegi wykonywane są wyłącznie u dzieci. W jednym z odnalezionych przetargów, [] którego przedmiotem było dostarczenie czynników krzepnięcia rekombinowanych i osoczopochodnych zamawiający obliguje ewentualnych wykonawców realizacji do dostarczenia zestawów do infuzji do portów naczyniowych. Zgodnie z treścią zamówienia podmiot realizujący zamówienie zobowiązany będzie do dostarczenia odpowiednich zestawów w liczbie 68 dla pacjentów leczonych pdFVIII oraz 10 zestawów dla pacjentów leczonych rFVIII. Wartości te stanowią prognozę zapotrzebowania na porty naczyniowe na 2011 rok. Druga z wymienionych wartości jest zbliżona z oszacowaną liczbą dzieci z ciężką hemofilią rozpoczynających leczenie w 2011 roku. Jednocześnie nie ma możliwości weryfikacji czy pacjenci leczeni pdFVIII, dla których w ramach zamówienia dostarczone mają być odpowiednie zestawy otrzymają je po raz pierwszy czy też dostawa związana będzie z wymianą obecnie posiadanych zestawów (zgodnie z charakterystyką produktu może być on używany przez kilka lat). W związku z tym w analizie przyjęto, iż liczba pacjentów z dostępem naczyniowym będzie równa oszacowanej liczbie uprzednio nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A rozpoczynających leczenie profilaktyczne w każdym roku niniejszej analizy, która wzrasta w kolejnych latach. Podejście takie wiąże się z niedoszacowaniem liczby pacjentów z portem uwzględnionych w analizie BIA (z uwagi na



niewzględnienie ewentualnych portów wszczepianych pacjentom przyjmującym preparaty osoczopochodne). Jednakże koszt zabiegu związany z wszczepieniem pacjentom centralnego dostępu do żyły są na tyle niewielkie, że ich ewentualne niedoszacowanie nie wpłynie znacząco na wyniki analizy. Liczba pacjentów, u których w ramach niniejszej analizy wykonywane są zabiegi związane z dostępem naczyniowym została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 61.  
Liczba pacjentów, u których wykonywane są zabiegi związane z dostępem naczyniowym

Rok	2013	2014	2015
Liczba pacjentów	■	■	■

## 11.6. Opis badania [REDACTED]

### 11.6.1. Metodyka badania [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 header]				
[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]	[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 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 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 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 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 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 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]