



IGNORANTIA NOCET

# BeneFIX<sup>®</sup> (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

Analiza ekonomiczna

Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Pfizer Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 3 października 2014 r.

Osoby do kontaktu:



**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 3 października 2014 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLA-4610-23/JOS/14 z dnia 30 września 2014 r. Pierwotnie analiza została zakończona 25 czerwca 2014 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>20</b>
2.1. Porównanie rFIX vs pdFIX .....	20
2.2. Porównanie PROF vs OD .....	20
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>21</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>21</b>
4.1. Porównanie rFIX vs pdFIX .....	22
4.2. Porównanie PROF vs OD .....	22
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>22</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	22
5.2. Profil bezpieczeństwa .....	25
5.3. Jakość życia.....	25
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej .....	25
5.3.2. Jakość życia w modelu Markowa .....	25
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>26</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>27</b>
7.1. Koszty czynników krzepnięcia .....	29






---

---

7.1.1. Ceny czynników krzepnięcia .....	29
7.1.2. Koszt czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce .....	34
7.1.3. Koszt czynników krzepnięcia stosowanych w leczeniu na żądanie .....	36
7.1.4. Koszt czynników krzepnięcia podawanych w związku z zabiegami chirurgicznymi związanymi z leczeniem stawów docelowych.....	38
7.2. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie .....	39
7.3. Koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych .....	40
7.4. Koszty diagnostyki i monitorowania .....	42
7.5. Całkowity koszt różniący .....	43
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>44</b>
8.1. Dyskontowanie.....	44
8.2. Przeżycie chorych .....	45
8.3. Masa ciała .....	46
8.4. Jakość życia.....	47
8.4.1. Jakość życia w analizie podstawowej.....	47
8.4.2. Jakość życia w analizie wrażliwości .....	48
8.5. Porównanie rFIX vs pdFIX .....	49
8.5.1. Założenia i dane wejściowe .....	51
8.6. Porównanie PROF vs OD .....	53
8.6.1. Struktura modelu.....	53
8.6.2. Opis stanów uwzględnionych w modelu .....	56
8.6.3. Liczba krwawień do stawów i krwawień ogółem .....	57

---

---

8.6.4. Zabiegi chirurgiczne związane z leczeniem stawów docelowych.....	60
8.6.5. Założenia i dane wejściowe .....	61
8.7. Walidacja modelu.....	63
<b>9. Wyniki analizy.....</b>	<b>63</b>
9.1. Porównanie rFIX vs pdFIX .....	63
	
	
	
9.2. Porównanie PROF. vs OD .....	67
	
	
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>72</b>
<b>11. Analiza progowa.....</b>	<b>85</b>
<b>12. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>94</b>
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>97</b>
<b>14. Dyskusja .....</b>	<b>98</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>103</b>
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	103
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	103
15.1.2. Strategia wyszukiwania .....	104
15.1.3. Selekcja badań.....	104

---

---

15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	105
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	106
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	108
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych .....	108
15.2.2. Strategia wyszukiwania .....	109
15.2.3. Selekcja badań .....	110
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	111
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych .....	112
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	112
15.4. Tablice trwania życia w populacji generalnej .....	115
15.5. Wyprowadzenie wzorów .....	116
15.5.1. Oczekiwana liczba zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych .....	116
15.5.2. Koszt wirusowego zapalenia wątroby typu C .....	117
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>124</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>127</b>
<b>18. Bibliografia .....</b>	<b>128</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CH	cena hurtowa
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimisation analysis</i> - analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
HCV	wirusowe zapalenie wątroby typu C
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
j.m.	jednostka międzynarodowa
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMR	badanie za pomocą rezonansu magnetycznego
p.c.	powierzchnia ciała
pdFIX	osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość

Skrót	Rozwinięcie
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
rFIX	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX
RTG	badanie promieniami rentgena
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SMR	standaryzowany współczynnik śmiertelności
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
UCZ	urzędowa cena zbytu
USG	badanie za pomocą ultrasonografu
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa



---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy jest określenie opłacalności stosowania w Polsce rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (BeneFIX® dostępnego w pięciu prezentacjach: BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do ukończenia 26 roku życia, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67), zwanego dalej projektem Programu lekowego.

### METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent). Z uwagi na fakt, że pacjent nie ponosi kosztów związanych z terapią (w zakresie uwzględnianych kategorii kosztowych) – rozpatrywane w analizie perspektywy należy uznać za tożsame, a wszelkie wyniki za właściwe zarówno dla perspektywy płatnika publicznego, jak i dla perspektywy wspólnej.

Analiza obejmuje porównanie:

- rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) z osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia IX (pdFIX),
- porównanie profilaktyki z zastosowaniem rFIX u chorych na hemofilię B do ukończenia 26 roku życia, po której następuje leczenie na żądanie z zastosowaniem rFIX (ramię nazwane PROF) z profilaktyką z zastosowaniem rFIX do ukończenia 18 roku życia, po której następuje leczenie na żądanie z zastosowaniem rFIX (ramię nazwane OD).

Wyboru komparatorów dla rFIX dokonano zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

---

wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań*<sup>1</sup> (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Obecnie rFIX finansowany jest w ramach *Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)*<sup>2</sup> u chorych na hemofilię B do ukończenia 18 roku życia w profilaktyce pierwotnej (u chorych nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi) oraz w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018* (zwanego dalej *Programem Narodowym*) w leczeniu na żądanie.

Analiza ma na celu pokazanie opłacalności stosowania rFIX w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu go refundacją we wskazaniach: zapobieganie krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki krzepnięcia osoczopochodne, w profilaktyce wtórnej oraz u dorosłych do 26 r.ż. w profilaktyce pierwotnej oraz wtórnej<sup>3</sup>. W tym celu przeprowadzono dwa porównania: rFIX vs pdFIX dotyczące stosowania rFIX do 18 r.ż. oraz PROF vs OD dotyczące stosowania rFIX u dorosłych do 26 r.ż.

[Redacted text block]

<sup>1</sup> *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*

<sup>2</sup> Zwanego dalej *Programem lekowym*

<sup>3</sup> Pierwotna profilaktyka krwawień u pacjentów od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 26 roku życia z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Wtórna profilaktyka krwawień – jest prowadzona u pacjentów od 1 dnia życia do ukończenia 26 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.

### Porównanie rFIX vs pdFIX

W przypadku porównania rFIX vs pdFIX odnaleziono jedynie badania jednoramienne bardzo niskiej jakości. W badaniach wskazywano, że chorzy stosowali profilaktykę pierwotną lub wtórną (wyniki przedstawiono łącznie) lub też podawano jedynie informację, że była to profilaktyka rutynowa nie określając jaki jest jej rodzaj. Z uwagi na niską jakość dowodów naukowych i brak możliwości porównania rFIX vs pdFIX (zamieszczone w *Analizie klinicznej* zestawienie odnalezionych wyników ma charakter wyłącznie poglądowy, mający na celu wykazanie ogólnego efektu działania każdego z leków a wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy rFIX i pdFIX nie wydaje się być uzasadnione) w analizie założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa rFIX i pdFIX<sup>4</sup>.

Porównanie rFIX vs pdFIX przeprowadzono w horyzoncie czasowym obejmującym 18 lat.

### Porównanie PROF vs OD

W ramieniu PROF przyjęto, że chory stosuje profilaktykę z zastosowaniem rFIX do 26 r.ż., po której następuje leczenie na żądanie z zastosowaniem rFIX. W ramieniu OD przyjęto, że

<sup>4</sup> Założenie to jest tym bardziej uzasadnione, że badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego do oceny jakości życia nie różnicują jakości życia w zależności od czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce. Określają jakość życia w profilaktyce ogółem oraz w leczeniu na żądanie.

<sup>5</sup> ang. *quality-adjusted life years*

chory stosuje profilaktykę z zastosowaniem rFIX do 18 r.ż., po której następuje leczenie na żądanie z zastosowaniem rFIX. Należy zwrócić uwagę na różniący ramiona okres od 18 do 26 roku życia chorych. W okresie tym zachodzi konieczność porównania opłacalności stosowania profilaktyki względem leczenia na żądanie.

Porównanie PROF vs OD oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano profilaktykę z zastosowaniem rFIX (PROF) z leczeniem na żądanie (OD) z zastosowaniem rFIX.

W randomizowanym badaniu *Valentino 2014* (odnalezionym w przeglądzie systematycznym, przedstawionym w *Analizie klinicznej*), porównano profil skuteczności i bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX stosowanego w profilaktyce oraz w leczeniu na żądanie. Nie odnaleziono badań klinicznych, w których porównano rFIX w profilaktyce względem pdFIX w leczeniu na żądanie. Z tego względu w analizie kosztów-efektywności uwzględniono porównanie rFIX, stosowanego w ramach profilaktyki do 26 r.ż. (ramię PROF) z rFIX stosowanym w ramach profilaktyki do 18 r.ż. i stosowanym w leczeniu na żądanie od 18 do 26 r.ż. (reprezentowanym przez ramię OD). Podejście to jest zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ obecnie rekombinowany czynnik krzepnięcia IX finansowany jest w *Programie lekowym* u chorych na hemofilię B do ukończenia 18 roku życia (zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie leków refundowanych*) oraz w leczeniu na żądanie w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*.

██  
 ██  
 ██  
 ██  
 ██

██. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych* (zwanych dalej *Wytycznymi AOTM*) ██

Porównanie PROF vs OD przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator, odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Do wyznaczenia QALY uwzględniono dane o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych na podstawie badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej, przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych dotyczących: częstości krwawień, zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych, dawkowania zgodnego z projektem Programu lekowego oraz z Charakterystyką Produktu Leczniczego BeneFIX® i Charakterystyką Produktu Leczniczego Immunine®. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych).

[REDACTED]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych<sup>6</sup> (tożsamej z perspektywą wspólną) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: 1. koszt leku (stosowanego w profilaktyce, podawanego w leczeniu na żądanie, podawanego przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych), 2. koszt diagnostyki i monitorowania, 3. koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych, 4. koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie.

<sup>6</sup> W tym przypadku jest to Narodowy Fundusz Zdrowia oraz Minister Zdrowia.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## WYNIKI

### Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu rFIX vs pdFIX:

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi 13,33 QALY w obu ramionach.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego rFIX [REDACTED]

W przypadku stosowania rFIX przy uwzględnieniu wszystkich kosztów całkowitych [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla rFIX, przy której koszt inkrementalny (porównanie rFIX vs pdFIX) równy jest zero (jak również współczynniki CUR dla ocenianych interwencji są sobie równe), [REDACTED]

® [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

§ [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

§ [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

§ [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

§ [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu PROF vs OD:**

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi 21,61 QALY w ramieniu PROF oraz 20,83 QALY w ramieniu OD.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego w ramieniu PROF [REDACTED]

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

W przypadku terapii w ramieniu PROF zamiast w ramieniu OD [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla rFIX w ramieniu PROF, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED]

[REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

### PODSUMOWANIE I WNIOSKI


W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie rFIX zamiast pdFIX w populacji dzieci

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Założenie to zostało jednak przyjęte



---

z uwagi na brak dowodów naukowych, pozwalających na stwierdzenie wyższej skuteczności rFIX względem pdFIX.

W analizie wykazano również, iż przedłużenie profilaktyki z zastosowaniem rFIX do 26 r.ż. jest  w stosunku do profilaktyki z zastosowaniem rFIX wyłącznie do 18 r.ż..





Finansowanie profilaktyki z zastosowaniem rFIX do 26 r.ż. przyczynia się do zapobiegania artropatii hemofilowej (zapobieganie wylewów dostawowych), a zatem zmniejszenia zapotrzebowania na bardzo kosztowne u chorych na hemofilię zabiegi ortopedyczne oraz poprawy zależnej od stanu zdrowia jakości życia.

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (BeneFIX® dostępnego w pięciu prezentacjach: BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego (definiowanego projektem *Programu lekowego zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)*, zwanego dalej projektem *Programu lekowego*).

Obecnie rekombinowany czynnik krzepnięcia IX finansowany jest w ramach *Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)*<sup>7</sup> u chorych na hemofilię B do ukończenia 18 roku życia w profilaktyce pierwotnej (u chorych nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi) oraz w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018* (zwanego dalej *Programem Narodowym*) w leczeniu na żądanie.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

### Populacja:

- ⊗ dzieci oraz dorośli do ukończenia 26 roku życia chorzy na hemofilię B<sup>8</sup>.

### Interwencja:

- ⊗ rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (rFIX).

---

<sup>7</sup> Program lekowy, uwzględniający profilaktykę chorych do 26 r.ż określany będzie jako projekt *Programu lekowego*, zaś obowiązujący obecnie oznaczany będzie jako *Program lekowy*.

<sup>8</sup> Populacja została zdefiniowana w części *Analizy problemu decyzyjnego w Analizie klinicznej* [7], w niniejszej analizie uwzględniono taką samą definicję (a zatem populację chorych spełniających kryteria włączenia do projektu *Programu lekowego*).

### **Komparator:**

- ⊗ osoczo pochodny czynnik krzepnięcia IX (pdFIX) w populacji dzieci chorych na hemofilię;
- ⊗ w populacji dorosłych w wieku do 26 lat chorych na hemofilię B: rekombinowany czynnik krzepnięcia stosowany jako leczenie na żądanie zgodnie z dawkowaniem zalecanym w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

### **Wyniki (efekty zdrowotne):**

- ⊗ lata życia skorygowane o jakość – QALY (ang. *quality-adjusted life years*).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B [7].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* oraz *Analizie klinicznej* [7]. Analiza ma na celu pokazanie opłacalności stosowania rFIX w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu go refundacją we wskazaniach:

- ⊗ zapobieganie krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki krzepnięcia osoczo pochodne,
- ⊗ zapobieganie krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u chorych nieleczonych wcześniej czynnikami osoczo pochodnymi – obecnie rFIX jest refundowany w tej grupie chorych wyłącznie do 18 r. ż
- ⊗ zapobieganie krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce wtórnej.

W tym celu przeprowadzono dwa porównania: rFIX vs pdFIX dotyczące stosowania rFIX w profilaktyce wtórnej i pierwotnej u dzieci oraz PROF vs OD dotyczące stosowania rFIX u dorosłych w wieku do 26 lat.

Analizę wykonano przy założeniu jednakowej skuteczności leków w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Założenie to przyjęto ze względu na brak badań klinicznych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rFIX osobno dla profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Należy jednak zauważyć, że przy założeniu jednakowej skuteczności interwencji (rFIX) i

komparatora (pdFIX) w profilaktyce pierwotnej jak i wtórnej, podejście to nie ma to wpływu na wyniki analizy.

## 2. Strategia analityczna

### 2.1. Porównanie rFIX vs pdFIX

W przeglądzie systematycznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa wykonanym w *Analizie klinicznej* [7] odnalezione zostały wyłącznie badania jednoramienne dla rFIX i pdFIX w populacji chorych na hemofilię B do 18 roku życia. W analizie przyjęto horyzont czasowy odpowiadający 18 okresom (18 lat), w których stosowana jest obecnie w Polsce profilaktyka u chorych na hemofilię.

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*).

### 2.2. Porównanie PROF vs OD

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla profilaktyki do 26 r.ż. z zastosowaniem rekombinowanego czynnika IX (dalej PROF) względem leczenia na żądanie (dalej OD) z zastosowaniem rFIX (profilaktyka do 18 r.ż., zatem dla chorych w wieku 18 - 26 komparatorem jest OD). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [7] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

W randomizowanym badaniu *Valentino 2014* (odnalezionym w przeglądzie systematycznym, przedstawionym w *Analizie klinicznej*), porównano profil skuteczności i bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX stosowanego w profilaktyce oraz w leczeniu na żądanie. Nie odnaleziono badań klinicznych, w których porównano rFIX w profilaktyce względem pdFIX w leczeniu na żądanie. Z tego względu w analizie kosztów-efektywności uwzględniono porównanie rFIX w PROF z rFIX stosowanym w leczeniu na żądanie. Podejście to jest zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ obecnie rekombinowany czynnik krzepnięcia IX finansowany jest w *Programie lekowym* u chorych na hemofilię B w wieku do 18 lat (zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w*

*sprawie leków refundowanych)* oraz w leczeniu na żądanie w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego (zgodnie z art. 14 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia lub właściwi ministrowie - Minister Zdrowia [35])
- ⊗ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [33].

Z uwagi na fakt, że koszty przedstawione w rozdziale 7. w całości pokrywa płatnik publiczny (chorzy nie ponoszą kosztów w zakresie uwzględnianych kategorii kosztowych), całkowita wartość kosztów jest taka sama w obu rozpatrywanych perspektywach analizy. Przyjęto, że efekty zdrowotne związane z podjęciem terapii są takie same niezależnie od perspektywy. W związku z powyższym, wszystkie przedstawione w niniejszej analizie wyniki należy traktować jako właściwe zarówno dla perspektywy płatnika publicznego, jak i dla perspektywy wspólnej.

### 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz

komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 33].

#### 4.1. Porównanie rFIX vs pdFIX

Ze względu na odnalezienie wyłącznie badań jednoramiennych dla rFIX i pdFIX w populacji chorych do 18 roku życia w analizie przyjęto horyzont czasowy odpowiadający 18 okresom (18 lat), co jest zgodne z obecną praktyką kliniczną w Polsce, w ramach której profilaktyka w programie lekowym dedykowanym hemofilii prowadzona jest obecnie do ukończenia 18 r.ż.

#### 4.2. Porównanie PROF vs OD

W przypadku porównania PROF vs OD, okres, w którym możliwe jest pokazanie różniących kosztów i wyników zdrowotnych obejmuje lata powyżej 18 roku życia. Ponieważ hemofilia jest chorobą nieuleczalną i jej skutki obserwowane będą przez całe dalsze życie chorego. Z tego powodu w analizie ekonomicznej przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**.

### 5. Ocena wyników zdrowotnych

#### 5.1. Skuteczność kliniczna

##### Porównanie rFIX względem pdFIX u chorych na hemofilię B

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* [7] nie było możliwe wykonanie wiarygodnego porównania wyników dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX względem osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX u dzieci, ponieważ odnalezione publikacje cechują się znacznym zróżnicowaniem pod względem metodologicznym, okresów obserwacji oraz populacji w nich uczestniczącej. W analizie klinicznej zamieszczono zestawienie odnalezionych wyników jednak ma ono charakter wyłącznie poglądowy, mający na celu wykazanie ogólnego efektu działania każdego z leków, jednak wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy rFIX i pdFIX nie wydaje się być uzasadnione. Większość wyników dotyczy skuteczności i bezpieczeństwa produktu BeneFIX®, na ich podstawie można wnioskować, że lek ten skutecznie redukuje częstość występowania krwawień, a jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny (stosunkowo niska częstość występowania działań niepożądanych, znikomy odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienia inhibitora).

---

Dlatego też w niniejszej analizie założono porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo rFIX i pdFIX u dzieci (profilaktyka w przedziale 0-18 r.ż.).

### **Porównanie profilaktyki rFIX względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B**

W randomizowanym badaniu *Valentino 2014* [39], odnalezionym w ramach przeglądu systematycznego, przedstawionego w *Analizie klinicznej* [7], porównano profil skuteczności i bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX stosowanego w profilaktyce oraz w leczeniu na żądanie. W ramach tego badania wykazano istotną statystycznie przewagę profilaktyki w odniesieniu do rocznej częstości występowania krwawień ogółem, krwawień do stawów, jak również krwawień spowodowanych urazem i krwawień spontanicznych.

Analiza częstości występowania ciężkich działań niepożądanych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (profilaktyka vs leczenie na żądanie). Również w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic pomiędzy grupami.

Wyniki badania *Valentino 2014* uzupełniono o dane z badania obserwacyjnego *Van Dijk 2005* [40]. W badaniu tym większość chorych stosowała rFIX. Roczna częstość krwawień ogółem była niższa u chorych stosujących profilaktykę, jednak nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających wnioskowanie o istotności statystycznej pomiędzy grupami. Liczba zajętych stawów była porównywalna u chorych stosujących profilaktykę i leczenie na żądanie.

W porównaniu bezpośrednim profilaktyki z zastosowaniem rFIX z leczeniem na żądanie z zastosowaniem rFIX skuteczność terapii była oceniana w *Analizie klinicznej* dla następujących istotnych statystycznie punktów końcowych:

- ⊗ roczna częstość występowania krwawień ogółem (badanie *Valentino 2014*),
  - ⊗ roczna częstość występowania krwawień do stawów (badanie *Valentino 2014*),
  - ⊗ roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem (badanie *Valentino 2014*),
  - ⊗ roczna częstość występowania krwawień spontanicznych (badanie *Valentino 2014*).
-

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano punkty końcowe:

- ⊗ roczna częstość występowania krwawień ogółem (badanie *Valentino 2014*),
- ⊗ roczna częstość występowania krwawień do stawów (badanie *Valentino 2014*).

Jako uzupełnienie danych do *Analizy klinicznej* ze względu na ograniczone informacje dla porównania profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B przedstawiono również wyniki dla populacji, obejmującej chorych na hemofilię A lub B. Większość uczestników badań stanowili chorzy na hemofilię A. W badaniach tych porównywano profilaktykę względem leczenia na żądanie dla okresów obserwacji wynoszących od 6 miesięcy do około 20 lat. Analizowano liczne istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak: jakość życia, częstość wykonywania zabiegów ortopedycznych, hospitalizacji. Wyniki analizowano w podziale na 3 kategorie: porównywano wyniki dla chorych, którzy zmienili terapię z leczenia na żądanie na profilaktykę względem tych stosujących leczenie na żądanie, chorych stosujących długookresowo profilaktykę względem stosujących długookresowo leczenie na żądanie oraz chorych stosujących profilaktykę względem tych, którzy zaprzestali jej stosowania.

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *Valentino 2014*, którego wyniki przedstawiono w *Analizie klinicznej*, chorzy biorący udział w badaniu początkowo leczeni byli na żądanie a następnie stosowali profilaktykę, co stanowi kolejność odwrotną do przyjętej w modelu. ■

[Redacted text block]



## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Ze względu na brak randomizowanych badań umożliwiających porównanie rFIX vs pdFIX, założono, że profilaktyka z zastosowaniem rFIX i leczenie na żądanie z zastosowaniem rFIX jak również profilaktyka z zastosowaniem pdFIX do 18 r.ż. mają porównywalny profil bezpieczeństwa w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B. W przypadku porównania PROF vs OD analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [7] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorami. Na tej podstawie założono, że technologia wnioskowana w ramieniu PROF. ma porównywalny profil bezpieczeństwa z technologią w ramieniu OD.

## 5.3. Jakość życia

### 5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu

#### systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie dwie publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 15.1.5.

### 5.3.2. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [25]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów,

niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Ostatecznie w analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badania [REDAKTOWANE]. Uwzględniono to badanie w analizie podstawowej ze względu na jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D oraz modelowanie jakości życia w badaniu w zależności od wieku oraz sposobu leczenia.

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Wybór badań, na podstawie których określono jakość życia w modelu Markowa w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości, jak również szczegóły dotyczące modelowania jakości życia przedstawiono w rozdziale 8.4.

## 6. Technika analityczna

### Porównanie rFIX vs pdFIX

W przypadku porównania rFIX vs pdFIX odnaleziono jedynie badania jednoramienne bardzo niskiej jakości. W badaniach wskazywano, że chorzy stosowali profilaktykę pierwotną lub wtórną (wyniki przedstawiono łącznie) lub też podawano jedynie informację, że była to profilaktyka rutynowa nie określając jaki jest jej rodzaj. Z uwagi na niską jakość dowodów naukowych i brak możliwości porównania rFIX vs pdFIX (zamieszczone w *Analizie klinicznej* [7] zestawienie odnalezionych wyników ma charakter wyłącznie poglądowy, mający na celu wykazanie ogólnego efektu działania każdego z leków a wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy rFIX i pdFIX nie wydaje się być uzasadnione) w analizie założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa rFIX i pdFIX. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ponadto, w celu spełnienia minimalnych wymagań, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości rFIX nad pdFIX (tj. z uwagi na zaistnienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*), [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED] zgodnie z §5.6. pkt.3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

### Porównanie PROF vs OD

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w

[REDACTED]

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [33, 36].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTM* [1, 33], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji**.

## 7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów, wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku (stosowanego w profilaktyce, podawanego w leczeniu na żądanie, podawanego przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych), koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie, koszt diagnostyki i monitorowania, koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną), w porównaniu terapii **rFIX vs pdFIX** w populacji chorych w wieku 0-18 lat, uwzględniono i oceniano następujące różniące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków (stosowanych w profilaktyce, podawanych w leczeniu na żądanie oraz podawanych przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych).

Ze względu na to, iż nie odnaleziono badań, dzięki którym możliwe byłoby porównanie pośrednie lub bezpośrednie ocenianej interwencji i komparatora (rFIX vs pdFIX), analizę kosztów stosowania terapii przeprowadzono przy założeniu porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa obu analizowanych terapii (brak dowodów naukowych potwierdzających wyższość którejś z analizowanych interwencji). Dlatego też, pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Ze względu na założenie porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa wymienione powyżej kategorie kosztowe dotyczą wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej nie będzie miało istotnego wpływu na wyniki analizy. Uwzględniono bowiem, że leczenie epizodów krwawień (leczenie na żądanie) będzie wymagało hospitalizacji, która pokryje leczenie części zdarzeń niepożądanych.

Dla porównania terapii **PROF vs OD**, uwzględniono i oceniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

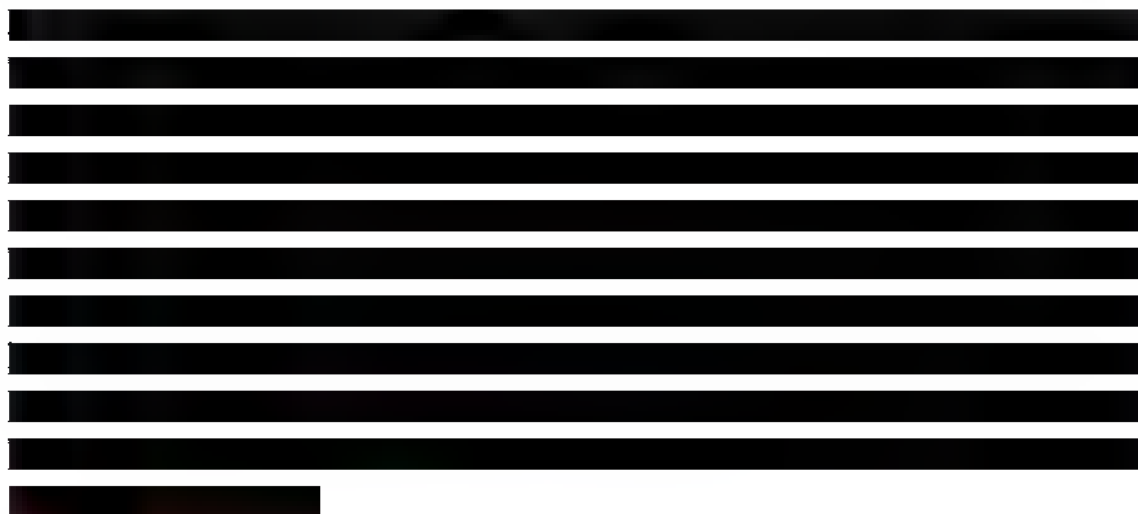
- ⊗ koszty leków (stosowanych w profilaktyce, podawanych w leczeniu na żądanie oraz podawanych przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych);
- ⊗ koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie;
- ⊗ koszty diagnostyki i monitorowania;

- ® koszty zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Uwzględnione koszty różniące pokrywane będą przez płatnika publicznego – stąd perspektywa płatnika publicznego tożsama jest z perspektywą wspólną.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [27].

Koszty analizowano w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.



## 7.1. Koszty czynników krzepnięcia

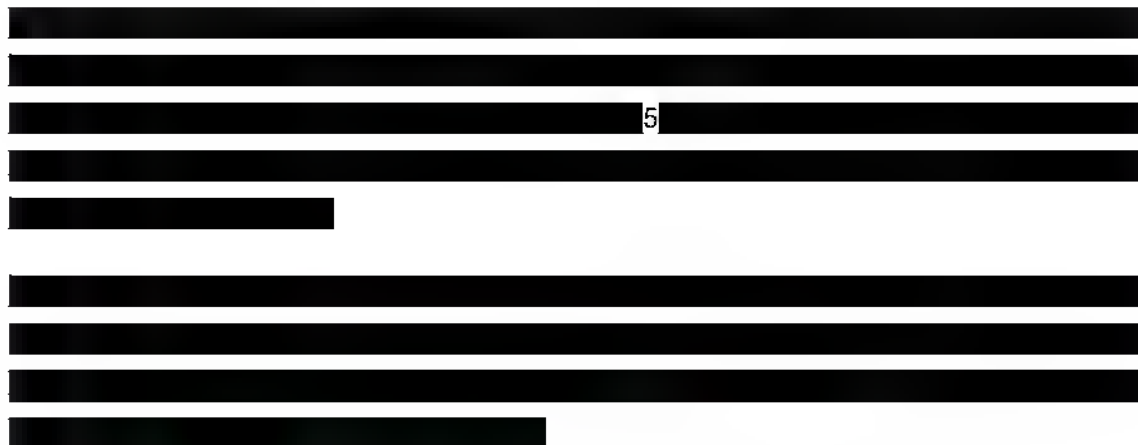
### 7.1.1. Ceny czynników krzepnięcia

#### REKOMBINOWANY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX

Obecnie lek (dostępny w czterech prezentacjach: BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.) jest finansowany w analizowanym wskazaniu:

- ⊗ w profilaktyce, w ramach *Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)* do 18 roku życia i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [27]
- ⊗ oraz w leczeniu krwawień (leczenie na żądanie) w ramach „*Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*”.

Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B w wieku do 26 lat, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach projektu *Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej: 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate. Dodatkowo w rozważanej w analizie profilaktyce (w profilaktyce u dzieci i dorosłych) dostępna będzie również piąta prezentacja rFIX (BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m).



The table content is redacted with black bars. A small number '5' is visible in the middle of one of the redacted rows.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 1.).

### OSOCZPOCHODNY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX

Komparator jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu:

- ⊗ w profilaktyce, w ramach *Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)* do 18 roku życia i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [27]
- ⊗ oraz w leczeniu krwawień (leczenie na żądanie) w ramach „*Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*”.

---

Cena leków zawierających osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX została wyznaczona w oparciu o aktualne *Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych* [27]. Na tej podstawie określono urzędowe ceny zbytu i wyznaczono cenę hurtową leku, uwzględniając marżę hurtową 5%, zgodną z *Ustawą o refundacji* [36].

Ceny osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX oraz rekombinowanego czynnika krzepnięcia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1.).

**Tabela 1.**  
**Ceny leków i limit finansowania leków uwzględnionych w analizie (PLN)**

Substancja	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Liczba j.m. w opakowaniu	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena hurtowa j.m.
pdFIX	Berinin P 1200, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1200 j.m.	1 zest.	5909990930500	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1200	3 463,21	3 740,27	3 927,28	2 653,56	3,27
pdFIX	Berinin P 300, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 300 j.m.	1 zest.	5909990930579	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	300	920,90	994,57	1 044,30	663,39	3,48



Substancja	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Liczba j.m. w opakowaniu	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena hurtowa j.m.
pdFIX	Berinin P 600, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 600 j.m.	1 zest.	5909990930562	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	600	1 402,28	1 514,46	1 590,18	1 326,78	2,65
pdFIX	Immunine 1200 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m.	1 zest.	5909990645220	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1200	1 762,00	1 902,96	1 998,11	1 998,11	1,67
pdFIX	Immunine 600 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 600 j.m.	1 zest.	5909990643110	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	600	881,00	951,48	999,05	999,05	1,67
pdFIX	Mononine, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	5909990623549	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	500	1 337,43	1 444,42	1 516,64	1 105,65	3,03
pdFIX	Mononine, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	5909990623563	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1000	2 554,84	2 759,23	2 897,19	2 211,30	2,90
pdFIX	Octanine F 1000 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 amp.	5909990799374	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1000	1 950,00	2 106,00	2 211,30	2 211,30	2,21
pdFIX	Octanine F 500 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 amp.	5909990799367	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	500	975,00	1 053,00	1 105,65	1 105,65	2,21

\*cena opakowania, które dostępne będzie dodatkowo w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej u dzieci i dorosłych do 26 roku życia, poza dostępnymi obecnie czterema opakowaniami

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych refundacyjnych NFZ (okres od początku stycznia 2013 roku do końca stycznia 2014 roku) stwierdzono, iż w rzeczywistości refundowanych jest jedynie 5 preparatów (trzy produkty zawierające rekombinowany czynnik krzepnięcia IX oraz dwa produkty zawierające osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX) wymienionych w powyższej tabeli: BeneFIX® 250 j.m., BeneFIX® 500 j.m., BeneFIX® 1000 j. m., Immunine® 1200 j. m., oraz Immunine® 600 j. m. (oznaczone w tabeli kolorem różowym). Ze względu na refundację jedynie wskazanych powyżej preparatów w niniejszej analizie uwzględniono ceny tych czynników krzepnięcia IX (ceny za j. m., ze względu na liniowość cen produktów - zarówno zrefundowanych, rekombinowanych czynników krzepnięcia IX jak również zrefundowanych, osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX, uwzględniono w analizie cenę za jedną j. m.).

W poniższej tabeli wskazano uwzględnione w analizie ceny (j.m.) rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX oraz osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX.

**Tabela 2.**  
**Ceny substancji uwzględnione w analizie (PLN)**

Substancja	Cena zbytu netto j.m. (PLN)	Urzędowa cena zbytu j.m. (PLN)	Cena hurtowa brutto j.m. (PLN)	Koszt płatnika publicznego j.m. (PLN)
rFIX z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■
rFIX bez uwzględnienia RSS	■	■	■	■
pdFIX	1,47	1,59	1,67	1,67

Źródło: opracowanie własne

## 7.1.2. Koszt czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce

### 7.1.2.1. Dawkowanie leków

#### REKOMBINOWANY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie projektu *Programu lekowego w zapobieganiu krwawieniom u chorych z hemofilią B* rekombinowany czynnik krzepnięcia IX podawany jest w dawce od 30 do 60 j.m./kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem [31]. W *Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX®* [3] wskazano średnią dawkę równą 40 j.m./kg m.c. (dawka w profilaktyce). W analizie przyjęto zatem, że chorzy otrzymują średnio 40 j.m./kg m.c. 2 razy w tygodniu. Dawka jest zbliżona do dawki stosowanej u chorych w odnalezionym w ramach

przebiegu systematycznego, przedstawionego w *Analizie klinicznej* [7], randomizowanym badaniu *Valentino 2014* [39] (50 j.m./kg m.c. dwa razy w tygodniu). Dawka ta zawiera się w przedziale dawkowania wskazanym w projekcie *Programu lekowego*.

### OSOCZPOCHODNY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX

Na podstawie *Programu lekowego* określono, że w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX podawany jest w dawce od 25 do 50 j.m./kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem [31]. W analizie przyjęto, że chorzy otrzymują średnio 37,50 j.m./kg m.c. (średnia arytmetyczna z podanego przedziału) 2 razy w tygodniu.

**Tabela 3.**  
Dawkowanie leków stosowanych w profilaktyce uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (j.m./kg m.c.)	Dawkowanie leku na tydzień	Dawkowanie leku w ciągu roku (j.m./kg m.c.)
rFIX	40,00	2	4 174,29
pdFIX	37,50	2	3 913,39

Źródło: opracowanie własne na podstawie Programu lekowego [31] oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX® [3]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w cyklu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
Koszt leków (stosowanych w profilaktyce) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Koszt jednorazowy (PLN/kg m.c.)	Koszt roczny (PLN/kg m.c.)
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
pdFIX	62,44	6 516,15

Źródło: opracowanie własne

### 7.1.3. Koszt czynników krzepnięcia stosowanych w leczeniu na żądanie


#### 7.1.3.1. Dawkowanie leków

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Immunine®* (dalej ChPL Immunine®) oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX®* (dalej ChPL BeneFIX®) [2, 3] określono, że w leczeniu na żądanie krwawień u chorych z hemofilią B rekombinowany czynnik krzepnięcia IX podawany jest w dawce, która zależy od masy ciała, wymaganego wzrostu aktywności czynnika IX oraz odwrotności obserwowanej wartości odzysku. Wymaganą dawkę ustala się na podstawie następującego wzoru:

$$\frac{\text{Liczba wymaganych j. m. = masa ciała (kg) \cdot \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX}}}{\text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku}}$$

Dla rFIX uwzględniono obserwowaną wartość odzysku na poziomie 0,8 (odwrotność obserwowanej wartości odzysku wynosząca 1,3) zgodną z ChPL BeneFIX® [2].

Dla pdFIX uwzględniono obserwowaną wartość odzysku na poziomie 0,9 (odwrotność obserwowanej wartości odzysku 1,1) zgodną z ChPL Immunine® [3].

Wymagany poziom czynnika IX zależy od nasilenia krwawienia oraz poziomu czynnika IX we krwi, który zależy od postaci hemofilii B i jest jednakowy dla rFIX oraz pdFIX [2, 3]. W przypadku wczesnych krwawień do stawów, mięśni lub jamy ustnej wymagany poziom czynnika IX wynosi 20-40%. W przypadku bardziej nasilonych krwawień do stawów, mięśni lub krwiaków wymagany poziom czynnika IX wynosi 30-60%. W przypadku krwawień zagrażających życiu wymagany poziom czynnika IX wynosi 60-100%. 


**Tabela 5.**  
**Przeciętny poziom czynnika krzepnięcia IX w hemofilii B**

Postać hemofilii	Aktywność cz. IX	Odsetek chorych z postacią hemofilii B*	Odsetki unormowane (do 100%)	Przeciętny poziom cz. IX
Ciężka	poniżej 1% normy (uwzględniono 0,5%)	46%	47,1%	9,5%
Umiarkowana	1–5% normy (uwzględniono 3%)	21%	21,7%	
Łagodna	5–50% normy (uwzględniono 27,5%)	31%	31,2%	


\*odsetki nie sumują się do 100% ponieważ ok. 2% chorych ma hemofilię powiklaną inhibitorem, która nie została tutaj uwzględniona

Źródło: opracowanie własne na *Analizy klinicznej* [7]

W analizie uwzględniono długość leczenia na żądanie związaną z pojedynczym krwawieniem wynoszącą średnio 3,5 dnia (3-4 dni), w czasie którym lek podawany jest co 24 godziny, zgodnie z ChPL BeneFIX® [2] i ChPL Immunine® [3].

Podstawiając opisane powyżej wartości do wzoru wyznaczono liczbę wymaganych j.m. na kg masy ciała na krwawienie dla rFIX i pdFIX, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6.**  
**Dawkowanie rFIX i pdFIX stosowane w leczeniu na żądanie**

Substancja	Liczba infuzji w związku z pojedynczym epizodem krwawień	Wymagany wzrost czynnika IX	Odwrotność obserwowanej wartości odzysku	Liczba j.m./kg masy ciała/krwawienie
rFIX	3,5		1,25	155,50
pdFIX			1,11	138,22

Źródło: opracowanie własne na *Analizy klinicznej* [7]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na jeden epizod krwawienia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Koszt leków (stosowanych w czasie krwawień) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie**

Substancja	Koszt jednej dawki leku (PLN/kg m.c.)	Koszt na jedno krwawienie (PLN/kg m.c.)
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
pdFIX	65,76	230,15

Źródło: opracowanie własne

#### 7.1.4. Koszt czynników krzepnięcia podawanych w związku z zabiegami chirurgicznymi związanymi z leczeniem stawów docelowych

##### 7.1.4.1. Dawkowanie leków

Dawkowanie czynników krzepnięcia podawanych w związku z zabiegami chirurgicznymi określono analogicznie do dawkowania stosowanego w leczeniu na żądanie (patrz rozdział 7.1.3.1), uwzględniając wyższy wymagany poziom czynnika krzepnięcia IX oraz większą liczbę infuzji zgodnie z ChPL BeneFIX® [2] i ChPL Immunine® [3].

Wymagany poziom czynnika IX podawanego przy większych zabiegach chirurgicznych jest jednakowy dla rFIX oraz pdFIX [2, 3] i wynosi ok. 80-100%. Infuzję należy powtarzać co 8-24 godziny. Dodatkowo po zabiegu należy kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie 30-60%. [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Uwzględniono, że liczba infuzji wynosi przeciętnie 2 w dniu operacji oraz 1 na dobę w okresie pooperacyjnym [2, 3].

Dawkowanie czynników krzepnięcia podawanych w związku z zabiegami chirurgicznymi przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8.**  
**Dawkowanie rFIX i pdFIX stosowane przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych**

Substancja	Okres	Liczba infuzji	Wymagany wzrost czynnika X	Odwrotność obserwowanej wartości odzysku	Liczba j.m./kg masy ciała/zabieg
rFIX	Przedoperacyjny	2,00	■	1,25	201,36
	Pooperacyjny	7,00	■		310,99
	Razem				
pdFIX	Przedoperacyjny	2,00	■	1,11	178,98
	Pooperacyjny	7,00	■		276,44
	Razem				

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na jeden zabieg chirurgiczny związany z leczeniem stawów docelowych. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Koszt leków (stosowanych przy zabiegach chirurgicznych) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie**

Substancja	Koszt dawki czynnika, pierwsza infuzja (PLN/kg m.c.)	Koszt czynnika podawanego przy zabiegu chirurgicznym (PLN/ kg m.c.)
■	■	■
■	■	■
pdFIX	149,01	758,32

Źródło: opracowanie własne

## 7.2. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie

W leczeniu na żądanie najprawdopodobniej czynnik krzepnięcia podawany jest z wielogodzinnym opóźnieniem, ze względu na czas jaki chory potrzebuje na dotarcie do szpitala, co nierzadko wiąże się z koniecznością hospitalizacji, w celu zatrzymania

krwawienia i dodatkowych iniekcji [22]. Należy także zwrócić uwagę, że dawka w leczeniu na żądanie jest określona każdorazowo w zależności od szeregu czynników takich jak waga chorego i rodzaju krwawienia, który determinuje wymagany wzrost aktywności czynnika oraz odwrotności obserwowanej wartości odzysku wyznaczenie dawki będzie wymagało przebywania chorego pod opieką lekarza. W analizie uwzględniono, że leczenie na żądanie wiąże się z hospitalizacją, która odbywa się w ramach JGP<sup>9</sup> S06 *Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia*. Wyceny hospitalizacji dokonano w oparciu o *Zarządzenie NFZ 89/2013/DSOZ* [46] w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Ceny punktów dla świadczeń uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [15]. Koszt hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie (PLN)**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktu	Koszt hospitalizacji dla NFZ/(krwawienie)
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	52,00	572

Źródło: opracowanie własne

### 7.3. Koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych

W analizie uwzględniono koszt wynikający z krwawień do stawów, w przypadku wystąpienia 4 krwawień do stawów następujących w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy, oznaczających jeden staw docelowy. Modelowanie przeciętnej liczby stawów docelowych przedstawiono w rozdziałach 8.6.3.2 i 8.6.4. Dodatkowo, wyprowadzenie wzorów wykorzystanych w analizie, przedstawiono załączniku 15.5.1.

W leczeniu stawów docelowych najczęściej stosuje się synowektomię, artrodezę stawów lub wymianę stawów [9, 38, 48]. Koszt zabiegów wyceniono w oparciu o *Zarządzenie NFZ*

<sup>9</sup> JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów



89/2013/DSOZ [46]. W przypadku zabiegu wymiany stawów JGP H01 Endoprotezoplastyka pierwotna łokcia, barku, nadgarstka, stawu skokowo-goleniowego, częściowa kolana nie zawiera kosztów wyrobów medycznych (endoprotezy). Endoprotezy kupowane są przez świadczeniodawców na przetargach, dlatego ustalenie ich kosztu jest trudne i wiąże się z niepewnością. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Założono, że cena innych implantów będzie taka sama.

**Tabela 11.**

**Wycena JGP, w ramach których rozliczane są zabiegi chirurgiczne stosowane w leczeniu stawów docelowych (PLN)**

Zabieg	JGP	Kod produktu	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt całkowity
Synowektomia	H22	5.51.01.0008022	55	52	2 860,00
Artrodeza stawu	H22	5.51.01.0008022	55		2 860,00
Wymiana stawu	H01	5.51.01.0008001	92		4 784,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia NFZ 89/2013/DSOZ [46]

Na podstawie raportu NFZ *Endoprotezoplastyka Stawowa w 2012 r.*, przyjęto że wymiana stawów wykonywana jest jedynie u dorosłych (w grupie wiekowej do 20 lat wykonano tylko 23 tego typu operacje, przy czym dane te dotyczą całej populacji Polski a nie jedynie chorych na hemofilię). Na podstawie publikacji *Windyga 2006* [41] oszacowano warunkowy rozkład zabiegów. Odsetki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12.**

**Rozkład zabiegów wykonywanych w związku z leczeniem stawów docelowych**

Zabieg	JGP	Liczba chorych z przebyłym zabiegiem (Windyga 2006)	Chorzy do 18 roku życia	Chorzy w wieku 18-100 lat
Synowektomia	H22	18	94,74%	85,71%
Artrodeza stawu	H22	1	5,26%	4,76%
Wymiana stawu	H01	2	Nie dotyczy	9,52%

Źródło: opracowanie własne

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany w oparciu o dane z tabel wyżej przeciętny koszt zabiegów chirurgicznych w zależności od wieku chorego.

**Tabela 13.**  
**Przeciętny koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych uwzględniony w analizie**

Wiek	Koszt zabiegu (PLN)
██████████	██████████
██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne

## 7.4. Koszty diagnostyki i monitorowania

W celu określenia diagnostyki i monitorowania stanu zdrowia chorych posłużono się projektem *Programu lekowego* [31]. Ocena skuteczności leczenia polega na wykonaniu:

- RTG<sup>10</sup> stawów – nie częściej niż raz w roku,
- USG<sup>11</sup> stawów – nie rzadziej niż raz w roku,
- NMR<sup>12</sup> w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów,

oraz badań morfologicznych związanych z prowadzeniem rejestru krwawień dla danego pacjenta. Na podstawie *Zarządzenia NFZ 78/2013/DGL* [45] oceniono, że procedury te mogą być rozliczane w ramach ryczałtów za diagnostykę. W analizie przyjęto średnią wycenę punktową ryczałtu rocznego na podstawie wyceny: *Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii* o wartości 60 punktów oraz *Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii* o wartości 100 punktów. W poniższej tabeli przedstawiono koszt diagnostyki i monitorowania.

<sup>10</sup> RTG - badanie promieniami rentgena

<sup>11</sup> USG – badanie za pomocą ultrasonografu

<sup>12</sup> NMR – badanie za pomocą rezonansu magnetycznego

**Tabela 14.**  
**Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN)**

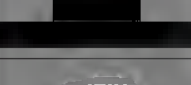
Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt całkowity (PLN)	Koszt roczny średni (PLN)
5.08.08.0000021	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii	60	52	3 120	4 160
5.08.08.0000022	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Regionalne centra leczenia hemofilii	100	52	5 200	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia NFZ 78/2013/DGL [45]

## 7.5. Całkowity koszt różniący

Ceny czynników krzepnięcia uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 7.1. Koszty w analizie zdecydowano się podzielić w następujący sposób: gdy wielkość kosztu jest stała w okresie roku, wyznaczano koszty roczne, natomiast gdy jest zmienna, wyznaczono koszty jednostkowe. Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN)**

Kategoria kosztu	Koszt jednostkowy	Koszt roczny	Jednostki	Model
<b>Koszt czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce</b>				
		█	█	█
		█	█	█
pdFIX	-	6 516,15	PLN/kg m.c.	rFIX vs pdFIX
<b>Koszt czynników krzepnięcia stosowanych w leczeniu na żądanie</b>				
	█		█	█

Kategoria kosztu	Koszt jednostkowy	Koszt roczny	Jednostki	Model
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
pdFIX	230,15	-	PLN/kg m.c.	rFIX vs pdFIX
<b>Koszt czynników krzepnięcia podawanych w związku z zabiegami chirurgicznymi</b>				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
pdFIX	758,32	-	PLN/kg m.c.	rFIX vs pdFIX
<b>Pozostałe koszty</b>				
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie	572	-	PLN	PROF vs OD *rFIX vs pdFIX
Koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych u chorych w wieku [0-18] lat	2 860,00	-	PLN	PROF vs OD *rFIX vs pdFIX
Koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych u chorych w wieku 18-100 lat	3 709,90	-	PLN	PROF vs OD
Koszty diagnostyki i monitorowania	-	4 160,00	PLN	PROF vs OD *rFIX vs pdFIX

\*koszt w dodatkowej analizie kosztów użyteczności

Źródło: opracowanie własne

## 8. Modelowanie

### 8.1. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie

z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

## 8.2. Przeżycie chorych

Konieczne było wykonanie modelowania przeżycia chorych z rozpatrywanej populacji. W obliczeniach wykorzystano między innymi najnowsze dostępne tablice trwania życia dla populacji ogólnej, publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) [8]. Na podstawie *Analizy klinicznej* [7] oraz publikacji *Plug 2006* [29], po wyłączeniu zgonów związanych z HIV lub HCV wśród chorych na hemofilię, w tym szczególnie wśród cierpiących na jej ciężką postać, śmiertelność jest wyższa niż w populacji ogólnej. W poniższej tabeli przedstawiono wartości standaryzowanych współczynników zgonów w zależności od postaci hemofilii z publikacji *Plug 2006*, które wykorzystano w analizie w celu korekty śmiertelności oraz rozkład dla poszczególnych postaci hemofilii B w zależności od postaci. Odsetki chorych z daną postacią hemofilii B wyznaczono na podstawie *Analizy klinicznej* [7] (patrz rozdział 7.1.3.1, Tabela 5).

**Tabela 16.**

**Dane wykorzystane do korekty przeżycia chorych na hemofilię B**

Postać hemofilii	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR)	Odsetek chorych z daną postacią hemofilii (w hemofilii B)
Ciężka (1)	2,8	47%
Umiarkowana (2)	2,3	22%
Łagodna (3)	Przyjęto 1, ponieważ różnica w stosunku do populacji generalnej nie była istotna statystycznie [29]	31%

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Plug 2006* [29]

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) chorych na hemofilię B oszacowano za pomocą następujących wzorów:



### 8.3. Masa ciała

Ilość czynnika krzepnięcia podawana choremu wyrażona jest w j.m. na kilogram masy ciała. W związku z tym konieczne jest modelowanie przeciętnej masy ciała chorych w całym horyzoncie analizy. W tym celu posłużono się danymi z publikacji Łoś-Rycharska 2006 [19], Odgen 2004 [28] oraz Raport waga i nadwaga Polaków [32]. W przypadku masy dziecka do 1 roku życia, uwzględniono średnią wartość masy ciała chłopców w pierwszych 4 kwartałach życia na podstawie publikacji Łoś-Rycharska 2006 (chłopcy karmieni naturalnie). Następnie masę ciała chłopców do 18 roku życia określono na podstawie publikacji Odgen 2004. Masę ciała mężczyzn powyżej 18 roku życia określono na podstawie publikacji Raport waga i nadwaga Polaków. W poniższej tabeli przedstawiono przeciętną masę ciała w zależności od wieku chorego uwzględnioną w analizie.

**Tabela 17.**  
**Przeciętna masa ciała**

Wiek	Masa ciała (kg)
0	7,72
1	13,70
2	15,90
3	18,50
4	21,30
5	23,50
6	27,20
7	32,70
8	36,00
9	38,60
10	43,70
11	50,40
12	53,90
13	63,90
14	68,30
15	74,40
16	75,60
17	75,60
18-30	76,10
31-40	79,72
41-50	83,10
51-60	80,52
60+	79,40

Źródło: opracowanie własne na podstawie Łoś-Rycharska 2006 [19], Odgen 2004 [28] oraz Raport waga i nadwaga Polaków [32]

## 8.4. Jakość życia

### 8.4.1. Jakość życia w analizie podstawowej

Modelowanie jakości życia w analizie podstawowej oparto o wzory zaczerpnięte z publikacji [19]. Jakość życia chorych zależy od wieku ( $t$ ) oraz sposobu leczenia ( $i$ ) ze wzoru:

**Tabela 18.**  
**Parametry funkcji użytej do modelowania jakości życia**

Sposób leczenia	Stała ( $\alpha_{0t}$ )	Wiek ( $\alpha_{1t}$ )

Zródło: opracowanie własne na podstawie

W przypadku, gdy jakość życia uzyskana ze wzoru przyjmowała wartość powyżej jeden, w analizie uwzględniono wartość równą 1.

### 8.4.2. Jakość życia w analizie wrażliwości

Dodatkowo w analizie wrażliwości wykorzystano jakość życia z publikacji

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D uwzględnia następujące czynniki determinujące jakość życia: mobilność, zdolność do samoopieki, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz niepokój [24]. W publikacji zwrócono uwagę, na wzrastającą liczbę negatywnych odpowiedzi w związku z problemami z samoopieką, codziennymi czynnościami oraz niepokojem u chorych, którzy spędzali mniej czasu na profilaktyce. Na tej podstawie przyjęto, że jakość życia mierzona za pomocą EQ-5D uwzględnia wszystkie stany zdrowia wynikające z objawów hemofilii B i sposobu leczenia.

Dodatkowo dla porównania rFIX vs pdFIX w przypadku obliczenia wartości CUR dla ocenianych interwencji uwzględniono, iż jakość życia chorych w przedziale 0-18 stosujących



profilaktykę rFIX lub pdFIX będzie równa użyteczności podanej w publikacji [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

### 8.5. Porównanie rFIX vs pdFIX

W przypadku porównania rFIX vs pdFIX odnaleziono jedynie badania jednoramienne bardzo niskiej jakości. W badaniach wskazywano, że chorzy stosowali profilaktykę pierwotną lub wtórną (wyniki przedstawiono łącznie) lub też podawano jedynie informację, że była to profilaktyka rutynowa nie określając jaki jest jej rodzaj. Z uwagi na niską dokładności dowodów naukowych i brak możliwości porównania rFIX vs pdFIX w analizie założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa rFIX i pdFIX. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przyjęta w modelu długość cyklu wynosi 1 rok. Długość cyklu została wybrana ze względu na formę danych dostępnych w badaniach klinicznych, w których prezentowano liczbę krwawień na rok.

Ze względu na to, iż nie odnaleziono badań, dzięki którym możliwe byłoby porównanie pośrednie lub bezpośrednie ocenianej interwencji i komparatora<sup>13</sup> (rFIX vs pdFIX), analizę kosztów stosowania terapii przeprowadzono przy założeniu porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa obu analizowanych terapii (brak dowodów naukowych potwierdzających wyższość ocenianej interwencji i komparatora).

[REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto, iż chorzy w wieku 0-18 lat zarówno w ramieniu ocenianej interwencji rFIX, jak również w ramieniu komparatora stosują profilaktykę. Założono, że jeśli u chorego w trakcie profilaktyki dojdzie do epizodu krwawienia, zostanie zastosowane leczenie na żądanie. Częstość epizodów krwawień w cyklu określono na podstawie danych z badania *Valentino 2014* [39] dotyczących liczby krwawień w roku, w ramieniu profilaktyki (2,6 krwawień w roku). Modelowanie oczekiwanej liczby operacji w poszczególnych latach (0-18 r.ż.) opisano w rozdziale 8.6.4. Dane dotyczące kosztów rFIX oraz pdFIX, jak również dawkowania tych terapii w profilaktyce, w leczeniu na żądanie oraz w przypadku zabiegu chirurgicznego przedstawiono w rozdziale 7.

[REDACTED]

<sup>13</sup> Odnaleziono jedynie badania jednoramienne, które były bardzo niskiej jakości, dlatego też zestawienie odnalezionych wyników ma charakter wyłącznie poglądowy, mający na celu wykazanie ogólnego efektu działania każdego z leków a wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy rFIX i pdFIX nie wydaje się być uzasadnione.

[Redacted text block]

W przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych, jak również w przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* odnaleziono następujące badania, w których oceniano jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 8.5.1. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

[Redacted text block]

**Tabela 20.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTM [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTM [1]
Horyzont czasowy	0-18 r.ż.	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	1 rok	Założenie na podstawie dostępnych danych z badania klinicznego
Cena pdFIX	Tabela 2	
Dawkowanie rFIX w profilaktyce	Tabela 3	Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX® [2], Projekt Programu lekowego [31]
Dawkowanie pdFIX w profilaktyce	Tabela 3	Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine® [3], Projekt Programu lekowego [31]
Dawkowanie rFIX w leczeniu na żądanie	Tabela 6	Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX® [2]
Dawkowanie pdFIX w leczeniu na żądanie	Tabela 6	Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine® [3]
Dawkowanie rFIX w związku z zabiegami chirurgicznymi	Tabela 8	Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX® [2]
Dawkowanie pdFIX w związku z zabiegami chirurgicznymi	Tabela 8	Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine® [3]
Jakość życia	Tabela 18	
Masa ciała	Tabela 17	Łoś-Rycharska 2006 [19], Odgen 2004 [28]
Standaryzowany współczynnik śmiertelności wykorzystany do korekty OS	Tabela 16	Plug 2006 [29]

Parametr	Wartość	Źródło
Dane dotyczące OS	Tabela 46	Dane GUS [8]
Liczba krwawień	Tabela 21	Valentino 2014 [39]
Definicja stawów docelowych	4 krwawienia do stawów w ciągu 6 miesięcy	Takedani 2013 [38]
Składowe całkowitego kosztu różniącego	Tabela 15	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

## 8.6. Porównanie PROF vs OD

### 8.6.1. Struktura modelu

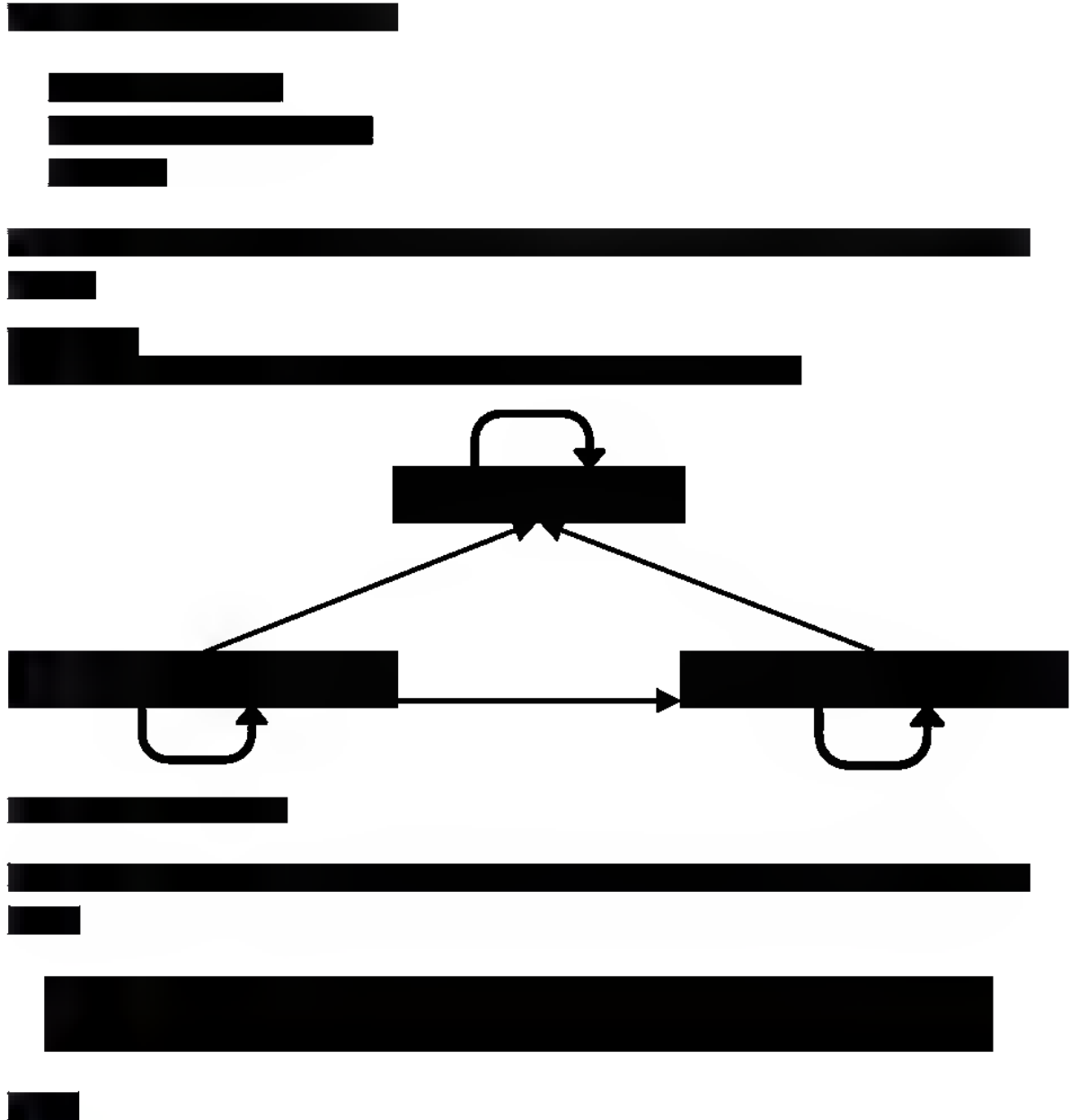
Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. Spełniający te wymagania model oraz wszelkie obliczenia wykonano wykorzystując program MS Excel 2013.

Modelowanie wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przyjęto, że dożywotni horyzont czasowy zamyka się w 101 latach (zarówno w ramieniu ocenianej interwencji, jak i w ramieniu komparatora w stanie zgon wystąpił u 99,8% chorych), więc w analizie podstawowej dla początkowego wieku chorych 0 lat obejmuje on chorych w wieku do 100 lat włącznie. Do określenia prawdopodobieństwa zgonu związanego z wiekiem wykorzystano dane z tablic trwania życia, publikowanych przez GUS [8]. Dane te zostały skorygowane tak, aby uwzględniały wyższą śmiertelność u chorych z postacią ciężką i umiarkowaną hemofilii B [29] (patrz rozdział 8.2).

W analizie [REDACTED] uwzględniono porównanie rFIX stosowanego w ramach profilaktyki do wieku 26 lat (reprezentowanym przez ramię PROF) z rFIX stosowanym profilaktyce u dzieci do 18 .r. z a następnie w leczeniu na żądanie w wieku od 18 do 26 lat

(reprezentowanym przez ramię OD). Podejście to jest zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [33] (uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 2.).

Przyjęta w modelu długość cyklu wynosi 1 rok. Długość cyklu została wybrana ze względu na formę danych w badaniu *Valentino 2014* [39], w których prezentowano liczbę krwawień na rok.



---

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 8.6.2. Opis stanów uwzględnionych w modelu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### 8.6.3. Liczba krwawień do stawów i krwawień ogółem


Głównym problemem w hemofilii B jest skłonność do krwawień. Najczęściej wymienia się tutaj krwawienia: do stawów, do mięśni, do tkanek miękkich, pourazowe czy krwimocz, przy czym około 80% wszystkich krwawień występuje w obrębie układu ruchu. Następstwem niedoboru lub dysfunkcji czynnika IX jest wytworzenie przez organizm niedostatecznej ilości trombiny odpowiedzialnej za przekształcenie fibrynogenu w fibrynę. Proces krzepnięcia nie zostaje zakończony, co prowadzi do przedłużenia czasu krwawienia [7].

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* [7] stwierdzono statystycznie istotne różnice w rocznej częstości występowania krwawień do stawów, krwawień spowodowanych urazem, krwawień spontanicznych oraz krwawień ogółem u chorych stosujących profilaktykę w stosunku do chorych stosujących leczenie na żądanie. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie dwa punkty końcowe: liczba krwawień ogółem oraz liczba krwawień do stawów. W modelu nie uwzględniono krwawień spontanicznych oraz krwawień spowodowanych urazem, ponieważ uwzględnione są one w liczbie krwawień ogółem oraz przyjęto konserwatywnie, że nie wymagają one innego lub dodatkowego postępowania terapeutycznego. Liczbę krwawień do stawów oraz krwawień ogółem uzależniono od rodzaju leczenia stosowanego przez chorego: profilaktyka oraz leczenia na żądanie.

#### 8.6.3.1. Liczba krwawień do stawów i krwawień ogółem u chorych stosujących profilaktykę

  
 Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 21).

#### 8.6.3.2. Liczba krwawień do stawów i krwawień ogółem u chorych stosujących leczenie na żądanie


[REDACTED]

W badaniach dotyczących dyskontynuacji profilaktyki, przedstawionych w *Analizie klinicznej*, stwierdzono statystycznie istotne różnice w medianie liczby krwawień do stawów na rok u chorych, którzy stosowali nieprzerwaną profilaktykę w stosunku do chorych, którzy zamienili profilaktykę na leczenie na żądanie. Oceniono, że ryzyko krwawień wzrasta szybko po zaprzestaniu profilaktyki [7]. W badaniu *Van Dijk 2005* [40]<sup>15</sup> zwrócono uwagę, że u około jednej trzeciej chorych, możliwe jest przerwanie profilaktyki przy jednoczesnym zachowaniu niskiej liczby krwawień do stawów. [REDACTED]


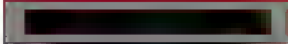


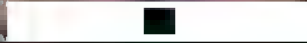


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---























#### 8.6.4. Zabiegi chirurgiczne związane z leczeniem stawów docelowych

Krwawienia do stawów są istotnym punktem końcowym wykazany w badaniu *Valentino 2014* [39]. Krwawienia te wyróżniają się tym, że wymagają dodatkowego postępowania terapeutycznego, związanego z występowaniem stawów docelowych.

Staw docelowy oznacza, staw do którego następują częste krwawienia. Charakteryzują się on tym, że w okresach między krwawieniami nie powraca do stanu wyjściowego, przez co istnieje większe ryzyko jego wczesnego uszkodzenia. Nawracające krwawienia prowadzą do destrukcji stawu, czyli artropatii hemofilowej [9, 48]. Leczenie stawów docelowych może przybierać różne formy: synowektomię, artrodezę stawu, lub nawet całkowitą wymianę stawu [9]. Wycenę leczenia stawów docelowych przedstawiono w rozdziale 7.3.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 8.6.5. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTM [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTM [1]
Horyzont czasowy	dożywotni	Założenie
Początkowy wiek chorego uwzględnionego w modelu	0	Założenie na podstawie Narodowego programu leczenia chorych na hemofilię [23]

<sup>16</sup> Czas pomiędzy kolejnymi zdarzeniami w rozkładzie Poissona pochodzi z rozkładu wykładniczego, co oznacza, że można go wykorzystać do modelowania zjawisk dyskretnych, gdy prawdopodobieństwo wystąpienia zjawiska jest stałe w czasie. Ponieważ długość pojedynczego cyklu w analizie wynosi 1 rok, co jest zgodne z definicją punktów końcowych w badaniach klinicznych, uzasadnione jest przyjęcie założenia, że w tym czasie ryzyko krwawień jest stałe.

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek zakończenia profilaktyki w ramieniu OD	18	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [27]
Wiek zakończenia profilaktyki w ramieniu PROF	26	Projekt Programu lekowego [31]
Długość cyklu w modelowaniu	1 rok	Założenie na podstawie dostępnych danych z badania klinicznego
Dawkowanie rFIX w profilaktyce	Tabela 3.	Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX® [2]
Dawkowanie rFIX w leczeniu na żądanie	Tabela 6.	Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX® [2]
Dawkowanie rFIX w związku z zabiegami chirurgicznymi	Tabela 8.	Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX® [2]
Jakość życia	Tabela 18.	
Masa ciała	Tabela 17.	Łoś-Rycharska 2006 [19], Odgen 2004 [28] oraz Raport waga i nadwaga Polaków [32]
Dane dotyczące OS	Tabela 46.	Dane GUS [8]
Liczba krwawień i krwawień do stawów	Tabela 21.	Valentino 2014 [39], Van Dijk 2005 [40]
Rozkład krwawień do stawów		
Definicja stawów docelowych	4 krwawienia do stawów w ciągu 6 miesięcy	Takedani 2013 [38]

Parametr	Wartość	Źródło
Składowe całkowitego kosztu różniącego	Tabela 15.	[REDAKTED]

Źródło: opracowanie własne

## 8.7. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

## 9. Wyniki analizy

### 9.1. Porównanie rFIX vs pdFIX

#### 9.1.1. [REDAKTED]

Z uwagi na założenie o porównywalnym profilu skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna [REDAKTED]. Uwzględniono w niej jedynie koszty różniące związane z kosztem czynników krzepnięcia.

[REDAKTED]

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie [REDAKTED] całkowity koszt terapii, ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego terapią rFIX wynosi

██████████, natomiast terapią pdFIX wynosi ██████████. Różnica w kosztach wynosi ██████████ na korzyść pdFIX.

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie ██████████ całkowity koszt terapii, ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego terapią rFIX wynosi ██████████ natomiast terapią pdFIX wynosi ok. ██████████. Różnica w kosztach wynosi ██████████ na korzyść pdFIX.

Wartość całkowitych kosztów oraz kosztu inkrementalnego przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 23.**  
**Całkowite koszty stosowania ocenianej interwencji i komparatora oraz koszt inkrementalny, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie**

Kategoria kosztowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty czynników krzepnięcia w terapii (do 18 r.ż.)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

### 9.1.2. ██████████

W ramach analizy ekonomicznej, do oceny opłacalności stosowania rFIX vs pdFIX, zastosowano ██████████

Efekty zdrowotne i koszty (zarówno różniące jak i nieróżniące oceniane technologie) związane z każdą z analizowanych technologii medycznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26). Wartości te zostały zdyskontowane zgodnie z *Wytycznymi AOTM*.

<sup>17</sup> Wskazano wartości zaokrąglone. W obliczeniach posługiwano się wartościami bez zaokrągleń.

<sup>18</sup> Wskazano wartości zaokrąglone. W obliczeniach posługiwano się wartościami bez zaokrągleń.



Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie wspólnej (tożsamej z perspektywą płatnika publicznego) [REDACTED].

**Tabela 24.**  
**Wyniki [REDACTED] dla terapii rFIX oraz pdFIX**

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

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo przedstawiono również wyniki analizy kosztów użyteczności dla terapii rFIX oraz pdFIX w przypadku uwzględnienia wyników zdrowotnych na podstawie publikacji [REDACTED]

**Tabela 25.**  
**Wyniki [REDACTED] dla terapii rFIX oraz pdFIX przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych na podstawie publikacji [REDACTED]**

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

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 9.1.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





	PROF		OD

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**

w przyjętym horyzoncie czasowym

	PROF vs OD
Inkrementalna wartość QALY	0,78
<b>Perspektywa płatnika publicznego i wspólna</b>	
<b>Perspektywa płatnika publicznego i wspólna</b>	

	PROF vs OD
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

Zastosowanie u chorych PROF wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 0,78 roku życia w pełnym zdrowiu [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 9.2.2. [REDACTED]

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych oraz wyników zdrowotnych (QALY) został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 29.** dla porównania PROF vs OD

Parametr	PROF		OD	
	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności (min; max)	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności (min; max)
Wynik zdrowotny QALY	21,61	min = 17,32; max = 45,11	20,83	min = 16,74; max = 43,47
<b>Perspektywa płatnika publicznego i wspólna</b>				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa płatnika publicznego i wspólna</b>				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	PROF		OD	
	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności (min; max)	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności (min; max)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

---

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.



[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	6
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	6
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted] zebrano w poniższych tabelach.

















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

Źródło: opracowanie własne

Ze uwagi na uwzględnienie horyzontu dożywotniego w modelu PROF vs OD, parametry związane z dyskontem kosztów i wyników zdrowotnych mają duży wpływ na wyniki [REDACTED]. Ze względu na to zaobserwować można duży rozrzut kosztów i wyników zdrowotnych. Podobnie w [REDACTED] kosztów wykonanej w horyzoncie 18 lat, parametr związany z dyskontem kosztów również powoduje duży rozrzut kosztów różniących oceniane interwencje.

Na podstawie analizy wrażliwości [REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

Zaznaczyć należy, że [REDACTED], ten wariant analizy traktować należy jako podstawowy.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wnioskowanie nie ulega zmianie. Analiza wrażliwości pokazuje, [REDACTED]

Wnioskowanie w analizie [REDACTED] ulega zmianie w przypadku parametru:

Ⓢ [REDACTED]

## 11. Analiza progowa

W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, czyli w przypadku porównania rFIX vs pdFIX w populacji dzieci (założono porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych interwencji ze względu na brak dowodów dotyczących wyższości której z rozpatrywanych technologii),

zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [33] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów terapii rFIX i pdFIX równa jest zero.

Ze względu na to, iż w przypadku porównania rFIX vs pdFIX wykonano [REDACTED] [REDACTED] analiza ekonomiczna zawiera również kalkulację progowej ceny zbytu zgodnie z §5.6. pkt.3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Ze względu na to, iż uwzględniono taki sam efekt zdrowotny w ramieniu profilaktyki z zastosowaniem rFIX oraz profilaktyki z zastosowaniem pdFIX (uwzględniono jakość życia odnalezioną w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia w ramieniu profilaktyki), [REDACTED] [REDACTED]

W przypadku porównania PROF vs OD zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [33] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji* [36]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [34]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011* [26] PKB per capita wyniosło w Polsce 37 127 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **111 381 PLN**.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej w przypadku porównania wnioskowanej PROF vs OD oraz dla oszacowania wyników [REDACTED] [REDACTED]

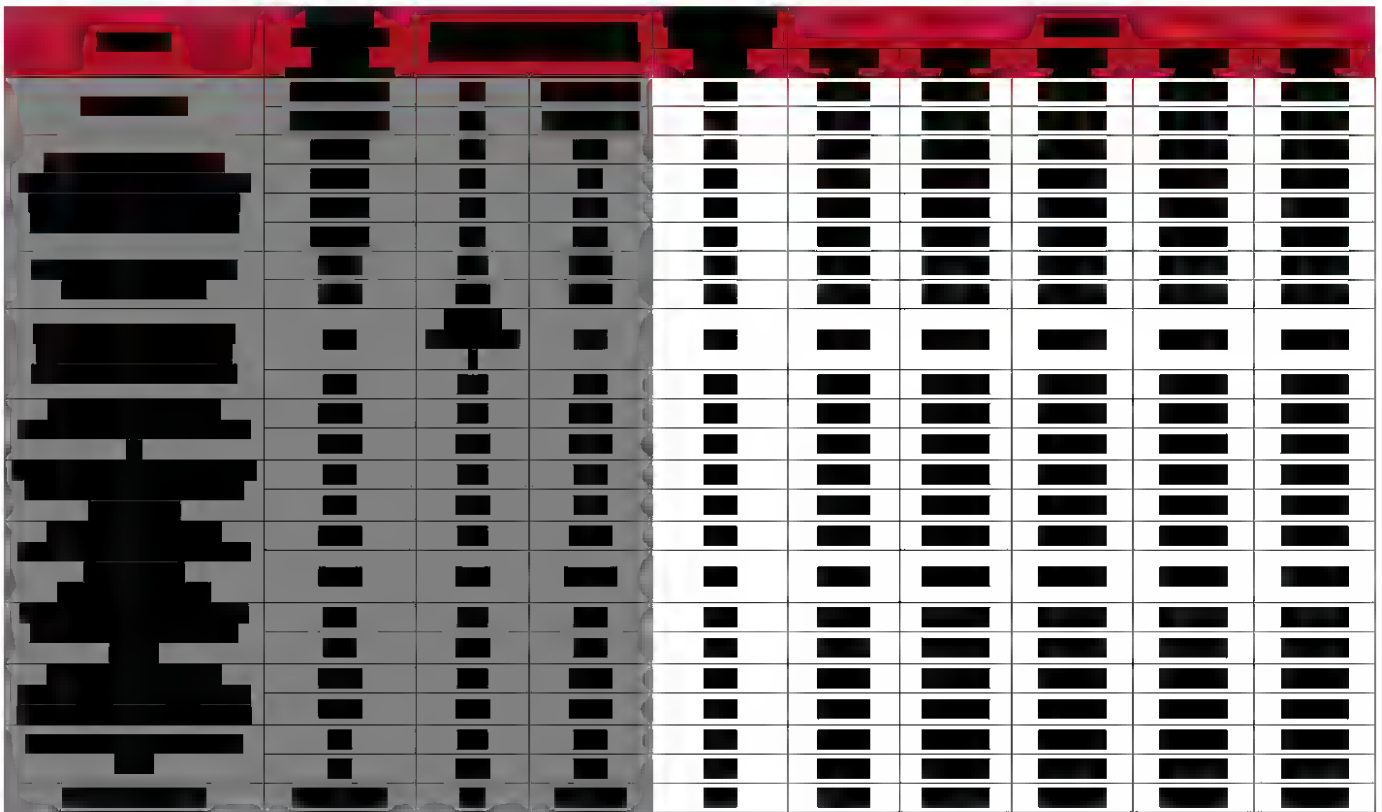
Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.



Źródło: opracowanie własne

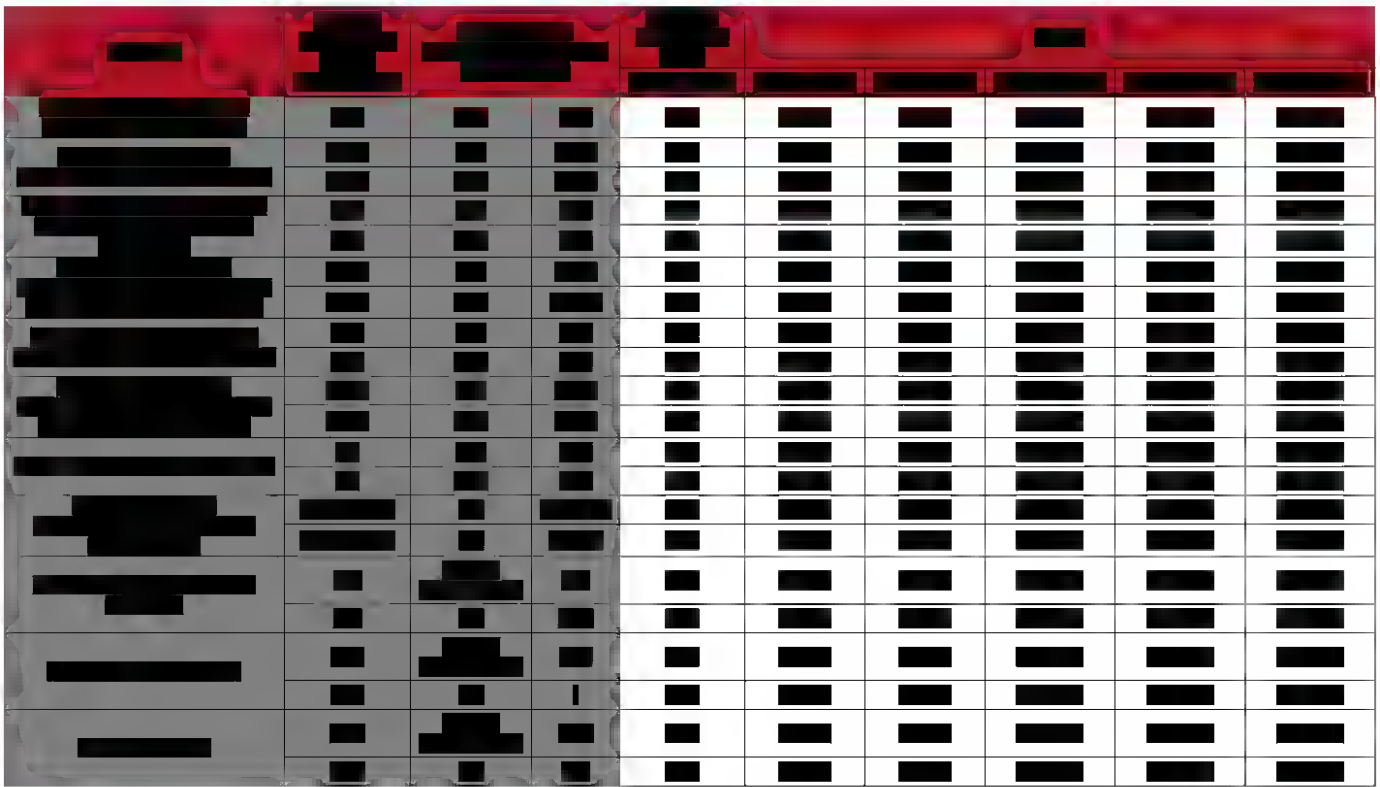
**Tabela 37.**  
Wyniki analizy progowej dla porównania PROF vs OD





The table consists of a grid of cells. The top row is highlighted in red. The bottom row is highlighted in grey. The majority of the cells in the grid are filled with black, indicating that the data has been redacted. The grid is approximately 15 columns wide and 20 rows high, with the red and grey rows at the top and bottom respectively.





The table consists of a grid of cells. The top row is highlighted in red. The bottom row is highlighted in grey. The majority of the cells in the grid are blacked out, obscuring the data. The grid is approximately 15 columns wide and 20 rows high, with the red and grey rows at the top and bottom respectively.





Źródło: opracowanie własne

Ze względu na to, iż uwzględniono taki sam efekt zdrowotny w ramieniu profilaktyki z zastosowaniem rFIX oraz profilaktyki z zastosowaniem pdFIX (uwzględniono jakość życia odnalezioną w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia w ramieniu profilaktyki), [REDACTED]

## 12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Analizę wykonano przy założeniu jednakowej skuteczności leków w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Założenie to przyjęto ze względu na brak badań klinicznych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rFIX osobno dla profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Należy jednak zauważyć, że przy założeniu jednakowej skuteczności interwencji (rFIX) i komparatora (pdFIX) w profilaktyce pierwotnej jak i wtórnej, podejście to nie ma to wpływu na wyniki analizy.

W analizie porównano profilaktykę z brakiem leczenia w populacji chorych w wieku 18-26 lat,

[REDACTED]

W porównaniu rFIX vs pdFIX przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie rozważanych technologii medycznych. Założenie to zostało przyjęte z

uwagi na brak dowodów naukowych<sup>19</sup>, pozwalających na stwierdzenie wyższej skuteczności rFIX względem pdFIX (zamieszczone w *Analizie klinicznej* [7] zestawienie odnalezionych wyników ma charakter wyłącznie pogładowy, mający na celu wykazanie ogólnego efektu działania każdego z leków a wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy rFIX i pdFIX nie wydaje się być uzasadnione). W analizie uwzględniono taki sam efekt zdrowotny w ramieniu profilaktyki z zastosowaniem rFIX oraz profilaktyki z zastosowaniem pdFIX (uwzględniono jakość życia odnalezioną w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia w ramieniu profilaktyki).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

<sup>19</sup> Odnaleziono jedynie badania jednoramienne bardzo niskiej jakości. W badaniach wskazywano, że chorzy stosowali profilaktykę pierwotną lub wtórną (wyniki przedstawiono łącznie) lub też podawano jedynie informację, że była to profilaktyka rutynowa nie określając jaki jest jej rodzaj.

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie nie uwzględniono również kosztów czynników krzepnięcia stosowanych przy konieczności założenia centralnego dostępu dożylnego (dawkowanie czynników krzepnięcia przy zabiegach określono dokładnie w projekcie *Programu lekowego*). Konieczność założenia dostępu nie występuje bowiem w przypadku wszystkich chorych. Jest to indywidualne i uzależnione od możliwości dostępu do żył u danego chorego [14]. Dodatkowo koszty czynników krzepnięcia związanych z założeniem takiego portu są zbliżone w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora.

Wyznaczenie zużycia czynników krzepnięcia IX wymagało przyjęcia wartości przeciętnej masy ciała dla całego horyzontu czasowego. W tym celu posłużono się danymi z publikacji *Łoś-Rycharska 2006* [19], *Odgen 2004* [28] oraz *Raport waga i nadwaga Polaków* [32]. W przypadku masy dziecka do 1 roku życia, uwzględniono średnią wartość masy ciała chłopców w pierwszych 4 kwartałach życia na podstawie publikacji *Łoś-Rycharska 2006* (chłopcy karmieni naturalnie). Następnie masę ciała chłopców do 18 roku życia określono na podstawie publikacji *Odgen 2004*, co związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Masę ciała mężczyzn powyżej 18 roku życia określono na podstawie publikacji *Raport waga i nadwaga Polaków*.

Przeżycie całkowite chorych na hemofilię B [REDACTED]  
[REDACTED] W badaniu



tym wykazano, że istotne różnice w śmiertelności dotyczą populacji mieszanej (obejmującej chorych na hemofilię A i B) z postacią ciężką i umiarkowaną, przeżycie części chorych zostało odpowiednio skorygowane (patrz rozdział 8.2). [REDACTED]

W analizie koszt diagnostyki i monitorowania chorych stosujących profilaktykę wyceniono w oparciu o średnią wycenę punktową ryczałtu rocznego na podstawie wyceny: *Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii* o wartości 60 punktów oraz *Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii* o wartości 100 punktów (uwzględniono średnią wycenę punktową). Ze względu na brak informacji na temat monitorowania chorych poza *Programem lekowym*, przyjęto, że nie odbywają oni żadnych wizyt kontrolnych co jest założeniem konserwatywnym.

W analizie uwzględniono koszt wynikający z krwawień do stawów w przypadku wystąpienia 4 krwawień do stawów następujących w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy. W koszcie tym konieczne było uwzględnienie cen endoprotez. Endoprotezy kupowane są przez świadczeniodawców na przetargach, dlatego ustalenie ich kosztu jest trudne i wiąże się z niepewnością. W analizie przyjęto cenę implantu stawu kolanowego [REDACTED]

W analizie podstawowej uwzględniono jakość życia w oparciu o badanie [REDACTED]. Oszacowanie jakości życia u dzieci chorych na hemofilię B stanowi ograniczenie ze względu na brak wiarygodnych badań oceniających jakość życia w tej populacji. W początkowych cyklach wzór na jakość życia z publikacji [REDACTED]

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

## 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie rFIX zamiast pdFIX w populacji dzieci [REDACTED], co wynika z różnic w kosztach leków i uwzględnionego dawkowania. Wnioski te

są jednak konsekwencją przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie rozważanych technologii medycznych. Założenie to zostało jednak przyjęte z uwagi na brak dowodów naukowych, pozwalających na stwierdzenie wyższej skuteczności rFIX względem pdFIX.

██  
 ██  
 ██  
 ██

Finansowanie profilaktyki z zastosowaniem rFIX do 26 r.ż. w ramach kategorii dostępności lek stosowany w *Programie lekowym*, przyczyni się do zapobiegania artropatii hemofilowej (zapobieganie wylewów dostawowych), a zatem zmniejszenia zapotrzebowania na bardzo kosztowne u chorych na hemofilię zabiegi ortopedyczne oraz poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia.

## 14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje *Lippert 2005* [18] oraz *Miners 2002* [20].

Celem publikacji *Lippert 2005* [18] jest ocena kosztów-efektywności stosowania profilaktyki w porównaniu z leczeniem na żądanie z perspektywy płatnika publicznego w Holandii, Niemczech, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Należy zwrócić uwagę, że w publikacji analizowana jest profilaktyka zarówno z zastosowaniem czynnika rekombinowanego, jak i osoczopochodnego, co stanowi ograniczenie możliwości porównania wyników. Populację uwzględnioną w analizie stanowią chorzy na ciężką postać hemofilii A lub B, u których nie stwierdzono występowania inhibitora. Horyzont przedstawionej analizy wynosi jeden rok. Analizę oparto na wynikach wieloośrodkowego badania zużycia technologii medycznych w leczeniu hemofilii, obejmującego 18 ośrodków medycznych w 10 krajach. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty czynnika krzepnięcia, koszty hospitalizacji, koszty leczenia ambulatoryjnego w specjalistycznych przychodniach oraz koszty wizyt internistycznych. Jakość życia chorych mierzono za pomocą kwestionariusza SF-6D.

Celem publikacji *Miners 2002* [20] jest ocena kosztów-efektywności stosowania profilaktyki w porównaniu z leczeniem na żądanie z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii. Należy zwrócić uwagę, że w publikacji analizowana jest profilaktyka zarówno z zastosowaniem czynnika rekombinowanego jak i oszczopochodnego, co stanowi ograniczenie możliwości porównania wyników. Analizę wykonano przy wykorzystaniu modelu Markowa, uwzględniającego 4 stany: żyjący, wymagający operacji, operacja oraz zgon. Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono koszty czynników krzepnięcia, koszty operacji ortopedycznych, koszty wizyt lekarskich oraz pośrednie koszty hemofili: stracony czas pracy. Jakość życia zmierzono za pomocą formularza EQ-5D.

Poniższa tabela zawiera wyniki analiz przedstawionych w publikacjach *Miners 2002* [20] i *Lippert 2005* [18].

**Tabela 40.**  
**Wyniki innych analiz ekonomicznych**

Autor badania i rok publikacji	Horyzont	Metodyka	Wariant	Inkrementalne QALY	Koszt inkrementalny	ICUR
<i>Miners 2002*</i>	Dożywotni	Model Markowa, EQ-5D	Infuzja co 4 dni	11,79	£133 818	8600
			Infuzja co 3 dni		£18 413	829
			Infuzja co 2 dni		£-1677	Dominujący
			Infuzja co 1 dzień		£-23 541	Dominujący
<i>Lippert 2005**</i>	1 rok	Badanie obserwacyjne, SF-6D	Niemcy, =<30 lat	0,0328	EUR 72 521	2 212 749
			Niemcy, >30 lat	0,0187	EUR 89 157	4 766 366
			Szwecja, =<30 lat	b.d.	b.d.	b.d.
			Szwecja, >30 lat	0,0187	EUR 107 446	5 744 120
			Holandia, =<30 lat	0,0328	EUR 75 246	2 294 085
			Holandia, >30 lat	0,0187	EUR 82 333	4 402 834
			Wielka Brytania, =<30 lat	0,0328	EUR 101 532	3 097 931
			Wielka Brytania, >30 lat	0,0187	EUR 106 410	5 688 753

\*przedstawione wyniki odnoszą się do dawki czynnika krzepnięcia 32,5 j.m.

\*\*przedstawione wyniki dotyczą jedynie populacji nie zarażonej wirusem HIV

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Miners 2002* [20] i *Lippert 2005* [18].

[REDACTED]

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[REDACTED]

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie **płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną)** [REDACTED]

[REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ⓢ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

④ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

④ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

④ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

④ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

④ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

④ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

④ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

## 15. Załączniki

### 15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

#### 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na hemofilię B<sup>20</sup>;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.<sup>21</sup>

##### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

<sup>20</sup> 

<sup>21</sup> Ze względu na znaczną liczbę badań, w których dokonano pomiaru jakości życia chorych na hemofilię, w analizie włączano tylko badania, w których wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Kwestionariusz EQ-5D jest skalą oceny jakości preferowaną przez NICE [25].

### 15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarke PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 41.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1

Data ostatniego wyszukiwania: 12.05.2014r.

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

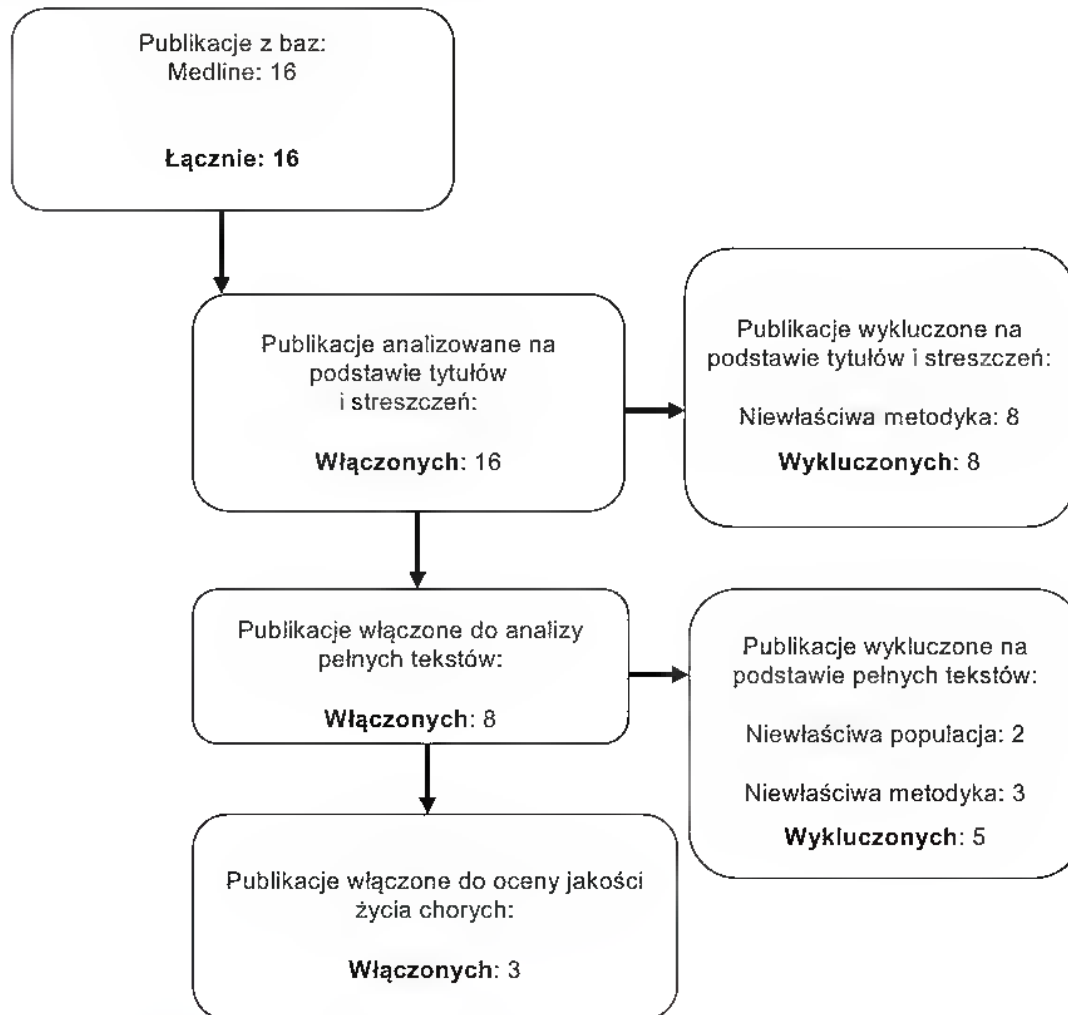
### 15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ([REDACTED]). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ([REDACTED]) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.



**Rysunek 2.**  
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [30]

#### 15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 16 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 8 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono trzy publikacje do oceny jakości życia chorych. Publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu były: *Hoots 2008* [10], *Miners 2002* [20] oraz *Noone 2003* [24].

### 15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Hoots 2008* [10], *Miners 2002* [20] oraz *Noone 2003* [24]. Publikację *Miners 2002* jest analizami ekonomicznymi odnalezioną także w przeglądzie analiz ekonomicznych, przedstawionymi w rozdziale 15.2.5. W publikacjach *Hoots 2008* przedstawiono jakość życia chorych, u których stwierdzono występowanie inhibitora. Pomimo, że w niniejszej analizie nie brano pod uwagę inhibitora, ponieważ dotyczy on niewielkiej części populacji [7], zdecydowano o przedstawieniu wyników tej publikacji (nie wykorzystywano jednak tych wyników w niniejszej analizie).

W publikacji *Hoots 2008* przedstawiono jakość życia u chorych na hemofilię A lub B, u których stwierdzono występowanie inhibitora, stosujących rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa. W przeprowadzonym badaniu uczestniczyło 22 pacjentów, z których tylko jeden miał hemofilię B. Badanie składało się z trzech trzymiesięcznych okresów: przed profilaktyką, w trakcie profilaktyki oraz po profilaktyce. Po zakończeniu każdego okresu oceniono jakość życia związaną ze stanem zdrowia za pomocą kwestionariusza EQ-5D, metody TTO<sup>22</sup> oraz skali VAS<sup>23</sup>. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki w skali EQ-5D.

W publikacji *Noone 2013* przedstawiono jakość życia chorych na ciężką postać hemofilii A lub B. W badaniu uwzględniono odpowiedzi uzyskane od 116 ankietowanych chorujących na ciężką postać hemofilii z sześciu krajów, w tym Polski. Pomiaru dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Analizowano 4 stany związane z trybem leczenia:

- cały czas na profilaktyce,
- ponad 50% życia na profilaktyce,
- mniej niż 50% życia na profilaktyce,

<sup>22</sup> TTO – ang. *time trade-off*, metoda handlowania czasem

<sup>23</sup> VAS – ang. *visual analogue scale*, wizualna skala analogowa

- cały czas leczony na żądanie.

W publikacji porównano także przeciętną jakość życia chorych w każdym z krajów: Francja, Holandia, Irlandia, Kanada, Polska i Wielka Brytania. Najwyższą jakość życia (0,915) zaobserwowano wśród chorych z Holandii, natomiast najniższą (0,629) w Polsce. Różnica ta była statystycznie istotna.

Publikacja *Miners 2002* jest analizą ekonomiczną, w której przedstawiono jakość życia chorych na hemofilię mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W publikacji wykorzystano dwa źródła danych: badanie przeprowadzone dwa lata wcześniej przez tych samych autorów oraz z niezależnego badania brytyjskiej populacji generalnej. Użyteczność przedstawiono w dwóch stanach uwzględnionych w analizie podstawowej: leczenie na żądanie, profilaktyka pierwotna. Dodatkowo rozpatrzono wariant, w którym chorzy stosujący profilaktykę mają jednakową użyteczność, jak osoby z populacji generalnej. Użyteczność w publikacji przedstawiono za pomocą funkcji z jednym parametrem (wiek chorego).

**Tabela 42.**

**Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Hoots 2008</i>	EQ-5D	Przed profilaktyką	0,56	(-0,06; 1,00)	22
		W trakcie profilaktyki	0,61	(-0,06; 1,00)	
		Po profilaktyce	0,69	(-0,18; 1,00)	
<i>Noone 2013</i>	EQ-5D	Profilaktyka, całe życie	0,866	b.d.	116
		Profilaktyka, >50% życia	0,812	b.d.	
		Profilaktyka <50% życia	0,755	b.d.	
		Leczenie na żądanie, całe życie	0,619	b.d.	
<i>Miners 2002</i>	EQ-5D	Leczenie na żądanie	0,84 + (-0,006 * wiek)	b.d.	b.d.
		Profilaktyka pierwotna	1,05 + (-0,006 * wiek)	b.d.	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		Populacja generalna	1,03 + (-0,003 * wiek)	b.d.	

Źródło: opracowanie własne

## 15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

### 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na hemofilię B<sup>24</sup>;
- ⊗ **interwencja:** rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, stosowany jako profilaktyka pierwotna lub wtórna, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w projekcie *Programu lekowego*;
- ⊗ **komparatory:** osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX, stosowany w profilaktyce lub leczeniu na żądanie lub rekombinowany czynnik krzepnięcia IX stosowany w leczeniu na żądanie;



- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 43.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 28.04.2014

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**  
**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
#1	haemophilia	6

Data ostatniego wyszukiwania: 28.04.2014

Źródło: opracowanie własne

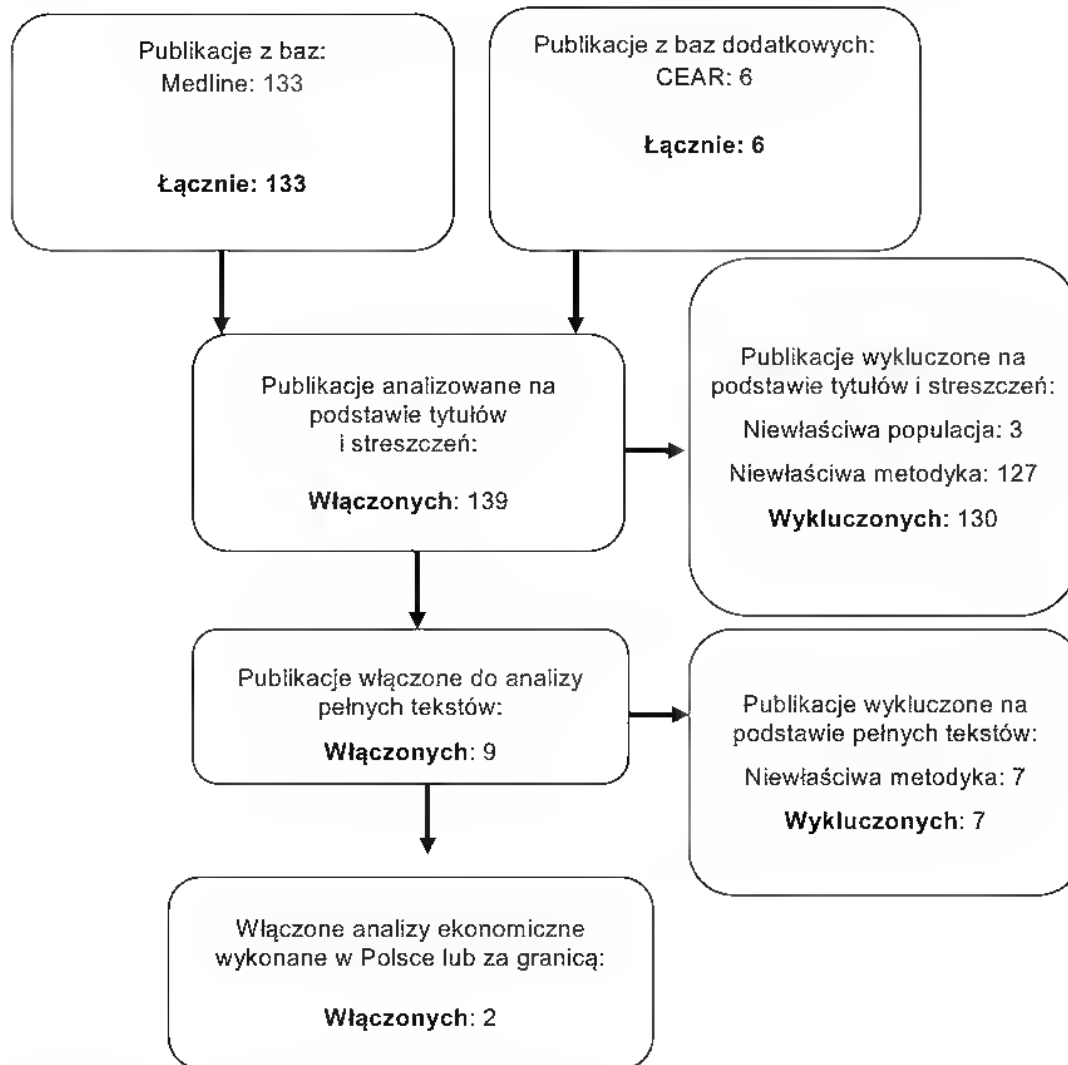
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

### 15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [30]

#### **15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 139 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 133 publikacji;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 6 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Miners 2002* [20], *Lippert 2005* [18]. Należy zwrócić uwagę, że w publikacjach tych uwzględniono populację mieszaną tzn. chorych na hemofilię A i B.

### 15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 2 inne analizy ekonomiczne: *Lippert 2005* [18], *Miners 2002* [20], w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania rekombinowanego czynnika IX w profilaktyce pierwotnej lub wtórnej w porównaniu z leczeniem na żądanie u chorych na hemofilię B. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania rFIX w porównaniu z pdFIX.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

### 15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

**Tabela 45.**  
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we	n/d



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	wniosku nie zostały opublikowane)	
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.2.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.2.2
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.1.1
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 11
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 9.1.2
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 9.1.2
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 11.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.5.1 i 8.6.5.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 0.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK, wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy publicznej
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

## 15.4. Tablice trwania życia w populacji generalnej

**Tabela 46.**  
**Tablice trwania życia w populacji generalnej (dane GUS)**

<b>Wiek</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>Liczba dożywających</b>	100000	99497	99466	99441	99421	99405	99391	99379	99367	99355
<b>Liczba zmarłych</b>	503	31	25	20	16	14	12	12	12	12
<b>Wiek</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>
<b>Liczba dożywających</b>	99343	99331	99319	99305	99289	99267	99235	99188	99124	99045
<b>Liczba zmarłych</b>	12	12	13	16	22	32	47	64	80	91
<b>Wiek</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>
<b>Liczba dożywających</b>	98954	98858	98760	98662	98561	98457	98349	98240	98131	98021
<b>Liczba zmarłych</b>	96	98	99	101	104	108	109	109	110	112
<b>Wiek</b>	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>39</b>
<b>Liczba dożywających</b>	97909	97792	97668	97535	97390	97232	97059	96869	96659	96430
<b>Liczba zmarłych</b>	117	124	133	145	158	173	190	209	230	252
<b>Wiek</b>	<b>40</b>	<b>41</b>	<b>42</b>	<b>43</b>	<b>44</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>47</b>	<b>48</b>	<b>49</b>
<b>Liczba dożywających</b>	96178	95901	95598	95265	94899	94496	94052	93561	93020	92425
<b>Liczba zmarłych</b>	276	303	333	366	403	445	490	541	596	654
<b>Wiek</b>	<b>50</b>	<b>51</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>54</b>	<b>55</b>	<b>56</b>	<b>57</b>	<b>58</b>	<b>59</b>
<b>Liczba dożywających</b>	91770	91054	90272	89422	88502	87510	86442	85296	84071	82765
<b>Liczba zmarłych</b>	717	782	850	920	993	1068	1145	1225	1306	1389
<b>Wiek</b>	<b>60</b>	<b>61</b>	<b>62</b>	<b>63</b>	<b>64</b>	<b>65</b>	<b>66</b>	<b>67</b>	<b>68</b>	<b>69</b>
<b>Liczba dożywających</b>	81375	79903	78348	76712	74997	73206	71339	69401	67391	65310
<b>Liczba zmarłych</b>	1472	1555	1636	1715	1792	1866	1938	2010	2081	2154
<b>Wiek</b>	<b>70</b>	<b>71</b>	<b>72</b>	<b>73</b>	<b>74</b>	<b>75</b>	<b>76</b>	<b>77</b>	<b>78</b>	<b>79</b>
<b>Liczba dożywających</b>	63157	60928	58622	56234	53763	51207	48567	45845	43049	40190
<b>Liczba zmarłych</b>	2229	2306	2387	2471	2556	2641	2722	2796	2859	2907
<b>Wiek</b>	<b>80</b>	<b>81</b>	<b>82</b>	<b>83</b>	<b>84</b>	<b>85</b>	<b>86</b>	<b>87</b>	<b>88</b>	<b>89</b>
<b>Liczba dożywających</b>	37283	34346	31402	28477	25597	22789	20081	17498	15066	12804
<b>Liczba zmarłych</b>	2937	2944	2925	2880	2808	2708	2582	2432	2262	2074
<b>Wiek</b>	<b>90</b>	<b>91</b>	<b>92</b>	<b>93</b>	<b>94</b>	<b>95</b>	<b>96</b>	<b>97</b>	<b>98</b>	<b>99</b>
<b>Liczba dożywających</b>	10730	8857	7191	5736	4489	3442	2582	1893	1353	942
<b>Liczba zmarłych</b>	1873	1666	1455	1247	1047	860	690	540	411	305
<b>Wiek</b>	<b>100</b>									
<b>Liczba dożywających</b>	637									
<b>Liczba zmarłych</b>	219									

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych GUS [8]

---

## 15.5. Wyprowadzenie wzorów

### 15.5.1. Oczekiwana liczba zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych

[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]

### 15.5.2. Koszt wirusowego zapalenia wątroby typu C

[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 text block]

[Redacted text block]







Źródło: opracowanie własne

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

## 16. Spis tabel

Tabela 1. Ceny leków i limit finansowania leków uwzględnionych w analizie (PLN).....	32
Tabela 2. Ceny substancji uwzględnione w analizie (PLN) .....	34
Tabela 3. Dawkowanie leków stosowanych w profilaktyce uwzględnione w analizie .....	35
Tabela 4. Koszt leków (stosowanych w profilaktyce) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) .....	35
Tabela 5. Przeciętny poziom czynnika krzepnięcia IX w hemofilii B.....	37
Tabela 6. Dawkowanie rFIX i pdFIX stosowane w leczeniu na żądanie .....	37
Tabela 7. Koszt leków (stosowanych w czasie krwawień) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie.....	38
Tabela 8. Dawkowanie rFIX i pdFIX stosowane przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych .....	39
Tabela 9. Koszt leków (stosowanych przy zabiegach chirurgicznych) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie .....	39
Tabela 10. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie (PLN).....	40
Tabela 11. Wycena JGP, w ramach których rozliczane są zabiegi chirurgiczne stosowane w leczeniu stawów docelowych (PLN) .....	41
Tabela 12. Rozkład zabiegów wykonywanych w związku z leczeniem stawów docelowych.....	41
Tabela 13. Przeciętny koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych uwzględniony w analizie .....	42
Tabela 14. Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN).....	43
Tabela 15. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN).....	43
Tabela 16. Dane wykorzystane do korekty przeżycia chorych na hemofilię B.....	45








Tabela 17. Przeciętna masa ciała.....	47
Tabela 18. Parametry funkcji użytej do modelowania jakości życia .....	48
<b>.....</b> .....	49
Tabela 20. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	52
<b>.....</b> .....	
<b>.....</b> .....	58
Tabela 22. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	61
Tabela 23. Całkowite koszty stosowania ocenianej interwencji i komparatora oraz koszt inkrementalny, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie .....	64
Tabela 24. <b>.....</b> dla terapii rFIX oraz pdFIX .....	65
Tabela 25. <b>.....</b> dla terapii rFIX oraz pdFIX przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych na podstawie publikacji <b>.....</b> .....	65
Tabela 26. <b>.....</b> dla porównania rFIX vs pdFIX .....	66
Tabela 27. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu .....	67
Tabela 28. <b>.....</b> <b>.....</b> , w przyjętym horyzoncie czasowym ....	68
Tabela 29. <b>.....</b> dla porównania PROF vs OD .....	70
<b>.....</b> .....	
<b>.....</b> .....	73
<b>.....</b> .....	
<b>.....</b> .....	74
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PROF vs OD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w <b>.....</b> <b>.....</b> .....	77

---


Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PROF vs OD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] [REDACTED] .....	78
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania rFIX vs pdFIX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] [REDACTED] .....	80
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania rFIX vs pdFIX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] [REDACTED] .....	82
Tabela 36. Wyniki analizy progowej dla porównania PROF vs OD [REDACTED] .....	87
Tabela 37. Wyniki analizy progowej dla porównania PROF vs OD [REDACTED] .....	88
Tabela 38. Wyniki analizy progowej dla porównania rFIX vs pdFIX [REDACTED] [REDACTED] .....	90
Tabela 39. Wyniki analizy progowej dla porównania rFIX vs pdFIX [REDACTED] [REDACTED] .....	92
Tabela 40. Wyniki innych analiz ekonomicznych .....	99
Tabela 41. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....	104
Tabela 42. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych .....	107
Tabela 43. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	109
Tabela 44. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	110

---

---

Tabela 45. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	112
Tabela 46. Tablice trwania życia w populacji generalnej (dane GUS).....	115
  .....	118
Tabela 48.   .....	120
  .....	122
 .....	123

## 17. Spis rysunków

 .....	54
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	105
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	111

---

## 18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
4. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 19.12.2013 r.)
5. Dane dostarczone przez Zamawiającego
6. Fisher K., Van der Bom, Prejs R. i in., *Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome*, *Haemophilia* 2001, 7(6), pp. 544-550
7. ██████████. i in., *BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B w wieku do 26 lat – analiza kliniczna i analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2014
8. Główny Urząd Statystyczny, Baza demograficzna, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/StartIntro.aspx> (data dostępu: 20.05.2014)
9. Hillard P., Mulder K., *Uszkodzenia stawów i mięśni*, w: "Wszystko o hemofilii. Poradnik dla rodziny", tłum. Magdalena Paroń, konsultacja medyczna: dr Joanna Zdziarska, dr Zdzisław Grzelak, dr n. med. Andrzej Kołtan
10. Hoots W., Ebbesen L., Konkle B. i in., *Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors*, *Haemophilia* 2008, 14(3), pp. 466-475
11. <http://www.calculator.net/body-surface-area-calculator.html>
12. [http://www.who.int/childgrowth/standards/HFA\\_boys\\_2\\_5\\_percentiles.pdf?ua=1](http://www.who.int/childgrowth/standards/HFA_boys_2_5_percentiles.pdf?ua=1)
13. [http://www.who.int/growthref/hfa\\_boys\\_5\\_19years\\_per.pdf?ua=1](http://www.who.int/growthref/hfa_boys_5_19years_per.pdf?ua=1)
14. <http://idn.org.pl/hemofilia/j.htm>



15. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (dostęp online: 26.05.2014)
16. [REDACTED], i in., *BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B w wieku do 26 lat – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
17. Knobe K., Berntorp E., *Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation and management*, Journal of Comorbidity 2011, 1(1), pp. 51-59
18. Lippert B., Berger K., Berntorp E. i in., *Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment*, Blood Coagulation & Fibrinolysis 2005, 16(7), pp. 477-485
19. Łoś-Rycharska E., Adamska I., Swincow G., i in., *Średnia masa ciała dzieci w wieku do 18 miesięcy życia karmionych naturalnie i mlekiem modyfikowanym*, Wiadomości lekarskie 2006, LIX, 5-6
- [REDACTED]
21. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Endoprotezoplastyka stawowa w 2012 r.*
22. Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011
23. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
25. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
26. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011; M.P. 2013 nr 0 poz. 880
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

- 
28. Ogden C.L., Fryar C.D., Carroll M.D., i in., *Mean body weight, height, and body mass index*, United States 1960-2002, 2004 Oct 27; (347): 1-17
  29. Plug I., Van der Bom J., Peters M. i in., *Mortality and causes of death in patients with hemophilia 1992-2001: a prospective cohort study*, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006; 4(3), pp. 510-516
  30. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.03.2014)
  31. Projekt Programu lekowego Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-D 66, D 67)
  32. Raport waga i nadwaga Polaków  
[http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA\\_I\\_NADWAGA\\_POLAKOW\\_\\_raport.pdf](http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf)
  33. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mf=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 12.01.2014 r.)
  34. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  35. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  36. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
  37. Strona internetowa: [http://www.galen.pl/cennik\\_d29.html](http://www.galen.pl/cennik_d29.html) [dostęp online 26.05.2014]
  38. Takedani H., *Total joint arthroplasty for Hemophilia, Arthroplasty - Update, Prof. Plamen Kinov (Ed.), ISBN: 978-953-51-0995-2, InTech, DOI: 10.5772/53232. [dostęp online 21.05.2014: <http://www.intechopen.com/books/arthroplasty-update/total-joint-arthroplasty-for-hemophilia>]*
-

- 
39. Valentino L., Rusen L., Elezovic I. i in., *Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects*, *Haemophilia* 2014, 20(3), pp. 1-9
  40. Van Dijk K., Fisher K., Van der Bom J. i in., *Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands*, *British Journal of Haematology* 2005, 130(1), pp.107-102
  41. Windyga J., Lopaciuk S., Stefanska E. i in., *Haemophilia in Poland*, *Haemophilia* 2006, 12(1), pp. 52-57
  42. Windyga J., Grabarczyk P., Stefańska E., *Częstość zakażeń HCV, HBV i HIV u chorych na ciężką hemofilię w Polsce: porównanie chorych urodzonych przed i po 1991 roku*, *Przegląd Epidemiologiczny* 2008: 62, pp.415-423
  43. Windyga J., *Hemofilia – leki rekombinowane to przyszłość*, <http://www.nazdrowie.pl/artukul/hemofilia-leki-rekombinowane-to-przyszlosc>
  44. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
  45. Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), załącznik 1
  46. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, z późniejszymi zmianami
  47. Zdziarska J., Chojnowski K., Klukowska A. i in., *Registry of inherited bleeding disorders in Poland – current status nad potential role of the HemoRec database*, *Haemophilia* (2011), 17, e189-e19
  48. Żbikowski P. *Zabiegi synowektomii w hemofilii*, w: *Sprawozdanie z IV Konferencji „Innowacje w hemostazie” pod patronatem Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Stowarzyszenia na rzecz leczenia Ciężkich Krwotoków oraz Fundacji „Skazy krwotoczne i zakrzepica”*, *Journal of Transfusion Medicine* 2010, 3(4), pp.175-178
-