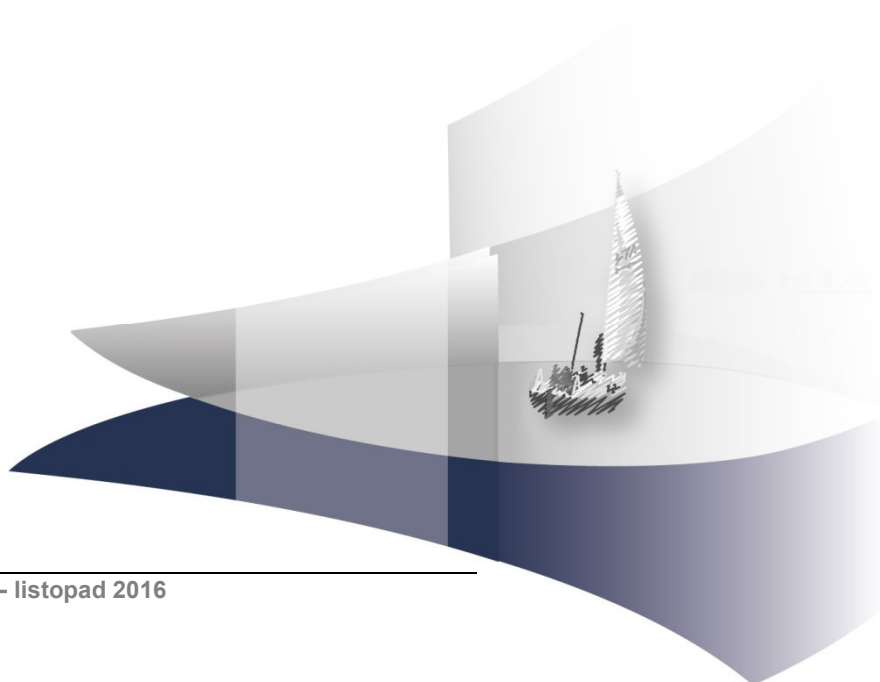


## **ANALIZA EKONOMICZNA**

### **RIXUBIS (NONACOG GAMMA) W PIERWOTNEJ PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ B**

Wersja 1.0



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: listopad 2016

W dniu 23 marca 2017 r. dokonano aktualizacji analizy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT przesłane w piśmie nr OT.4351.5.2017.PK\_JC.2 z dnia 13 marca 2017 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Baxalta Polska Sp. z o.o.**

ul. Książęca 4  
00-498 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>9</b>
1.1. Cel .....	9
1.2. Problem zdrowotny .....	9
1.3. Interwencja oceniana (Rixubis®) .....	11
1.4. Komparatory .....	13
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy .....	16
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>20</b>
2.1. Technika analityczna .....	20
2.2. Populacja docelowa .....	20
2.3. Porównywane interwencje .....	20
2.4. Perspektywa analizy .....	20
2.5. Horyzont czasowy analizy .....	20
2.6. Efekty zdrowotne .....	21
2.7. Koszty .....	21
2.8. Dyskontowanie .....	22
2.9. Analiza wrażliwości .....	22
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>23</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	23
3.2. Dawkowanie czynników krzepnięcia .....	24
3.3. Parametry przebiegu choroby .....	26
3.4. Koszty .....	27
<b>4. WYNIKI .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena ekonomiczna – analiza minimalizacji kosztów .....	30
4.2. Analiza konsekwencji kosztów .....	30
<b>5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....</b>	<b>32</b>
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości .....	32
5.2. Wyniki .....	33
<b>6. WALIDACJA .....</b>	<b>34</b>

6.1. Walidacja wewnętrzna .....	34
6.2. Walidacja konwergencji.....	34
6.3. Walidacja zewnętrzna .....	34
<b>7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>35</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>36</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>37</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>39</b>
<b>11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>42</b>
<b>12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>44</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>47</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	47
A.2. Śmiertelność .....	49
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	58

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>BIW</b>	Dwa razy w tygodniu ( <i>Biweekly</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Cost-effectiveness ratio</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów ( <i>Cost-Minimization Analysis</i> )
<b>FIX</b>	Czynnik krzepnięcia IX ( <i>Factor IX</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>j.m. / IU</b>	Jednostki międzynarodowe
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NPLH</b>	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018
<b>pdFIX</b>	Osoczo pochodny koncentrat IX czynnika krzepnięcia ( <i>Plasma-derived Factor IX</i> )
<b>QW</b>	Raz w tygodniu ( <i>Once a Week</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>rFIX</b>	Rekombinowany koncentrat IX czynnika krzepnięcia ( <i>Recombinant Factor IX</i> )

- RSS** Umowa podziału ryzyka  
(*Risk Sharing Scheme*)
- SD** Odchylenie standardowe  
(*Standard Deviation*)
- TIW** Trzy razy w tygodniu  
(*Three Times In a Week*)
- ZZP** Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Rixubis® (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczo pochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

### ■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą efektywności klinicznej [2], w ramach których dokonano wyboru komparatorów oraz oceniono ich skuteczność i bezpieczeństwo. W niniejszej analizie ocenie poddano ekonomiczne skutki związane ze stosowaniem preparatu Rixubis® w porównaniu z preparatem BeneFIX® w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczo pochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX). Preparat BeneFIX® jest jedynym preparatem zawierającym rFIX refundowanym ze środków publicznych w Polsce w populacji docelowej w profilaktyce krwawień.

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano danych pozwalających na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatów między sobą, nie ma zatem podstaw do wykazania różnic stosowaniu uwzględnionych w niniejszej analizie koncentratów czynników krzepnięcia. W konsekwencji za uzasadnione uznano przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów. Dodatkowo, w celu ustosunkowania się do aktualnie obowiązujących wytycznych AOTMiT, w związku z „brakiem wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami” przedstawiono wyniki analizy konsekwencji kosztów. Zgodnie z raportem AOTM w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (raport z 2009 roku), kwestie różnic w skuteczności klinicznej czynników osoczo pochodnych i rekombinowanych w profilaktyce, jak i w leczeniu ostrych epizodów krwawień, nie stanowią obecnie przedmiotu kontrowersji – ich skuteczność oceniana klinicznymi punktami końcowymi jest porównywalna.

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, przy czym ze względu na sposób finansowania koncentratów czynnika krzepnięcia wyniki z obydwu perspektyw są jednakowe. Uwzględniono wyłącznie koszty koncentratów czynnika krzepnięcia jako jedyne koszty różniące. Dawkowane czynniki krzepnięcia określono na podstawie aktualnie obowiązującego programu lekowego, charakterystyk produktów leczniczych dla porównywanych interwencji oraz badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej. Średnią masę ciała pacjentów z populacji docelowej określono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).

Cenę preparatu Rixubis® otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Cenę komparatora (BeneFIX®) przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych, przeanalizowano również dostępne źródła danych w celu określenia ewentualnych umów podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy nie dyskontowano wyników. Oceny niepewności dokonano za pomocą jednokierunkowej analizy wrażliwości.

## ■ Wyniki

### **Analiza podstawowa**

[Redacted text block]

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwość**

[Redacted text block]

## ■ Wnioski

[Redacted text block]



## 1. WPROWADZENIE

### 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Rixubis® (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

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

#### **Populacja**

Pacjenci z ciężką postacią hemofilii typu B do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

#### **Interwencja**

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX Rixubis® (nonacog gamma), stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień.

#### **Komparator**

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX BeneFIX® (nonacog gamma), stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień.

#### **Punkty końcowe**

Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), cena progowa (zbytu netto za j.m.).

### 1.2. Problem zdrowotny

Hemofilia B (choroba Christmаса) to wrodzona skaza krwotoczna wywołana niedoborem lub zaburzeniem aktywności czynnika krzepnięcia IX (FIX), białka naturalnie występującego we krwi, odpowiedzialnego za hamowanie procesów krwawienia. Choroba dziedziczona jest jako cecha recesywna, sprzężona z płcią. [1]

Wyróżnia się trzy postacie hemofilii B, w zależności od stopnia niedoboru czynnika IX krzepnięcia:

- postać ciężka: FIX <1% normy (lub <0,01 U/ml),
- postać umiarkowana: FIX 1-5% normy (lub 0,01-0,05 U/ml),
- postać łagodna: FIX 5-50% normy (lub 0,05-0,5 U/ml).

Hemofilia to jedna z chorób rzadkich występująca na świecie u około 400 000 osób. Zachorowalność na hemofilię wynosi 1:10 000 żywych urodzeń, przy czym głównie chorują mężczyźni (1:5 000 męskich noworodków). Najczęstszą przyczynę niedoborów krzepnięcia stanowi hemofilia A odpowiadająca za 80-85% przypadków, natomiast hemofilię B diagnozuje się u 15-20% osób z hemofilią. Zgodnie z oszacowaniami Światowa Federacja Hemofilii (*World Federation of Hemophilia*) około 1:50 000 osób na świecie rodzi się z hemofilią B, natomiast 1:10 000 z hemofilią A.

Szacuje się, że częstość występowania hemofilii A i B w Polsce wynosi 1:12 300 mieszkańców. Hemofilia B w Polsce diagnozowana jest sześć razy rzadziej niż hemofilia A. Zapadalność na tę postać choroby szacuje się na 1 na 30 000 męskich noworodków, a jej rozpowszechnienie wynosi 1:100 000 mieszkańców.

Szczegółowe dane dotyczące liczby zachorowań na hemofilię i inne wrodzone skazy krwotoczne rejestrowane są przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w Warszawie od 1991 roku. Według stanu na 13.09.2013 roku na hemofilię w Polsce cierpi 2684 chorych, w tym 378 osób z hemofilią B. Postać ciężka choroby stanowi ponad 48% wszystkich przypadków hemofilii B.

Podstawowym postępowaniem w leczeniu hemofilii B jest terapia substytucyjna polegająca na zwiększeniu aktywności niedoborowego czynnika IX w krwiobiegu. Zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu objawowym krwawień stosowane są:

- osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX (pdFIX) – wytwarzane z osocza ludzkiego,
- rekombinowane czynniki krzepnięcia IX (rFIX) – wytwarzane na drodze inżynierii genetycznej,
- rekombinowane preparaty FIX o przedłużonym okresie półtrwania (EHLrFIX) – wytwarzane na drodze inżynierii genetycznej i połączone fragmentem Fc immunoglobuliny G,
- desmopresyna,
- leki wspomagające – antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne.

Leczenie hemofilii odbywa się w większości przypadków w warunkach domowych. W zależności od ciężkości choroby i stanu klinicznego pacjenci zgłaszają się co 3–12 miesięcy do ośrodków, w celach kontrolnych. Czynniki wydawane są do domu po odpowiednim przeszkoleniu pacjentów lub rodziców/opiekunów. W momencie wystąpienia krwawień zagrażających życiu lub wystąpieniu bólu należy rozpocząć leczenie szpitalne. [1]

Postępowanie profilaktyczne, polegające na regularnym podawaniu czynnika krzepnięcia IX ma na celu zapobieganie krwawieniom, a tym samym ochronę przed artropatią hemofilową. Głównym założeniem terapii jest utrzymanie stężenia czynnika IX w krwi powyżej 1% normy. W zależności od

czasu stosowania w ciągu roku, okoliczności oraz momentu wdrożenia wyróżniamy 4 rodzaje profilaktyki:

- pierwotną – wprowadzona przed pojawieniem się zmian degeneracyjnych stawów, przed lub najpóźniej po pierwszym wylewie do stawu,
- wtórną – wprowadzona po przebyciu dwóch lub więcej wylewów krwi do stawów,
- krótkoterminową (tymczasową) – stosowaną od kilku tygodni do kilku miesięcy,
- okołoperacyjną – wprowadzona przed operacją chirurgiczną i trwająca do zagojenia ran.

Profilaktyka stosowana jest głównie w leczeniu dzieci chorych na ciężką postać hemofilii B. W Polsce od 2008 roku wszystkie dzieci z ciężką postacią hemofilii B oraz dzieci z umiarkowaną postacią i krwawieniami do stawów przed ukończeniem 18 r.ż. objęte są programem profilaktycznym.

Wynikiem działania zapobiegającego krwawieniom do stawów jest możliwość zwiększenie aktywności fizycznej chorych, umożliwienie przeprowadzenia fizykoterapii oraz znaczna poprawa jakości życia pacjentów.

Leczenie objawowe stosowane jest w momencie aktywnego krwawienia i określane jest mianem leczenia na żądanie (ang. *on-demand*). Polega ono na podaniu wlewu koncentratu czynnika IX w przypadku wystąpienia krwawienia zarówno u chorych nieotrzymujących substytucyjnej profilaktyki jak i u pacjentów otrzymujących regularną profilaktykę krwawień koncentratami FIX.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

### 1.3. Interwencja oceniana (Rixubis®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX, kod ATC: B02BD04 [3].

**Mechanizm działania:** Rixubis jest białkowym produktem z grupy czynników zależnych od witaminy K posiadającym aktywność proteazy serynowej uzyskiwanym metodami inżynierii genetycznej. Sekwencja aminokwasowa rFIX jest identyczna z FIX pochodzenia osocznego, obie cząsteczki mogą różnić się pod względem wzoru glikozylacji. Rixubis wpływa na zwiększenie osocznego stężenia czynnika IX prowadząc do tymczasowego wyrównania niedoboru czynnika krzepnięcia. Do aktywacji czynnika IX dochodzi na drodze wewnątrzpochodnego (czynnik XIa) i zewnątrzpochodnego (kompleks czynnik VII/ czynnik tkankowy) szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywnym czynnikiem VIII powoduje aktywację czynnika X, prowadząc do przekształcenia protrombiny w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę bezpośrednio zaangażowaną w tworzenie skrzepu.

**Wskazanie do stosowania:** Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B.

**Dawkowanie:** podawany w wlewach dożylnych z szybkością dostosowaną do komfortu pacjenta, maksymalnie do 10 ml/min. Nie należy podawać leku we wlewach ciągłych. Dawka i czas trwania leczenia zależy od nasilenia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i stopnia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta, jego wieku i właściwości farmakokinetycznych FIX (odzysk, okres półtrwania). W przypadku krwawień lub operacji chirurgicznych dawki należy ustalać według zalecanego schematu (Tabela 1). Ilość oraz częstotliwość dawkowania leku dostosowywana jest indywidualnie. W przypadku leczenia doraźnego wyjściową dawkę preparatu oblicza się na podstawie założenia, iż spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu 1U preparatu Rixubis na kg masy ciała wynosi 0,7 U/dl (zakres: od 0,31 do 1,0 U/dl) u pacjentów <12 r.ż. i 0,9 U/dl u pacjentów ≥12 r.ż. (zakres: od 0,5 do 1,4 U/dl). W długoterminowej profilaktyce krwawień zalecany zakres dawek wynosi 40–80 U/kg co 3–4 dni u pacjentów <12 r.ż. oraz 40–60 U/kg co 3–4 dni u pacjentów ≥12 r.ż.

$$\text{Dawka wyjściowa} = \text{waga ciała (kg)} \times \text{wymagany wzrost czynnika IX (\% normy lub U/dl)} \\ \times \text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku (U/kg/ U/dl)}$$

Tabela 1.  
Dawkowanie i czas trwania terapii preparatem Rixubis

Rodzaj krwawienia/operacji	Wymagany poziom czynnika IX we krwi (% lub U/dl)	Częstość dawkowania (godziny)	Czas trwania terapii (dni)
<b>Leczenie i zapobieganie krwawieniom</b>			
Wczesny wylew krwi do stawu lub krwawienie z mięśni lub jamy ustnej	20-40	24	Co najmniej 1 dzień, do ustąpienia krwawienia (ustąpienie bólu lub zagojenie rany)
Nasilony wylew krwi do stawu, krwawienie z mięśni lub krwiak	30-60	24	Co najmniej 3–4 dni, do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji
Krwawienie zagrażające życiu	60-100	8–24	Do ustąpienia zagrożenia
<b>Postępowanie okołoperacyjne</b>			
Drobny zabieg chirurgiczny, w tym ekstrakcja zęba	30-60	24	Co najmniej 1 dzień, do zagojenia rany
Poważny zabieg chirurgiczny	80-100 (przed i po zabiegu)	8-24	7-10 dni, do właściwego zagojenia rany, następnie kontynuować przez co najmniej 7 dni w utrzymując aktywność FIX na poziomie 30–60% (U/dl)

**Działania niepożądane:** często występujące ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zaburzenia smaku i ból w kończynie; z nieznaną częstością występowała nadwrażliwość przejawiająca się dusznością, świądem, uogólnioną pokrzywką i wysypką.

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą i stwierdzona alergia na białko chomika.

**Status rejestracyjny:** Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu substancji nonacog gamma w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B w dniu 19 grudnia 2014 roku na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Rixubis®.

**Status refundacyjny:** Obecnie preparat Rixubis® nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce.

**Wytwórca:** Baxalta Innovations GmbH

## 1.4. Komparatory

### 1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatora dokonano na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [1].

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego. Komparatorami powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję [4].

W populacji docelowej, czyli chorych poniżej 18. r.ż. rutynowa profilaktyka krwawień, zarówno pierwotna jak i wtórna, finansowana jest w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią typu A i B”. Profilaktykę pierwotną stosuje się u dzieci z ciężką postacią hemofilii B, w ramach której koncentratami rFIX mogą być leczeni pacjenci wcześniej nieleczeni koncentratami osoczo pochodnych czynników krzepnięcia IX (pdFIX), w tym nowo zdiagnozowani i leczeni rFIX, zaś dla chorych z historią wcześniejszego leczenia pdFIX dostępne są jedynie koncentraty osoczo pochodne.

W ramach programu „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” (NPLH) [5] refundowane są osoczo pochodne oraz rekombinowane czynniki krzepnięcia IX w leczeniu doraźnym oraz profilaktyce wtórnej. Według opinii Rady Przejrzystości z dnia 27 czerwca 2016 roku [6] odnośnie rzeczony program: „z uwagi na bardzo wysoki koszt preparatów rekombinowanych, należy preferować preparaty krwiopochodne czynników krzepnięcia, ograniczając stosowanie czynników rekombinowanych do sytuacji wyjątkowych, takich jak alergię”. Ponadto pacjenci otrzymujący w ramach profilaktyki pierwotnej czynniki rekombinowane mają też zapewnione takie leczenie w ramach profilaktyki wtórnej oraz leczenia doraźnego.

Z uwagi na powyższe produkt leczniczy Rixubis® nie będzie zastępował w leczeniu czynników osoczo pochodnych, a jedynie aktualnie refundowany rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, stosowany w ramach profilaktyki pierwotnej krwawień. Jedynym preparatem finansowanym ze środków publicznych w Polsce w tym wskazaniu jest BeneFIX®.

### 1.4.2. BeneFIX®

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX, kod ATC: B02BD09 [7].

**Mechanizm działania:** BeneFIX jest białkowym produktem z grupy czynników zależnych od witaminy K, o aktywności proteazy serynowej. Pierwotna sekwencja aminokwasów rFIX jest identyczna z wariantem allelicznym Ala148 FIX pochodzenia osoczonego (pdFIX), przy czym obie cząsteczki mogą różnić się pod względem wzoru glikozylacji. BeneFIX wpływa na zwiększenie osoczonego stężenia czynnika IX, prowadząc do tymczasowego wyrównania niedoboru czynnika krzepnięcia. Do aktywacji czynnika IX dochodzi na drodze wewnątrzpochodnego (czynnik XIa) i zewnątrzpochodnego (kompleks czynnik VII/ czynnik tkankowy) szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywnym czynnikiem VIII powoduje aktywację czynnika X, prowadząc do przekształcenia protrombiny w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę tworzącą skrzep.

**Wskazanie do stosowania:** Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B.

**Dawkowanie:** podawany we wlewach dożylnych z szybkością dostosowaną do komfortu pacjenta, przeważnie do 4 ml/min. Nie należy podawać leku we wlewach ciągłych. Dawka i czas trwania leczenia zależy od nasilenia niedoboru FIX, lokalizacji i stopnia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. W przypadku krwawień lub operacji chirurgicznych dawki należy ustalać według zalecanego schematu (Tabela 2). Ilość oraz częstotliwość dawkowania leku dostosowywana jest indywidualnie. W przypadku leczenia doraźnego wymaganą dawkę preparatu oblicza się na podstawie założenia, iż spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu 1 U preparatu BeneFIX na kg masy ciała wynosi średnio 0,8 U/dl (zakres: od 0,4 do 1,4 U/dl) u pacjentów  $\geq 12$ . r.ż. Dane dla pacjentów  $< 6$ . r.ż. są ograniczone. Preparat może być stosowany w długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniach klinicznych średnia dawka preparatu podawanego pacjentom uprzednio leczonym wynosiła 40 U/dl (zakres: od 13 do 78 U/kg), podawana co 3–4 dni.

**Dawka wyjściowa = waga ciała (kg) x wymagany wzrost czynnika IX (% normy lub U/dl)  
x odwrotność obserwowanej wartości odzysku**

**Tabela 2.**  
**Dawkowanie i czas trwania terapii preparatem BeneFIX**

Rodzaj krwawienia/operacji	Wymagany poziom czynnika IX we krwi (% lub U/dl)	Częstość dawkowania (godziny)	Czas trwania terapii (dni)
<b>Leczenie i zapobieganie krwawieniom</b>			
Wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	24	Co najmniej 1 dzień, do ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany
Bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	24	Co najmniej 3-4 dni, do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	8-24	Do ustąpienia zagrożenia
<b>Postępowanie okołoperacyjne</b>			
Drobne, w tym ekstrakcje zębów	30-60	24	Co najmniej 1 dzień, do zagojenia rany
Większe	80-100 (przed i po operacji)	8-24	Do czasu prawidłowego gojenia rany, następnie kontynuować przez co najmniej 7 dni utrzymując aktywność czynnika na poziomie 30-60% (U/dL)

**Działania niepożądane:** występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): ból głowy (zatokowy, migrena), kaszel (kaszel z odkrztuszaniem), gorączka; często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): nadwrażliwość (obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność, kurcz w krtani), zawroty głowy, zaburzenia smaku, zapalenie żył, uderzenia gorąca (uczucie gorąca, ocieplenie skóry), wymioty, nudności, wysypka skórna (plamista, grudkowa, plamisto-grudkowa), dyskomfort w klatce piersiowej (ból, ucisk), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (świąd, rumień), ból w miejscu wstrzyknięcia; niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, wytworzenie przejściowo występujących inhibitorów FIX (niskie miano), senność, drżenie, zaburzenie widzenia (mroczki iskrzące, nieostre widzenie), tachykardia (częstoskurcz zatokowy, przyspieszone bicie serca), zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zawał nerki (pacjent z przeciwciałami WZW C), częstość nieznaną: reakcja anafilaktyczna, zespół żyły głównej górnej, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył, niewłaściwa odpowiedź na leczenie, niewłaściwa wartość odzysku czynnika.

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą, rozpoznana alergia na białka chomika.

**Status rejestracyjny:** Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu substancji nonacog alfa w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B w dniu 27 sierpnia 1997 roku na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową BeneFIX®. Pozwolenie odnowiono 20 lipca 2012 roku.

**Status refundacyjny:** Refundowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii B w ramach programu lekowego [8].

**Wytwórca:** Pfizer Limited

## 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej [2]. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w analizie klinicznej przeprowadzono dla wszystkich preparatów w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe. Nie odnaleziono badań RCT dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa preparatu Rixubis® z preparatem BeneFIX®, stąd w analizie klinicznej uwzględniono dane o niższej sile dowodowej.

Zestawienie jakościowe uzyskanych wyników wskazuje, iż Rixubis® stosowany w schematach rutynowej profilaktyki pozwalał na kontrolę krwawień w sposób porównywalny z preparatem BeneFIX®. Dostępne dane nie pozwalają jednak na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, nie ma zatem podstaw do wykazania różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania uwzględnionych w niniejszej analizie koncentratów czynników krzepnięcia. Terapie chorób rzadkich jaką jest hemofilia B cechują się zazwyczaj niską jakością materiału dowodowego. Niewielka populacja osób cierpiących na choroby wiąże się z trudnościami w rekrutacji chorych, co niejednokrotnie uniemożliwia przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań RCT o wysokiej wiarygodności. Wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną efektywność preparatów BeneFIX® i Rixubis® w zakresie redukcji ryzyka oraz rocznej częstości krwawień.

Zgodnie z raportem AOTM (raport z 2009 roku) w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [9], kwestie różnic w skuteczności klinicznej czynników osoczopochodnych i rekombinowanych w profilaktyce, jak i w leczeniu ostrych epizodów krwawień, nie stanowią obecnie przedmiotu kontrowersji – ich skuteczność oceniana klinicznymi punktami końcowymi jest porównywalna. Do kwestii efektywności klinicznej odnoszą się wytyczne brytyjskie, powołując się na European Medicines Agency (EMA), która zaleca ocenę efektywności klinicznej nowych produktów na podstawie badań włączających co najmniej 50 wcześniej leczonych chorych – czyli na stosunkowo nielicznych grupach chorych. Podkreślono też, że niewiele badań porównywało bezpośrednio kliniczną efektywność produktów, a wobec wysokiej efektywności obecnie stosowanych preparatów wykazanie wyższości byłoby niezwykle trudne. W wytycznych zalecane jest stosowanie produktów licencjonowanych raczej niż nieposiadających licencji oraz stosowanie produktów zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. [10] Również wytyczne australijskie wskazują, że mimo niepodważalnej przewagi stosowania czynników nad niestosowaniem i profilaktyki nad leczeniem na żądanie, brak jest szczegółowych danych pozwalających rzetelnie i na podstawie klinicznych punktów końcowych (nie surogatów) porównać grupy preparatów lub poszczególne preparaty między sobą. [11]

W świetle powyższych uwag, w związku z brakiem różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między interwencją i komparatorem za uzasadnione uznano przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). W celu spełnienia minimalnych wymagań zawartych



w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [12] zestawiono dane kosztowe i obliczono różnice pomiędzy kosztami terapii. Dodatkowo, w celu ustosunkowania się do aktualnie obowiązujących wytycznych AOTMiT [4], w związku z brakiem wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami przedstawiono wyniki analizy konsekwencji kosztów. Ponadto za przeprowadzeniem analizy w formie CMA, przemawiają również inne argumenty:

- w ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono analizy przeprowadzonych w formie analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności,
- polskie wytyczne postępowania w przypadku hemofilii nie wyróżniają poszczególnych preparatów FIX; podział obejmuje czynniki osoczopochodne i rekombinowane, a nie poszczególne preparaty,
- sposób zakupywania czynników krzepnięcia w Polsce opiera się na procedurze centralnej; publiczne przetargi na czynniki krzepnięcia krwi wyróżniają rodzaje czynników krzepnięcia (pdFVIII, rFVIII ewentualne z określeniem generacji produktu), zaś nie poszczególne preparaty czynników krzepnięcia.

Ze względu na specyfikę choroby nie jest możliwe porównanie interwencji z brakiem leczenia, lub placebo, jako że pacjenci, którym nie zostanie podany czynnik krzepnięcia nie przeżyją krwotoku. W konsekwencji brak jest również możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy terapiami. Co więcej, hemofilia B jest chorobą rzadką, co sprawia że odnalezienie wystarczająco dużej liczebności próby potrzebnej do udowodnienia różnic między interwencjami, lub ich braku jest bardzo trudne.

W trakcie prac podejmowano próby przeprowadzenia analizy w postaci analizy kosztów-użyteczności lub analizy kosztów-efektywności.

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

- w hemofilii oraz w populacji ogólnej (Aznar 2000 [13], Trippoli 2001 [14]),
- w hemofilii ciężkiej oraz łagodnej/umiarkowanej jak również u osób zdrowych (Miners 1999 [15]),
- u chorych leczonych objawowo oraz profilaktycznie (Shapiro 2001 [16]),
- u pacjentów HIV-pozytywnych oraz chorych nie będących nosicielami wirusa (Trippoli 2001),
- pacjentów z inhibitorem w odniesieniu do tych chorych, u których nie doszło do wytworzenia przeciwciał (Morfini 2007 [17]).

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

Stosowania czynników krzepnięcia w hemofilii stanowi niezbędne leczenie substytucyjne (niezbędne, aby pacjenci przeżyli krwotoki), nie jest możliwe przeprowadzenie badań mających na celu udowodnienie, że stosowanie FIX poprawia jakość życia w stosunku do braku stosowania FIX. Z tego

względu możliwe jest jedynie porównanie jakości życia populacji pacjentów z hemofilią do populacji ogólnej. Zgodnie z wynikami badań klinicznych można stwierdzić, że wpływ na jakość życia mają takie parametry jak zaawansowanie choroby, wiek, istnienie zakażeń oraz obecność innych powikłań. U dzieci w wieku szkolnym wykazano, iż sama choroba, jej przebieg (częstość krwawień) może wpływać na osiągnięte wyniki w nauce. Niemniej jednak, porównanie jakości życia w populacji pacjentów z hemofilią do populacji ogólnej nie jest celem niniejszej analizy. W ramach analizy klinicznej wykazano ponadto, iż wdrożenie profilaktyki z wykorzystaniem preparatu Rixubis® prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia w odniesieniu do funkcjonowania w wymiarze fizycznym, a także znamienne redukuje dolegliwości bólowe. Ostatecznie, biorąc pod uwagę fakt, że skuteczność uwzględnionych w analizie czynników krzepnięcia jest porównywalna, uzyskane w analizie wyniki dotyczące jakości życia lub długości życia byłyby równe, niezależnie od uwzględnionego preparatu, stąd uwzględnienie jakości życia nie prowadziłyby do zmiany wniosku w analizie.

Brak jest możliwości wiarygodnego przedstawienia oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych, ze względu na brak wiarygodnych długoterminowych badań klinicznych w populacji docelowej. W celu oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa oraz wykazania przewagi w tym zakresie niezbędne byłoby przeprowadzenie badań klinicznych na dużych liczebnie próbach, co z uwagi na niewielką liczebność populacji docelowej oraz jej duże zróżnicowanie wydaje się bardzo trudne lub wręcz niemożliwe. Tymczasem większość badań dotyczących czynników krzepnięcia dokonywana była w ramach różnej jakości badań klinicznych, najczęściej obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (typu opis serii przypadków), o małych liczebnie próbach i krótkim okresie obserwacji. W tej sytuacji jedyne dostępne dane dotyczące długoterminowych wyników zdrowotnych zawarte są w badaniach populacyjnych, rejestrach krajowych oraz bazach prowadzonych przez organizacje międzynarodowe. Dane takie są odpowiednie do szacowania wskaźników epidemiologicznych, a nie klinicznych. Ze względu na to oszacowanie wyników zdrowotnych mierzonych za pomocą lat życia skorygowanych jakością lub lat życia nie jest możliwe w wiarygodny sposób.

Niemniej jednak w celu spełnienia minimalnych wymagań zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [12] oraz w związku z faktem, iż zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dokonano oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych (mierzonych jako lata życia), przy czym oszacowania dokonano przy uwzględnieniu jednostkowego horyzontu czasowego (horyzont równy 1 rok) oraz przy założeniu braku śmiertelności w założonym horyzoncie czasowym (założenie to nie wpływa na wnioskowanie jako, że brak jest dowodów pozwalających stwierdzić różnice we wpływie na śmiertelność pomiędzy interwencjami). Ponadto, na podstawie wyników badań dotyczących przeżywalności pacjentów z hemofilią leczonych w różnych okresach zaobserwować można znaczące wydłużenie średniej długości życia u chorych w związku z otrzymywaniem terapii substytucyjnej czynnikami krzepnięcia – przeżycie to zbliżyło się do przeżycia w populacji ogólnej. W aneksie (rozdział A.2) zamieszczono

rozdział, w którym przedstawiono odnalezione informacje odnoszące się do śmiertelności wśród chorych na hemofilię.

W konsekwencji, założenie braku śmiertelności w rocznym horyzoncie czasowym nie prowadzi do znaczącego zniżenia współczynników kosztów-efektywności (CER). Ze względu na brak śmiertelności wartość współczynnika CER jest równa oszacowanemu kosztowi terapii.

## **2. METODYKA**

### **2.1. Technika analityczna**

Analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, *Cost-Minimization Analysis*). W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie / jednostkę ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

W celu spełnienia obowiązujących obecnie wytycznych AOTMiT [4] w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki analizy konsekwencji kosztów, polegającej na tabelarycznym przedstawieniu wartości średnich wraz z ich miarą rozrzutu dla ocenionych parametrów klinicznych.

### **2.2. Populacja docelowa**

Populację docelową analizy ekonomicznej stanowią pacjenci z ciężką postacią hemofilii B do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczo pochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

### **2.3. Porównywane interwencje**

W analizie ekonomicznej porównano preparat Rixubis® (nonacog gamma) z preparatem BeneFIX® (nonacog gamma) w schemacie pierwotnej profilaktyki krwawień.

### **2.4. Perspektywa analizy**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, wyniki niniejszej analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są takie same.

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Dostępne dane nie pozwalają na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych preparatów między sobą, nie ma zatem podstaw do wykazania różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania uwzględnionych w niniejszej analizie koncentratów czynnika krzepnięcia. Ponadto brak jest dowodów na temat różnego wpływu stosowania analizowanych technologii medycznych na śmiertelność pacjentów. Jednocześnie rezultaty analizy ekonomicznej uzyskane przy założonym horyzoncie czasowym pozwalają na ocenę różnic między kosztami ocenianych technologii medycznych. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.

## 2.6. Efekty zdrowotne

Wyniki analizy klinicznej nie pozwalają na zróżnicowanie wpływu poszczególnych interwencji na uzyskane efekty zdrowotne. W związku z tym efekty zdrowotne zostały uwzględnione jedynie w ramach analizy konsekwencji kosztów. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych zostały zestawione w formie tabelarycznej w rozdz. 4.2 (skumulowane) oraz w załączonym pliku obliczeniowym (z pojedynczych badań)

Dane dotyczące efektów zdrowotnych pochodzą z opracowanej analizy klinicznej [2]. Szczegółowe wyniki z poszczególnych badań znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Dane CCA'.

## 2.7. Koszty

W ramach analizy uwzględniono koszty koncentratów czynnika krzepnięcia IX wykorzystywanych w pierwotnej profilaktyce krwawień.

W analizie nie uwzględniono kosztów diagnostyki, podania leków oraz monitorowania. Ze względu na to, że porównywane interwencje należą do tej samej grupy leków nie będą występować różnice w kosztach diagnostyki, podania leku oraz monitorowania. W związku z tym brak uwzględnienia wymienionych kategorii kosztowych nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Dane z badań klinicznych nie pozwalają na zróżnicowanie interwencji pod względem liczby oraz częstości występowania działań niepożądanych.

Nie uwzględniono kosztów koncentratów wykorzystywanych w leczeniu doraźnym oraz kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem ze względu na fakt, że w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego rekombinowane koncentraty czynnika IX finansowane mogą być jedynie w pierwotnej profilaktyce krwawień.

## 2.8. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [12] dyskontowanie jest wymagane jedynie w analizach ekonomicznych, których horyzont czasowy przekracza 1 rok. W związku z tym w przypadku horyzontu nieprzekraczającego 1 roku, dyskontowanie nie jest wymagane.

## 2.9. Analiza wrażliwości

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

- masa ciała,
- dawkowanie preparatów,
- cena preparatu BeneFIX®.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka populacji

Parametrem określającym charakterystykę populacji, mającym wpływ na wyniki niniejszej analizy, jest masa ciała pacjentów. Brak jest danych pozwalających na bezpośrednie określenie masy ciała pacjentów stosujących profilaktykę w hemofilii B. Niemniej jednak nie ma podstaw aby stwierdzić, że pacjenci z hemofilią różnią się pod względem masy ciała, lub wzrostu od populacji ogólnej Polski. Z tego powodu średnią masę pacjentów dla osób z populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) dla ogólnej populacji Polski.

Hemofilia ze względu na swoją specyfikę jest chorobą występującą głównie u osób płci męskiej, dlatego uwzględniono dane dotyczące masy ciała dla chłopców/mężczyzn. W raporcie „Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r.” [18] dostępne są dane na temat średniej masy ciała dla chłopców w wieku 0-14 lat.

**Tabela 3.**  
Średnia masa ciała dla chłopców w wieku 0-14 lat

Wiek	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Masa ciała	7,4	11,7	14,4	16,9	19,2	21,3	25,4	27,6	30,5	35,1	37,3	42,0	47,8	53,5	56,8

Moduł profilaktyki pierwotnej z wykorzystaniem rFIX został wprowadzony do programu lekowego (wcześniej nazywanego terapeutycznym programem zdrowotnym) na początku 2010 roku [19]. Oznacza to, że najstarszy pacjent w programie na początku 2017 roku będzie mógł mieć 7 lat, zaś wiek pacjentów z populacji docelowej będzie zawierać się w przedziale między 0 a 7 lat.

Finalnie średnią masę ciała pacjentów w analizie ekonomicznej wyznaczono na podstawie danych GUS oraz danych epidemiologicznych wykorzystanych w ramach analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) [20], dotyczących liczby nowozdiagnozowanych osób z ciężką hemofilią B począwszy od roku 2010. Pozwala to na wyznaczenie średniej masy ciała przy uwzględnieniu wieku każdego z pacjentów z populacji docelowej. Wykorzystano wyniki oszacowań epidemiologicznych na rok 2017.

W długim okresie średnia masa ciała pacjentów będzie się zmieniać w kolejnych latach, ze względu na przemieszczenie się pacjentów pomiędzy grupami wiekowymi oraz rozpoczynaniem leczenia przez nowych pacjentów. W celu zbadania wpływu zmiany wartości masy ciała na wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu oszacowań epidemiologicznych analizy BIA na rok 2016 lub 2018 [20]. Dodatkowo w pliku obliczeniowym umożliwiono przeprowadzenie

obliczeń dla dowolnej masy ciała pacjentów z populacji docelowej (opcja „Masa ciała pacjentów” na arkuszu ‘Ustawienia’).

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie obliczeń. Dane epidemiologiczne wykorzystane w obliczeniach znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu ‘Dane CMA’. Szczegółowa metoda kalkulacji została opisana w dokumencie analizy wpływu na budżet [20].

Tabela 4.  
Średnia masa ciała – dane przyjęte w analizie

Wariant analizy	Masa ciała [kg]	Uwagi
Analiza podstawowa	18,33	oszacowania epidemiologiczne na rok 2017
Analiza wrażliwości (wariant minimalny)	16,89	oszacowania epidemiologiczne na rok 2016
Analiza wrażliwości (wariant maksymalny)	19,79	oszacowania epidemiologiczne na rok 2018

### 3.2. Dawkowanie czynników krzepnięcia

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące dawkowania rFIX w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii oraz włączonych do analizy klinicznej [2]. Populację docelową stanowią dzieci do ukończenia 18 roku życia, z tego względu w pierwszej kolejności przedstawiono dane z badań przeprowadzonych w populacji dzieci. (Tabela 5).

Tabela 5.  
Dawkowanie rFIX w badaniach klinicznych

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów (ogółem / profilaktyka) <sup>a</sup>	Wiek (średnia [zakres])	Dawkowanie w profilaktyce [j.m./kg m.c.], średnia [zakres]	Dawka / tydzień w profilaktyce
<b>Badania dotyczące dzieci</b>					
PEDIATRIC [21]	Rixubis	23	6,94 [1,8–11,8]	55,51 <sup>b</sup> BIW [46,4–70,2]	ok. 111 j.m./kg m.c. <sup>b</sup>
Monahan 2010 [22]	BeneFIX	25 / 22	2,0 <sup>b</sup> [0,6–4,0]	64,6 <sup>c</sup> [27,9–187,2]	ok. 82 j.m./kg m.c.
Shapiro 2005 [23]	BeneFIX	42 / 32	n/a [0-14]	72,5 (SD: 37,1) BIW 75,9 (SD: 17,9) QW <sup>d</sup>	ok. 128 j.m./kg m.c.
<b>Badania do których włączono również dorosłych</b>					
PIVOTAL [24, 25]	Rixubis	56	33 <sup>b</sup> [12–65]	49,5 BIW <sup>e</sup> [40–75]	ok. 93,4 j.m./kg m.c.
Kavakli 2016 [26]	BeneFIX	25	31,3 [12,1–53,7]	99 QW [93–104]	ok. 99 j.m./kg m.c.
Roth 2001 [27]	BeneFIX	47 (w tym 19 wtórna)	23 <sup>b</sup> [4–56]	40,3 <sup>f</sup> [13–78] BIW/TIW	ok. 80,6-120,9 j.m./kg m.c.
Valentino 2014 [28]	BeneFIX	47	28,1	50 BIW / 100 QW (wg protokołu badania)	ok. 100 j.m./kg m.c.
Lambert 2007 [29]	BeneFIX	34 / 20 (w tym 17 pierwotna lub wtórna)	28,32 [12–61]	60,4 <sup>g</sup> [13,9–184,2]	ok. 122,5 j.m./kg m.c.



Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów (ogółem / profilaktyka) <sup>a</sup>	Wiek (średnia [zakres])	Dawkowanie w profilaktyce [j.m./kg m.c.], średnia [zakres]	Dawka / tydzień w profilaktyce
Korth-Bradley 2016 [30]	BeneFIX	23 / 15	27,4 [12–59]	44 [0,5–150,2] <sup>h</sup> QW/BIW/TIW	n/a

BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); TIW – trzy razy w tygodniu (*triweekly*); QW – raz w tygodniu (*once a week*)

a) jeżeli podana jedna liczba oznacza że wszyscy pacjenci z badania na profilaktyce; profilaktyka dotyczy osób stosujących profilaktykę wtórną, pierwotną, doraźną (inna niż okołozabiegowa)

b) mediana

c) średnia dawka na podanie w profilaktyce pierwotnej; przez okres 6,6 miesiąca średnio 36,5 infuzji na pacjenta;

d) BIW 24 pacjentów, QW 8 pacjentów

e) średnio podano 1,89 dawki na tydzień

f) dawkowanie w profilaktyce wtórnej

g) średnia dawka na podanie 3 w profilaktyce, 3 osoby QW, 10 osób BIW, 1 osoba 2,5 / tydz., 1 osoba TIW, 2 osoby > TIW;

h) średnia dawka na podanie, razem z leczeniem doraźnym

Zgodnie z zapisem programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” pacjenci w trakcie profilaktyki pierwotnej mogą otrzymywać 30-60 j.m./kg m.c. rekombinowanego czynnika IX krzepnięcia 1-2 razy w tygodniu (z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem). Oznacza to, że średnia tygodniowa dawka wynosić będzie od 60 do 120 j.m./kg m.c.

W charakterystyce produktu leczniczego dla preparatu BeneFIX® wskazano, że w badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosiła 40 j.m./kg m.c. (zakres - od 13 do 78 j.m./kg m.c.), podawana w odstępach 3-4 dni. Ponadto średnia dawka dla dzieci jest określona na poziomie 63,7 j.m./kg m.c., podawana co 3-7 dni. Podczas rutynowej praktyki zużycie czynnika IX u 22 pacjentów wynosiło 4 607 j.m./kg m.c. na rok, co przekłada się na średniotygodniową dawkę równą około 88 j.m./kg m.c. [7]

W charakterystyce produktu leczniczego dla preparatu Rixubis® zalecany zakres dawek dla dzieci poniżej 12 r.ż. wynosi od 40 do 80 j.m./kg m.c., podawane co 3-4 dni, natomiast dla osób powyżej 12 r.ż. wynosi on 40 do 60 j.m./kg m.c., podawane co 3-4 dni. [3]

Analiza schematów dawkowania w badaniach klinicznych pozwala stwierdzić, że stosowane schematy dawkowania rFIX stosowanego w profilaktyce krwawień są zróżnicowane. Najczęściej stosowano schemat polegający na dwukrotnym podaniu czynnika na tydzień. Biorąc pod uwagę zastosowane dawki, średniotygodniowe zużycie czynnika kształtuje się na poziomie około 80–130 j.m./kg m.c.

Finalnie w analizie zdecydowano się na określenie dawkowania na podstawie zapisów programu lekowego, jako wartość średnią z podanego zakresu, tj. 45 j.m./kg m.c. Dodatkowo przyjęto, że czynnik podawany jest 2 razy w tygodniu, co przekłada się na średnią tygodniową dawkę ok. 90 j.m./kg m.c. Wartość ta wpisuje się w raportowaną w badaniach klinicznych oraz odpowiednich ChPL.

Aby sprawdzić wpływ zmiany w dawkowaniu na wyniki analizy przeprowadzono analizy wrażliwości dla wartości minimalnej oraz maksymalnej dawki podanej w programie lekowym. Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości dla dawki podanej w badaniu PEDIATRIC (dawka mieści się w zakresie podanym w programie lekowym oraz do badania włączone były wyłącznie dzieci).

Podsumowanie założeń znajduje się poniższej tabeli (Tabela 6). Ponadto w pliku obliczeniowym istnieje możliwość wygenerowania wyników przy założeniu dowolnego schematu dawkowania rFIX (opcja „Parametry związane z dawkowaniem” na arkuszu ‘Ustawienia’).

**Tabela 6.**  
Średnia dawka na podanie – dane przyjęte w analizie

Wariant analizy	Dawka na podanie [j.m./kg m.c.]	Liczba podań / tydzień	Źródło danych
Analiza podstawowa	45,00	2	Program lekowy B.15 [31]
Wariant minimalny	30,00	2	Program lekowy B.15 [31]
Wariant maksymalny	60,00	2	Program lekowy B.15 [31]
Dane PEDIATRIC	55,51	2	PEDIATRIC [21]

### 3.3. Parametry przebiegu choroby

W ramach analizy klinicznej oceniano następujące punkty końcowe:

- krwawienia,
- roczna częstość występowania krwawień,
- ocena skuteczności hemostatycznej przez lekarza/pacjenta,
- częstość występowania inhibitora,
- jakość życia,
- działania niepożądane ogółem (w tym związane z leczeniem),
- ciężkie działania niepożądane (w tym związane z leczeniem),
- działania niepożądane prowadzące do utraty z badania,
- działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

Farmakokinetyka:

- odzysk *in vivo* aktywności FIX,
- pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia FIX od czasu,
- czas półtrwania,
- średni czas przebywania w organizmie,
- maksymalne stężenie FIX.

Parametry te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów). W analizie klinicznej nie wykazano różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie wyżej wymienionych punktów końcowych, stąd wpływ interwencji na długość i/lub jakość życia byłyby jednakowe, niezależnie od uwzględnionego preparatu. Zatem uwzględnienie parametrów klinicznych w modelu nie prowadziłoby do zmiany wniosku w analizie.

W ramach dodatkowych oszacowań w formie analizy konsekwencji kosztów zestawiono efekty zdrowotne dla części z powyższych punktów końcowych. Zestawienie wykorzystanych danych znajduje się w pliku obliczeniowym na arkuszu 'Dane CCA' a także w dokumencie analizy klinicznej [2].

### 3.4. Koszty

#### 3.4.1. Koszty czynników krzepnięcia FIX

Cenę preparatu Rixubis® otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Uwzględniona cena jest oficjalną ceną, która w przypadku refundacji produktu będzie opublikowana na wykazie leków refundowanych. Zgodnie z otrzymanymi informacjami cena zbytu netto za jednostkę międzynarodową rFIX zawartą w preparacie Rixubis® wyniesie [REDACTED]

Cena komparatora została zaczerpnięta z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2015 roku [8]. Ponadto w celu określenia ceny preparatu BeneFIX® w przypadku istnienia ewentualnych mechanizmów podziału ryzyka (RSS) przeanalizowano następujące źródła danych:

- ogłoszenia o przetargach na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX min. II generacji, opublikowane na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia (ZZP) [32],
- dane sprzedażowe raportowane przez NFZ w comiesięcznych komunikatach DGL [33, 34],
- rekomendację Prezesa AOTMiT [35] oraz analizę weryfikacyjną dla preparatu BeneFIX® [36] opublikowane na stronie AOTMiT [37].

W poniższej tabeli zestawiono informacje o cenie preparatu BeneFIX® na podstawie ostatniego wykazu leków refundowanych w programach lekowych.

Tabela 7.  
Cena BeneFIX na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych

Nazwa, dawka	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Cena za j.m.	
			Hurtowa brutto	Zbytu netto
BeneFIX, 250 j.m.		708,75 zł	2,8350 zł	2,5000 zł
BeneFIX, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	1 417,50 zł	2,8350 zł	2,5000 zł
BeneFIX, 1000 j.m.		2 835,00 zł	2,8350 zł	2,5000 zł
BeneFIX, 2000 j.m.		5 670,00 zł	2,8350 zł	2,5000 zł

Po przeanalizowaniu opublikowanych przez ZZP ogłoszeń przetargów na zakup czynnika rFIX min. II generacji stwierdzono, że począwszy od roku 2014 spośród zakończonych przetargów 6 z nich dotyczyło zakupu czynnika, który będzie podany pacjentom w ramach programu lekowego. Pozostałe z przetargów dotyczyły dostawy czynnika który będzie podany pacjentom leczonym w ramach NPLH

bądź na podstawie informacji o przedmiocie zamówienia nie udało się określić finalnego przeznaczenia czynnika rFIX (program lekowy lub NPLH).

**Tabela 8.**  
Przetargi na zakup rFIX min II generacji do programu lekowego

Przetarg	Ilość zamówionych j.m.	Cena ofertowa	Cena hurtowa brutto za j.m.
ZZP-104/16 [38]	2 279 300	6 461 816 zł	2,8350
ZZP-102/16 [39]	165 000	467 775 zł	2,8350
ZZP-184/15 [40]	298 500	846 248 zł	2,8350
ZZP-93/14 [41]	130 000	306 180 zł <sup>a</sup>	2,3552
ZZP-92/14 [42]	2 055 000	5 825 925 zł <sup>a</sup>	2,8350
ZZP-25/14 [43]	213 550	605 414 zł <sup>a</sup>	2,8350

a) cena ofertowa podana bez VAT, w tabeli po uwzględnieniu podatku

Tylko w jednym z odnalezionych przetargów cena za j.m. była niższa niż obowiązująca na wykazie leków refundowanych. Należy zaznaczyć, że przetarg ten dotyczy dostawy na niewielką ilość czynnika (ok. 2,5% spośród wszystkich zamówień).

W poniższej tabeli zestawiono dane o wartości refundacji oraz liczbie sprzedanych opakowań preparatu BeneFIX® za ostatnie 12 miesięcy, dla których były dostępne dane, tj. od sierpnia 2015 do lipca 2016 roku.

**Tabela 9.**  
Sprzedaż preparatu BeneFIX w programie lekowym w okresie od sierpnia 2015 do lipca 2016

Nazwa, dawka	Zawartość opakowania	Sprzedane opakowania	Kwota refundacji	Cena za j.m.
BeneFIX, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	459	325 316 zł	2,8350 zł
BeneFIX, 500 j.m.		665	936 495 zł	2,8165 zł
BeneFIX, 1000 j.m.		614	1 740 690 zł	2,8350 zł
BeneFIX, 2000 j.m.		12	68 040 zł	2,8350 zł

Cena hurtowa brutto za j.m.

Jak wynika z danych sprzedażowych, tylko dla jednego rodzaju opakowań cena rzeczywista jest niższa niż na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych.

W dokumentach odnalezionych na stronie AOTMiT (rekomendacja Prezesa, analiza weryfikacyjna dla preparatu BeneFIX®) najprawdopodobniej zawarto informacje o zawartej umowie RSS pomiędzy producentem preparatu BeneFIX® a płatnikiem publicznym, jaki był proponowany w ramach raportu HTA mającego na celu rozszerzenie dostępności tego preparatu dla pacjentów wieku do 26 roku życia. Informacje te zostały jednak utajnione, ponadto ewentualny RSS może dotyczyć wyłącznie pacjentów z populacji szerszej niż obecnie leczona w programie lekowym.

W świetle powyższych informacji nie jest jednoznaczne, czy dla preparatu BeneFIX® została zawarta umowa podziału ryzyka między jego producentem a płatnikiem. Większość z odnalezionych informacji wskazuje na zbieżność ceny za j.m. preparatu pomiędzy wykazem leków refundowanych a ceną rzeczywistą.

W związku z powyższym w wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że cena za j.m. BeneFIX® jest taka jak wynika z wykazu leków refundowanych. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu niższej ceny, obliczonej na podstawie danych sprzedażowych NFZ. Podsumowanie cen preparatów uwzględnionych w analizie znajduje się w poniższej tabeli. Ponadto w pliku obliczeniowym możliwe jest wygenerowanie wyników analizy dla dowolnych cen preparatów rFIX (opcja „Parametry kosztowe” na arkuszu ‘Ustawienia’).

**Tabela 10.**  
Ceny leków uwzględnionych w analizie

Wariant analizy	Lek	Cena zbytu netto za j.m.	Cena hurtowa za j.m.
Analiza podstawowa	Rixubis	■	■
	BeneFIX	2,5000 zł	2,8350 zł
Analiza wrażliwości	BeneFIX	2,4950 zł	2,8293 zł

### 3.4.2. Pozostałe koszty

Nie uwzględniono kosztów koncentratów wykorzystywanych w leczeniu doraźnym oraz kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem ze względu na fakt, że w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego rekombinowane koncentraty czynnika IX finansowane mogą być jedynie w pierwotnej profilaktyce krwawień.

## 4. WYNIKI

### 4.1. Ocena ekonomiczna – analiza minimalizacji kosztów

[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 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]

## 5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- masa ciała,
- dawkowanie preparatów,
- cena preparatu BeneFIX®.

Szczegółowe zestawienie powyższych parametrów, określenie zakresów zmienności wraz z uzasadnieniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Masa ciała (18,33 kg)	16,89 kg	rozd. 3.1
1b		19,79 kg	
2a	Dawkowanie (45 j.m./kg m.c.)	30 j.m./kg m.c.	rozd. 3.2
2b		60 j.m./kg m.c.	
2c		55,51 j.m./kg m.c.	
3	Cena zbytu netto BeneFIX (2,5000 zł)	2,4950 zł	rozd. 3.4.1

W przypadku dawkowania dotyczy pojedynczej dawki; w każdym scenariuszu dawkowanie 2 razy w tygodniu



## 5.2. Wyniki

[Redacted]

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

### 5.2.1. Podsumowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## **6. WALIDACJA**

### **6.1. Walidacja wewnętrzna**

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### **6.2. Walidacja konwergencji**

W celu porównania otrzymanych wyników przeprowadzonych analiz z wynikami innych analiz dotyczących tego samego problemu przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych. W ramach przeszukania analiz ekonomicznych odnaleziono jedną analizę ekonomiczną – AOTM 2014 [44]. Analiza ta została przeprowadzona w warunkach polskich i jej częścią jest analiza minimalizacji kosztów dla porównania preparatu BeneFIX® z osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia. Porównanie wyników analizy AOTM 2014 z wynikami niniejszej analizy nie jest możliwe ze względu na fakt, iż analiza AOTM 2014 została przeprowadzona w 18-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem śmiertelności, podczas gdy w niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy bez uwzględnienia śmiertelności.

Zastosowane strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach danych medycznych oraz tabelaryczne zestawienie odnalezionych analiz przedstawiono w aneksie niniejszego dokumentu (rozd. A.3).

### **6.3. Walidacja zewnętrzna**

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

## 7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 8. OGRANICZENIA

- Metodyka analizy ekonomicznej (minimalizacja kosztów) została przyjęta na podstawie wyników analizy klinicznej. Z tego względu wszelkie ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej.
- Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie oszacowanie masy ciała pacjentów z populacji docelowej. Odpowiednią wartość obliczono na podstawie danych o masie ciała w populacji ogólnej skompilowanych z danymi epidemiologicznymi wykorzystanymi w analizie BIA [20], co może przekładać się na niedoszacowanie lub przeszacowanie masy ciała pacjentów z populacji docelowej. Ograniczenie to nie ma wpływu na wnioskowanie analizy.
- Dawkowanie czynnika krzepnięcia przyjęto na podstawie zapisów dotyczących schematów dawkowania w programie lekowym. Założono, że przeciętny pacjent przyjmuje 45 j.m. czynnika na podanie oraz dwie dawki tygodniowe. W rzeczywistości średnia dawka czynnika krzepnięcia może być inna, zarówno pod względem dawki jednostkowej jak i tygodniowej liczby podań.
- W analizie nie uwzględniono kosztów koncentratów wykorzystywanych w leczeniu doraźnym oraz kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem ze względu na fakt, że w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego rekombinowane koncentraty czynnika IX finansowane mogą być jedynie w pierwotnej profilaktyce krwawień.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Dane z badań klinicznych nie pozwalają na zróżnicowanie interwencji pod względem liczby oraz częstości występowania działań niepożądanych.
- Cenę preparatu BeneFIX® przyjęto na podstawie cen z wykazu leków refundowanych lub na podstawie danych sprzedażowych opublikowanych przez NFZ. Na podstawie odnalezionych informacji nie jest jasne, czy dla tego preparatu istnieje mechanizm podziału ryzyka zawarty między jego producentem a płatnikiem publicznym.

## 9. DYSKUSJA

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą efektywności klinicznej [2], w ramach których dokonano wyboru komparatorów oraz oceniono ich skuteczność i bezpieczeństwo. W niniejszej analizie oceniono ekonomiczne skutki związane ze stosowaniem preparatu Rixubis® w porównaniu z preparatem BeneFIX® w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

Zidentyfikowane w analizie klinicznej dane nie pozwalają na przeprowadzenie porównania ocenianych interwencji – odnaleziono tylko jedno badanie, w którym porównywano preparaty Rixubis® i BeneFIX®, przy czym porównanie to dotyczyło własności farmakokinetycznych, nie zaś skuteczności. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono jedynie jakościową kumulację wyników w postaci tabelarycznych zestawień dla każdego z ocenianych punktów końcowych. Ponadto, ze względu na niewielką liczbę badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pediatrycznej w ramach analizy klinicznej wykorzystano wszystkie badania rekrutujące pacjentów z hemofilią B, w tym populacje mieszane pod względem wieku chorych oraz prace oceniające terapie u osób dorosłych. Pomimo wyżej opisanych ograniczeń metodycznych i niskiej jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej, dostępne dane wskazują, że zarówno preparat Rixubis® jak i BeneFIX® stosowane w profilaktyce u pacjentów z hemofilią B są terapiami skutecznymi i bezpiecznymi. Dostępne dane nie pozwalają jednak na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatów między sobą, nie ma zatem podstaw do wykazania różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania uwzględnionych w niniejszej analizie koncentratów czynników krzepnięcia.

Zgodnie z raportem oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [8], kwestie różnic w skuteczności klinicznej czynników osoczopochodnych i rekombinowanych w profilaktyce, jak i w leczeniu ostrych epizodów krwawień, nie stanowią obecnie przedmiotu kontrowersji – ich skuteczność oceniana klinicznymi punktami końcowymi jest porównywalna. W związku z powyższym analiza przeprowadzona została w formie analizy minimalizacji kosztów. W świetle nowych wytycznych AOTMiT z sierpnia 2016 roku analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami. W związku z tym, w niniejszej oprócz zestawienia kosztów stosowania porównywanych interwencji przedstawionych w ramach analizy minimalizacji kosztów, zestawiono również wyniki zdrowotne.

Na podstawie wyników badań dotyczących przeżywalności pacjentów z hemofilią leczonych w różnych okresach zaobserwować można znaczące wydłużenie średniej długości życia u chorych w związku z otrzymywaniem terapii substytucyjnej czynnikami krzepnięcia. Przeżycie to zbliżyło się do przeżycia w populacji ogólnej (zob. rozdz. A.2).

Ze względu na brak wiarygodnych długoterminowych badań klinicznych nie jest możliwe wiarygodne przedstawienie oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych mierzonych za pomocą lat życia skorygowanych jakością lub lat życia. Niemniej jednak w celu spełnienia minimalnych wymagań zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, w związku z faktem, iż zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dokonano oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych (mierzonych jako lata życia), przy czym oszacowania dokonano przy uwzględnieniu jednostkowego horyzontu czasowego (horyzont równy 1 rok) oraz przy założeniu braku śmiertelności w założonym horyzoncie czasowym.

Ograniczeniem analizy wynikającym z przyjęcia rocznego horyzontu czasowego jest brak możliwości uwzględnienia charakterystyki pacjentów (masa ciała) z populacji docelowej w kolejnych latach. Zgodnie z przyjętą metodą dla wyznaczenia wartości tego parametru wykorzystano m.in. prognozy epidemiologiczne na rok 2017. Prowadzi to do możliwie najlepszego określenia masy ciała pacjentów, którzy stanowiącą będą populację docelową w najbliższym czasie. Należy zaznaczyć, że zmiana wartości tego parametru nie wpływa na wnioskowanie analizy.

Jedyną zmienną mogącą mieć wpływ na wyniki analizy ekonomicznej w świetle przyjętej metodyki jest cena komparatora, tj. preparatu BeneFIX®. W przypadku istnienia ewentualnych mechanizmów podziału ryzyka możliwe jest, że cena komparatora jest niższa niż przyjęto w obliczeniach analizy. Informacje w zakresie RSS zawieranych między producentem a płatnikiem nie są podawane do publicznej wiadomości.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ (2016) Analiza problemu dedyzyjnego. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. HTA Consulting.
2. ██████████ (2016) Analiza kliniczna. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. HTA Consulting.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Rixubis. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003771/WC500182066.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003771/WC500182066.pdf) (22.9.2016).
4. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (22.9.2016).
5. Narodowy program leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/krwiodawstwo/program-zdrowotny-narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2012-2018/> (4.10.2016).
6. Opinia Rady Przejrzystości nr 183/2016 z dnia 27 czerwca 2016 roku. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/111/ORP/U\\_21\\_229\\_20160627\\_opinia\\_183\\_Hemofilia\\_31s.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/111/ORP/U_21_229_20160627_opinia_183_Hemofilia_31s.pdf) (15.11.2016).
7. Charakterystyka produktu leczniczego BeneFIX. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000139/WC500020390.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf) (22.9.2016).
8. Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2016 r. | Ministerstwo Zdrowia. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-z-dnia-25-pazdziernika-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2016-r/> (15.11.2016).
9. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/R5-hemofilia-dzieci/hemofilia\\_prewencja%20raport.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R5-hemofilia-dzieci/hemofilia_prewencja%20raport.pdf) (22.9.2016).
10. Keeling D, Tait C, Makris M. (2008) Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 14(4):671–684.
11. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products - fviii-fix-guidelines.pdf. Dostęp: <https://www.blood.gov.au/system/files/documents/fviii-fix-guidelines.pdf> (22.9.2016).
12. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
13. Aznar JA, Magallón M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. (2000) The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 6(3):170–176.
14. Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Longo G, Morfini M, Messori A. (2001) Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with haemophilia. *Haematologica* 86(7):722–728.
15. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. (1999) Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 5(6):378–385.
16. Shapiro AD, Donfield SM, Lynn HS, Cool VA, Stehbins JA, Hunsberger SL, Tonetta S, Gomperts ED, Academic Achievement in Children with Hemophilia Study Group. (2001) Defining the impact of hemophilia: the Academic Achievement in Children with Hemophilia Study. *Pediatrics* 108(6):E105.
17. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, Stieltjes N, Dolan G, Tusell J. (2007) European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 13(5):606–612.
18. Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Zdrowie / Zdrowie / Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html> (22.9.2016).
19. Zarządzenie Nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 roku. Program „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Narodowy Fundusz Zdrowia.

20. ██████████ (2016) Analiza wpływu na budżet. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. HTA Consulting.
21. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, Valenta-Singer B, Abbuehl BE. (2015) Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia* 21(2):196–203.
22. Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. (2010) Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 16(3):460–468.
23. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, Abshire TC, Hoots WK, Lusher JM, Negrier C, Rothschild C, Roth DA. (2005) The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 105(2):518–525.
24. Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. (2014) BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. *Ther Adv Hematol* 5(5):168–180.
25. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL, Oh M-S, Chapman M, Fritsch S, Pavlova BG, Wong W-Y, Abbuehl BE. (2014) Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤2%) haemophilia B. *Haemophilia* 20(1):15–24.
26. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, Zupančić-Šalek S, Abdul Karim F, Rendo P. (2016) Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 22(3):381–388.
27. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL, Recombinant Factor IX Study Group. (2001) Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 98(13):3600–3606.
28. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. (2014) Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 20(3):398–406.
29. Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. (2007) Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 13(3):233–243.
30. Korth-Bradley JM, Rendo P, Smith L, Altisent C. (2016) Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Nonacog Alfa in Previously Treated Patients with Moderately Severe to Severe Hemophilia B. *Clin Ther* 38(4):936–944.
31. Programy lekowe | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (22.9.2016).
32. Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Dostęp: <http://www.zzpprzymz.pl/>.
33. (2016) Komunikat DGL. Informację o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków [...] za styczeń – lipiec 2016 r. Narodowy Fundusz Zdrowia Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6933.html>.
34. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (22.9.2016).
35. (2014) Rekomendacja nr 237/2014 Prezesa AOTM. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/203/REK/RP\\_237\\_2014\\_Benefix.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/203/REK/RP_237_2014_Benefix.pdf).
36. (2014) Analiza weryfikacyjna. BeneFIX (nonacog alfa) we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. AOTM Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/203/AWA/203\\_AWA\\_OT\\_4351\\_27\\_BeneFIX\\_hemofilia\\_2014.11.07.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/203/AWA/203_AWA_OT_4351_27_BeneFIX_hemofilia_2014.11.07.pdf).
37. Strona Internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/>.
38. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-104/16 z dnia 27-04-2016. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzymz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1363> (15.11.2016).
39. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-102/16 z dnia 19-04-2016. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzymz.pl/wyniki-zakonczonych-postepowan.php?id=1332> (15.11.2016).
40. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-184/15 z dnia 18-11-2015. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzymz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1224> (15.11.2016).
41. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-93/14 z dnia 15-04-2014. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzymz.pl/wyniki-zakonczonych-postepowan.php?filtr=a&id=934> (15.11.2016).
42. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-92/14 z dnia 09-04-2014. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzymz.pl/wyniki-zakonczonych-postepowan.php?filtr=a&id=927> (15.11.2016).
43. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-25/14 z dnia 13-12-2013. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzymz.pl/wyniki-zakonczonych-postepowan.php?filtr=a&id=855> (15.11.2016).



44. BeneFIX (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia - ZLC 203/2014. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3330-203-2014-zlc> (22.9.2016).
45. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (22.9.2016).
46. Cochrane Library. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced> (22.9.2016).
47. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp) (22.9.2016).
48. CEAR. Cost-effectiveness Analysis Registry. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (1.7.2016).
49. NICE Evidence Search. Dostęp: <https://www.evidence.nhs.uk/> (22.9.2016).
50. Department of Health - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <http://www.health.gov.au/> (22.9.2016).
51. Scottish Medicines Consortium Home. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (22.9.2016).
52. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (22.9.2016).
53. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (22.9.2016).
54. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (22.9.2016).
55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Biuletyn Informacji Publicznej. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/> (22.9.2016).
56. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, Lee CA, Ludlam CA, Williams M. (2007) Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 110(3):815–825.
57. Cahill MR, Colvin BT. (1997) Haemophilia. *Postgrad Med J* 73(858):201–206.
58. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM. (2007) The management of hemophilia in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2(3):361–368.
59. Ikkala E, Helske T, Myllylä G, Nevanlinna HR, Pitkänen P, Rasi V. (1982) Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland in 1930–79. *Br. J. Haematol.* 52(1):7–12.
60. Chorba TL, Holman RC, Clarke MJ, Evatt BL. (2001) Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States. *Am. J. Hematol.* 66(4):229–240.
61. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L, Smit C, Willemsse J, Rosendaal FR. (2006) Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: a prospective cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 4(3):510–516.
62. Allain JP. (1984) Transfusion support for haemophiliacs. *Clin Haematol* 13(1):99–117.
63. Scott TA, Jackler RK, Koerper MA. (1988) Management of hemophilia in otolaryngologic surgery. A contemporary protocol. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 114(12):1445–1448.
64. Addiego JE, Gomperts E, Liu SL, Bailey P, Courter SG, Lee ML, Neslund GG, Kingdon HS, Griffith MJ. (1992) Treatment of hemophilia A with a highly purified factor VIII concentrate prepared by anti-FVIIIc immunoaffinity chromatography. *Thromb. Haemost.* 67(1):19–27.
65. Lee CA. (1998) The natural history of HIV disease in haemophilia. *Blood Rev.* 12(3):135–144.
66. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Dolin PJ, Spooner RJ, Rizza CR. (1995) Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of haemophiliacs. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Nature* 377(6544):79–82.
67. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR. (1996) Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 347(9015):1573–1579.
68. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. (2006) Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 108(2):460–464.

## 11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1.	Dawkowanie i czas trwania terapii preparatem Rixubis.....	12
Tabela 2.	Dawkowanie i czas trwania terapii preparatem BeneFIX .....	15
Tabela 3.	Średnia masa ciała dla chłopców w wieku 0-14 lat.....	23
Tabela 4.	Średnia masa ciała – dane przyjęte w analizie.....	24
Tabela 5.	Dawkowanie rFIX w badaniach klinicznych.....	24
Tabela 6.	Średnia dawka na podanie – dane przyjęte w analizie.....	26
Tabela 7.	Cena BeneFIX na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych .....	27
Tabela 8.	Przetargi na zakup rFIX min II generacji do programu lekowego .....	28
Tabela 9.	Sprzedaż preparatu BeneFIX w programie lekowym w okresie od sierpnia 2015 do lipca 2016.....	28
Tabela 10.	Ceny leków uwzględnionych w analizie.....	29
Tabela 11.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa .....	30
Tabela 12.	Wyniki analizy konsekwencji kosztów – skuteczność terapii .....	31
Tabela 13.	Wyniki analizy konsekwencji kosztów – właściwości farmakokinetyczne terapii .....	31
Tabela 14.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....	32
Tabela 15.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości .....	33
Tabela 16.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	44
Tabela 17.	Strategia wyszukania w bazach MEDLINE oraz Cochrane Library .....	47
Tabela 18.	Strategia wyszukania w bazie ISPOR w temacie „cost studies” .....	48
Tabela 19.	Strategia wyszukania w pozostałych bazach danych .....	48
Tabela 20.	Mediana oczekiwanej długości życia u pacjentów z hemofilią w porównaniu do populacji ogólnej w latach 1977-1999 (na podstawie: Darby 2007 [56]).....	50
Tabela 21.	Roczne współczynniki zgonu u pacjentów z hemofilią w porównaniu do populacji ogólnej w latach 1977-1999 (na podstawie: Darby 2007 [56]).....	50
Tabela 22.	Śmiertelność w poszczególnych grupach wiekowych w hemofilii ciężkiej, łagodnej lub umiarkowanej oraz w populacji ogólnej (na podstawie: Darby 2007 [56]).....	50
Tabela 23.	Oczekiwana długość życia u pacjentów z hemofilią w różnych okresach (na podstawie: Franchini 2007 [58], uzup. o Cahill 1997 [57], Ikkala 1982 [59], Chorba 2001 [60], Plug 2006 [61]).....	52
Tabela 24.	Charakterystyka populacji oraz przyczyny zgonów u pacjentów HIV-pozytywnych i HIV-negatywnych w badaniu Arnold 2006 [68]) .....	56
Tabela 25.	Częstość zgonów według przyczyn wśród hemofilików i w populacji ogólnej (na podstawie: Darby 2007 [56]) .....	57
Tabela 26.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	58

### Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	49
Rysunek 2.	Roczny współczynnik zgonów (liczba zgonów na 1000 osób) u pacjentów z hemofilią ciężką w latach 1977-1992 w Wielkiej Brytanii (na podstawie: Darby 1995 [66] ) .....	54
Rysunek 3.	Roczny współczynnik zgonów (liczba zgonów na 1000 osób) u pacjentów z hemofilią łagodną i umiarkowaną w latach 1977-1992 w Wielkiej Brytanii (na podstawie: Darby 1995).....	54

Rysunek 4. 10-letnie przeżycie pacjentów z hemofilią typu A zakażonych wirusem HIV w zależności od wieku w czasie zakażenia (na podstawie: Darby 1996 [67]) .....55

## 12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 16.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w listopadzie 2016 roku; skuteczność i bezpieczeństwo ocenione na podstawie analizy efektywności klinicznej aktualnej na dzień złożenia wniosku.
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Nie dotyczy
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do niniejszego raportu
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 4
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<p>8. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p> <hr/> <p>9. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>
<b>§ 5.6</b>	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>10. 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</p> <hr/> <p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <hr/> <p>12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników k, o których mowa w pkt 2.</p>
<b>§ 5.7</b>	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>Nie dotyczy (horyzont czasowy nie przekracza roku)</p>
<b>§ 5.8</b>	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
<p>13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Rozdz. 5.1</p>
<p>14. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>Rozdz. 5.1</p>
<p>15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	<p>Rozdz. 5.2</p>
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
<p>16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Rozdz. 2.4</p>
<p>17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p>Nie dotyczy (terapia w całości finansowana przez płatnika publicznego)</p>
<b>§ 5.11</b>	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdz. 2.5</p>
<b>§ 5.12</b>	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p>Rozdz. A.1.1.</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

## ANEKS A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

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

- MEDLINE (przez PubMed) [45],
- Cochrane Library [46],
- ISPOR [47],
- CEAREgistry [48],
- NHS Evidence [49],
- PBAC [50],
- SMC [51],
- CADTH [52],
- DARE (przez stronę crd.york) [53],
- NICE [54],
- AOTMiT [55].

Przeszukanie wyżej wymienionych baz danych medycznych przeprowadzono w sposób systematyczny w dniu 9 listopada 2016 roku za pomocą odpowiednich strategii wyszukiwania. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze odpowiadające problemowi zdrowotnemu, ocenianym interwencjom oraz typ poszukiwanych analiz. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19).

**Tabela 17.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach MEDLINE oraz Cochrane Library**

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	
		Medline	Cochrane
#1	"factor 9" OR "factor ix" OR "christmas factor" OR "coagulation factor ix" OR autoprothrombin OR "recombinant factor ix" OR rIX OR "r IX" OR "r F IX" OR "r-F IX" OR rFIX OR "F IX" OR "pd- F IX" OR "recombinant F" OR "recombinant concentrate" OR "recombinant factor" OR "nonacog gamma" OR rixubis OR bax326 OR nonacog OR BeneFIX OR "nonacog alfa"	10 346	547
#2	"hemophilia b" OR "haemophilia b" OR "christmas disease" OR " factor IX deficiency" OR "F9 deficiency" OR "factor IX deficiencies" OR "F9 deficiencies" OR "plasma thromboplastin component deficiency" OR "hemophilia b leyden"	4 607	170

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	
		Medline	Cochrane
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 015 468	59 970
#4	#1 AND #2 AND #3	121	20

**Data przeszukania: 9 listopada 2016**

Tabela 18.  
Strategia wyszukiwania w bazie ISPOR w temacie „cost studies”

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Sposób przeszukiwania	Wyniki
1	Rixubis	Title	0
2	Rixubis	Abstract	0
3	BeneFIX	Title	0
4	BeneFIX	Abstract	0
5	Hemophilia	Title	44
6	Hemophilia	Abstract	59
7	Haemophilia	Title	32
8	Haemophilia	Abstract	33

**Data przeszukania: 9 listopada 2016**

Tabela 19.  
Strategia wyszukiwania w pozostałych bazach danych

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wyniki							
		NICE	SMC	CADTH	PBAC	DARE	NHS Evidence <sup>a</sup>	AOTMIT	CEAR
1	Rixubis	0	0	0	0	0	0	0	0
2	BeneFIX	0	0	1	5	0	1	1	0
3	Hemophilia	0	0	19	12	24	31	11 <sup>b</sup>	6
4	Haemophilia	16	0	10	140	16	43	-	8

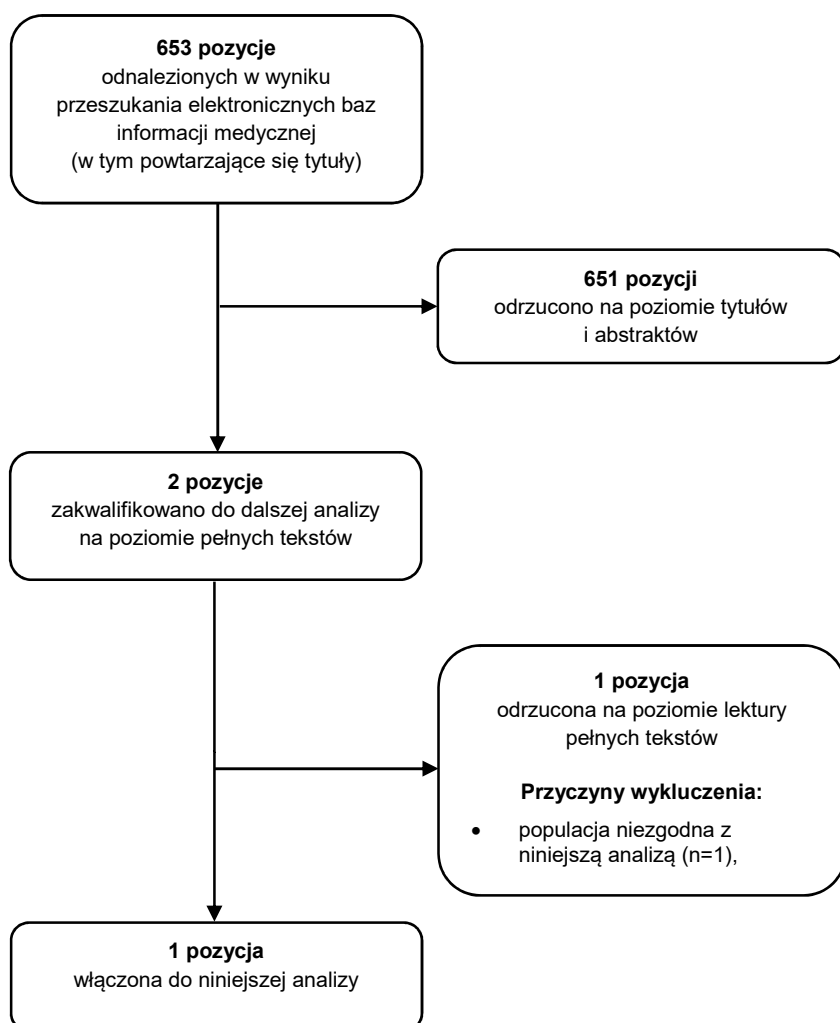
**Data przeszukania: 9 listopada 2016**

a) przeszukanie dla hemofilii B, z filtrem "Health Technology Assessments" w kategorii „Types of Information”  
b) przeszukanie dla hasła „hemofilii”

W wyniku przeszukania odnaleziono łącznie 653 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty analiz. Łącznie do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 2 publikacje, z czego jedna z nich została odrzucona na tym etapie. Dokładny sposób przeprowadzonej selekcji przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 1).



**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM**



## A.2. Śmiertelność

### A.2.1. Ryzyko zgonu w hemofilii w porównaniu z ryzykiem dla populacji ogólnej

W brytyjskim badaniu Darby 2007 [56] porównywano śmiertelność u hemofilików niebędących nosicielami wirusa HIV ze śmiertelnością w populacji ogólnej. Badaniem objęto 6 018 mężczyzn z hemofilią A lub B. W latach 1977-1999 wartość mediany dla oczekiwanej długości życia u pacjentów z ciężką postacią choroby różniła się o 15 lat w porównaniu do populacji ogólnej, natomiast dla porównania pacjentów z hemofilią łagodną lub umiarkowaną z populacją ogólną różnica pomiędzy medianami wynosiła 4 lata (Tabela 20).

Tabela 20.

Mediana oczekiwanej długości życia u pacjentów z hemofilią w porównaniu do populacji ogólnej w latach 1977-1999 (na podstawie: Darby 2007 [56])

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

W badaniu Darby 2007 [56] obliczono, że roczny współczynnik zgonów w hemofilii ciężkiej był ponad 2-krotnie wyższy niż w populacji ogólnej oraz niespełna 2 razy wyższy niż wśród chorych z hemofilią łagodną, natomiast w populacji chorych z hemofilią łagodną lub umiarkowaną współczynnik ten był tylko nieznacznie wyższy niż w populacji ogólnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach rocznego współczynnika zgonu pomiędzy hemofilią łagodną a umiarkowaną oraz pomiędzy hemofilią A oraz hemofilią B (Tabela 21).

Tabela 21.

Roczne współczynniki zgonu u pacjentów z hemofilią w porównaniu do populacji ogólnej w latach 1977-1999 (na podstawie: Darby 2007 [56])

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

W badaniu Darby 2007 [56] analizowano również śmiertelność w zależności od wieku. We wszystkich przedziałach wiekowych roczne współczynniki zgonu w hemofilii ciężkiej były wyraźnie wyższe niż w populacji ogólnej, podczas gdy wśród pacjentów z hemofilią łagodną lub umiarkowaną były one tylko nieznacznie wyższe niż w populacji ogólnej (Tabela 22).

Tabela 22.

Śmiertelność w poszczególnych grupach wiekowych w hemofilii ciężkiej, łagodnej lub umiarkowanej oraz w populacji ogólnej (na podstawie: Darby 2007 [56])

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

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

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

### A.2.2. Zgony związane z brakiem leczenia substytucyjnego

Nieleczona hemofilia, zwłaszcza postać ciężka choroby, prowadzi do zgonu w młodym wieku. Główną przyczyną zgonów, w przypadku braku terapii substytucyjnej są krwawienia wewnątrzczaszkowe. [57] W pierwszej połowie dwudziestego wieku, kiedy nie było dostępnych czynników krzepnięcia, chorzy z ciężką postacią choroby umierali przed 20. rokiem życia. [58]

Według danych z rejestru prowadzonego w Szwecji, przed 1920 rokiem mediana długości życia hemofilików wynosiła 11 lat. W latach 1920-1960 w związku z wdrożeniem leczenia substytucyjnego za pomocą preparatów niefrakcjonowanych (świeżo mrożonego osocza oraz krioprecypitatu), długość życia hemofilików uległa wydłużeniu. Mediana długości życia w latach 1920-1960 mieściła się w granicach od 20 do 30 lat. Dalszy postęp dokonał się dzięki rozwojowi terapii, szczególnie zaś dzięki wprowadzeniu do powszechnego stosowania koncentratów czynników krzepnięcia. W latach 1961-1980 oczekiwana długość życia znacznie wzrosła (mediana 56 lat). [57]

Powyższe obserwacje są zgodne z wynikami innych opracowań. Wyniki fińskiego badania Ikkala 1982 [59] (163 pacjentów), przeprowadzonego w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A wskazują, że w ciągu 50 lat średnia długość życia wydłużyła się z 7,8 lat w latach 30-tych 20. wieku do ponad 25 lat w latach 70-tych (Tabela 23). Największy spadek śmiertelności odnotowano w grupie dzieci poniżej 10. roku życia. Roczny współczynnik zgonów w tej grupie wiekowej w latach 30-tych szacowano na 56,3% (dla porównania w populacji ogólnej - 13,3%), natomiast w latach 70-tych wynosił on 4,8%, w populacji ogólnej - 1,6%).

Dane dotyczące średniej (lub mediany) długości życia hemofilików w różnych okresach czasowych przedstawia Tabela 23. Tam, gdzie było to możliwe (ze względu na dostępność stosownych danych)

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

Tabela 23.

Oczekiwana długość życia u pacjentów z hemofilią w różnych okresach (na podstawie: Franchini 2007 [58], uzup. o Cahill 1997 [57], Ikkala 1982 [59], Chorba 2001 [60], Plug 2006 [61])

Badanie	Miejsce badania	Okres badania	Oczekiwana długość życia [lata]		
			Hemofilia	Hemofilia (HIV-)	Populacja ogólna
Cahill 1997	Szwecja	Do 1920	11	-	-
		1921-1960	20-30		
		1961-1980	56		
Ramgren 1962	Szwecja	1900–1942	16,5	-	-
		1943–1957	23,2		
Ikkala 1982	Finlandia	1930–1939	7,8	-	-
		1970–1979	25,5		
Larsson 1983	Szwecja	1957–1980	50	-	75
Rosendaal 1989	Holandia	1973–1986	63	-	71
Chorba 2001	USA	1979–1982	55 <sup>a</sup>	b.d.	-
		1987–1990	40,5 <sup>a</sup>	b.d.	
		1995–1998	46 <sup>a</sup>	72	
Walker 1998	Kanada	1980–1995	47,4	73	75
Triemstra 1995	Holandia	1986–1992	61	-	74
Plug 2006	Holandia	1992–2001	59	74	76

a) mediana

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

W badaniu holenderskim Plug 2006 (967 pacjentów) porównano śmiertelność u hemofilików ze śmiertelnością w populacji zdrowych. W latach 1992-2001 standaryzowany wskaźnik umieralności był u hemofilików 2,3 razy większy (SMR = 2,3 [CI<sub>95%</sub> 1,9; 2,8]) niż w populacji zdrowych, a oczekiwana długość życia pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 59 lat. Jednakże po wykluczeniu zgonów z przyczyn związanych z zakażeniem wirusem HIV – średnia oczekiwana długość życia wzrosła do 72 lat. Dla porównania – w populacji zdrowych była ona zaledwie o 2 lata wyższa. [61] Podobnie, w badaniu kanadyjskim Walker 1998 (2450 pacjentów), przeżycie w populacji hemofilików, niebędących nosicielami wirusa HIV, w latach 1980-1995 zrównało się niemal z przeżyciem wśród osób bez hemofilii (Tabela 23).

### A.2.3. Zgony związane z zakażeniami wirusem HIV

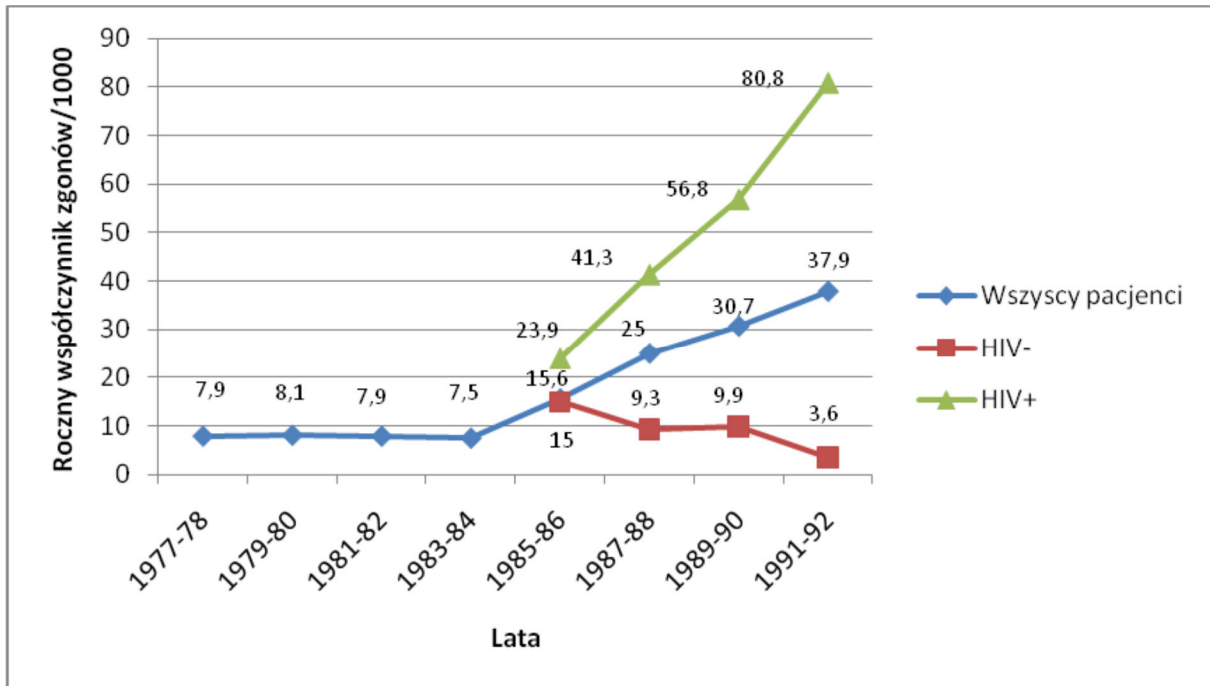
W początkowym okresie stosowania terapii substytucyjnej, zarówno w hemofilii A jak i B, przyczyną największej śmiertelności w tej populacji były zakażenia wirusem HIV przez stosowane osoczo pochodne koncentraty czynników krzepnięcia. Szczyt zakażeń przypadał na lata 70. i 80.,

kiedy nie opracowano jeszcze skutecznych metod wykrywania jak również inaktywacji wirusów. Szacuje, iż w krajach rozwiniętych nawet 90% chorych otrzymujących terapię substytucyjną osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia mogło zostać zakażonych wirusem. [62–64] Na skutek infekcji spowodowanej stosowaniem czynników wyprodukowanych z puli osocza zakażonej wirusem nabytego braku odporności oraz wirusem zapalenia wątroby, współczynnik śmiertelności dla pacjentów z hemofilią w USA wzrósł z 0,5 do 1,3/1 000 000 (w latach 1968-1989). [65]

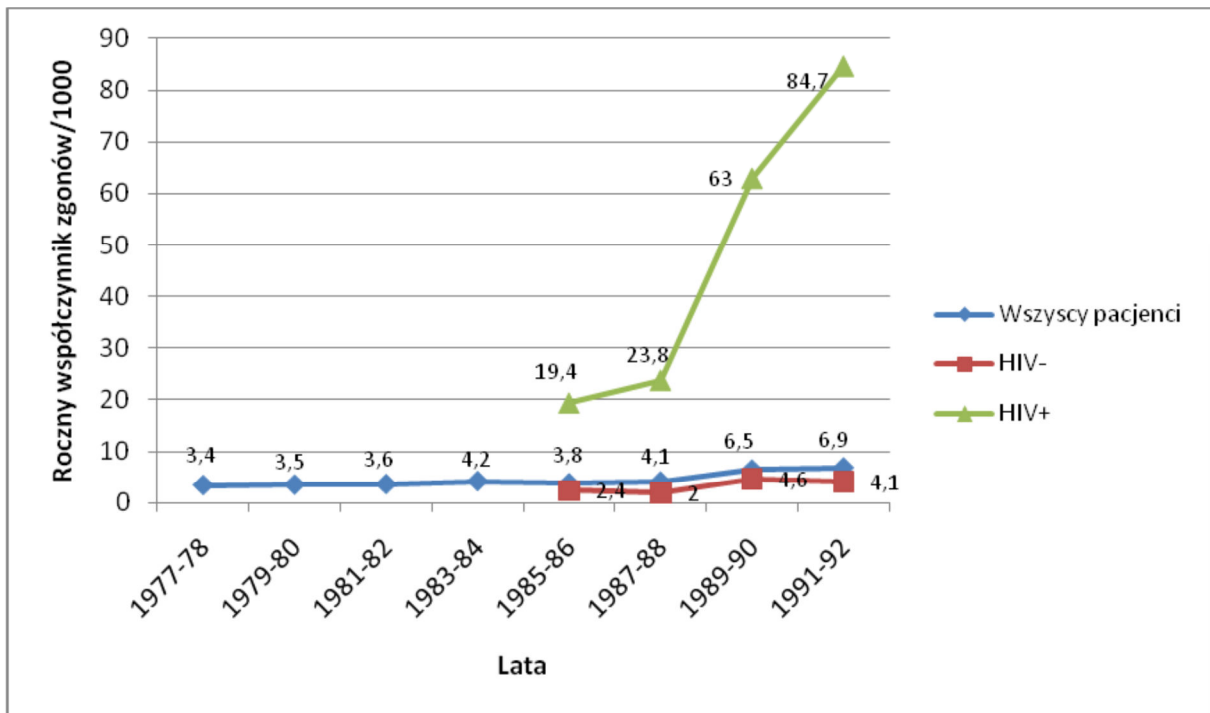
W amerykańskim badaniu Chorba 2001 [60] oceniano, jaki wpływ na długość życia pacjentów z hemofilią miała epidemia zakażeń wirusem HIV, związana ze stosowaniem czynników krzepnięcia wyprodukowanych z osocza dawców będących nosicielami wirusa HIV. Mediana wieku pacjentów w latach 1972-1982 wynosiła w momencie zgonu 55 lat, następnie w latach 1987-1990 zanotowano znaczny spadek długości życia (mediana przeżycia 40,5 lat). Po 1987 roku (zatem po wprowadzeniu skutecznych metod inaktywacji wirusa) mediana wieku wzrosła do 46 lat w grupie wszystkich hemofilików, przy czym wynosiła 33 lata dla pacjentów zakażonych wirusem HIV i aż 72 lata dla hemofilików niebędących nosicielami. (Tabela 22)

Wpływ zakażeń wirusowych na śmiertelność wśród hemofilików można również prześledzić na podstawie danych z okresu od 1977 do 1986 roku pochodzących z Wielkiej Brytanii. Roczny współczynnik zgonów u hemofilików w latach 1977 do 1984 utrzymywał się tam na stałym poziomie i wynosił 8 na 1 000 chorych. W latach 1991 do 1992 w związku z epidemią zakażeń, współczynnik ten wzrósł do 38/1 000 pacjentów, przy czym u pacjentów niezakażonych wirusem HIV wynosił nadal 8/1 000 pacjentów, a zatem nie uległ zwiększeniu w porównaniu z okresem 1977 do 1986. W grupie nosicieli wirusa HIV współczynnik zgonów był ponad 10-krotnie wyższy i wynosił 81/1 000 chorych (Rysunek 2). Podobnie w przypadku postaci łagodnej i umiarkowanej hemofilii, współczynnik zgonów w latach 1991 do 92 wynosił 4,1/1000 na rok u niezakażonych oraz 84,7/1 000 u zakażonych (Rysunek 3). [66]

**Rysunek 2.**  
Roczny współczynnik zgonów (liczba zgonów na 1000 osób) u pacjentów z hemofilią ciężką w latach 1977-1992 w Wielkiej Brytanii (na podstawie: Darby 1995 [66] )



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

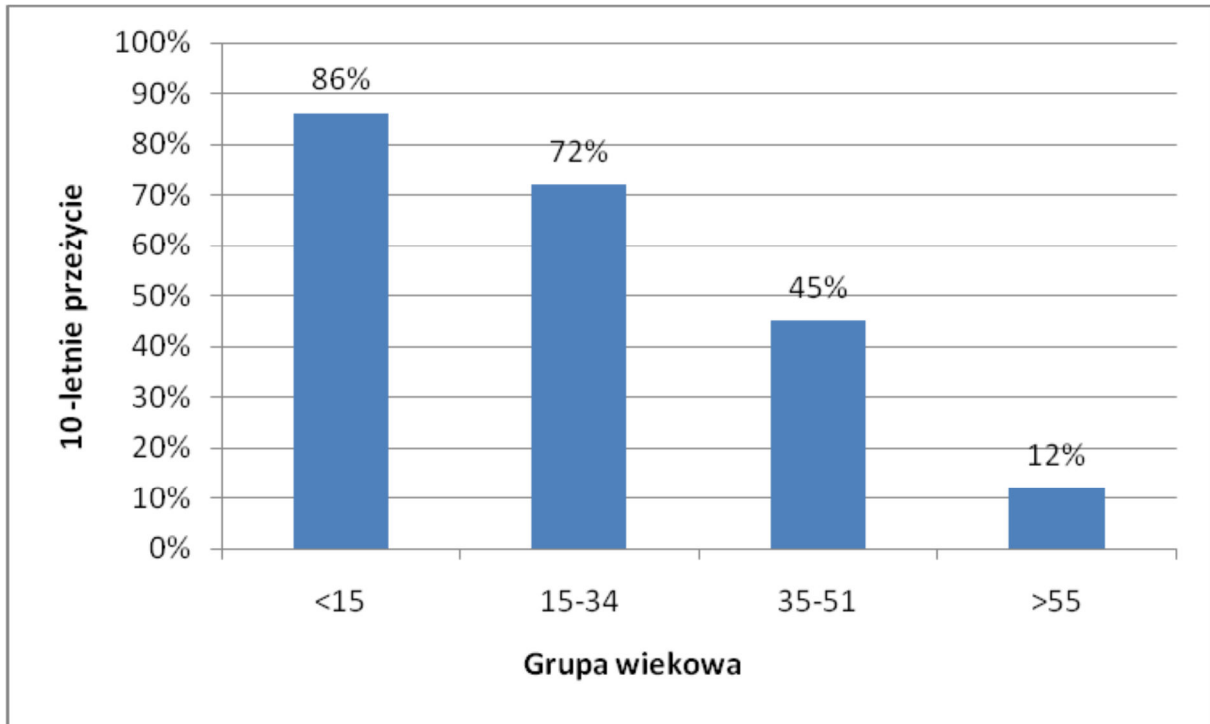


Nie u wszystkich pacjentów zakażonych wirusem HIV dochodzi do rozwoju AIDS, nie wszyscy również umierają z powodu zakażenia. W badaniu Darby 1996 [67] spośród 1216 pacjentów HIV-pozytywnych, 10-letnie przeżycie po serokonwersji wynosiło 67% [CI<sub>95%</sub> 64; 69]. W badaniu tym wykazano, że

śmiertelność u pacjentów zakażonych HIV jest silnie skorelowana z wiekiem w czasie zakażenia. Wyższe przeżycie występuje u tych pacjentów, którzy zostali zakażeni wirusem w młodszy wieku, w porównaniu z pacjentami zarażonymi w starszym wieku. Zależność ta pozostaje znamienne także po skorygowaniu wyniku o oczekiwaną liczbę zgonów w danych grupach wiekowych wśród pacjentów HIV-negatywnych oraz po uwzględnieniu ciężkości choroby. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że u starszych pacjentów szybciej dochodzi do rozwoju AIDS (Rysunek 4). [65, 67]

**Rysunek 4.**

**10-letnie przeżycie pacjentów z hemofilią typu A zakażonych wirusem HIV w zależności od wieku w czasie zakażenia (na podstawie: Darby 1996 [67])**



Śmiertelność u pacjentów z hemofilią zakażonych wirusem HIV była również przedmiotem kanadyjskiego badania Arnold 2006 [68]. Badanie o 21-letnim okresie obserwacji objęło 2427 chorych, spośród których 660 było nosicielami wirusa HIV oraz 1767 HIV-negatywnych. W porównaniu z grupą pacjentów niebędących nosicielami wirusa, istotnie statystycznie pacjentów HIV-pozytywnych miało postać ciężką hemofilii, znamienne statystycznie częstsze w tej grupie były również infekcje HCV. W grupie nosicieli wirusa HIV zaobserwowano znamienne statystycznie więcej zgonów (61,5% vs 6,5%,  $p < 0,001$ ) częściej byli HCV-pozytywni. Analiza przyczyn zgonów w obydwu grupach pozwala stwierdzić, że pacjenci będący nosicielami wirusa HIV częściej umierali na AIDS, choroby wątroby oraz infekcje, w pacjentów HIV negatywnych natomiast częściej dochodziło do zgonów z powodu krwawień, nowotworów oraz przyczyn sercowo-naczyniowych (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Charakterystyka populacji oraz przyczyny zgonów u pacjentów HIV-pozytywnych i HIV-negatywnych w badaniu Arnold 2006 [68])**

Przyczyna zgonu	HIV-pozytywni	HIV-negatywni	Wartość p
Liczebność	660	1767	n.d.
.Postać ciężka choroby	470 (71,2%)	276 (15,6%)	<0,001
Zakażenie HCV	444 (67,3%)	690 (36,1%)	<0,001
Obecny inhibitor	16 (2,4%)	50 (2,8%)	0,7
Zgony ogółem	406 (61,5%)	114 (6,5%)	<0,001
<b>Przyczyny zgonów</b>			
AIDS	283 (69,3%)	2 (1,8%) <sup>a</sup>	<0,001
Choroby wątroby	47 (11,6%)	13 (11,4%)	b.d.
Krwawienia	18 (4,4%)	25 (21,9%)	b.d.
Infekcje	17 (4,2%)	4 (3,5%)	b.d.
Nieznane	11 (2,7%)	13 (11,4%)	b.d.
Samobójstwa	10 (2,5%)	4 (3,5%)	b.d.
Wypadki	10 (2,5%)	10 (8,8%)	b.d.
Nowotwory	4 (1%)	14 (12,3%)	b.d.
Sercowo-naczyniowe	3 (0,7%)	20 (17,5%)	b.d.
Inne	3 (0,7%)	9 (7,9%)	b.d.

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

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

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

#### **A.2.4. Przyczyny zgonów w populacji hemofilików niezwiązane z infekcją**

W badaniu Darby 2007 [56] przeanalizowano przyczyny zgonów wśród hemofilików nie będących nosicielami wirusa HIV w latach 1977 – 1999 oraz w populacji osób zdrowych. W porównaniu do populacji ogólnej hemofilicy istotnie statystycznie częściej umierali z powodu krwotoków, zranień, chorób wątroby, ziarnicy złośliwej, a także chorób przewodu pokarmowego oraz chorób naczyń mózgowych. Niższa niż w populacji ogólnej częstość zgonów związana była natomiast z chorobą niedokrwinną serca (Tabela 25).



**Tabela 25.**  
**Częstość zgonów według przyczyn wśród hemofilików i w populacji ogólnej (na podstawie: Darby 2007 [56])**

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

### A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 26.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>AOTM 203/2014 [44]</b>	Dzieci do ukończenia 18 roku życia	BeneFIX, Immunine	Analiza minimalizacji kosztów	18 lat	Polska, perspektywa płatnika publicznego, perspektywa płatnika publicznego i pacjenta	<b>Różnica w kosztach całkowitych (obie perspektywy):</b> BeneFIX droższy o 2 533 241,70 zł	Koszty – 5%, efekty zdrowotne – 3,5%

w analizie uwzględniono również populację chorych z hemofilią B do 26 r.ż.; w niniejszej tabeli opisano założenia dla podgrupy zbieżnej z populacją docelową niniejszej analizy