

## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

### **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 DO ANALIZY .....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel analizy .....	10
1.2. Problem zdrowotny .....	10
1.3. Stan aktualny .....	11
1.4. Interwencja oceniana .....	14
1.5. Założenia analizy .....	15
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>18</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	18
2.2. Forma analizy .....	19
2.3. Perspektywa analizy .....	19
2.4. Horyzont czasowy analizy .....	19
2.5. Populacja .....	20
2.6. Charakterystyka populacji .....	21
2.7. Rozpowszechnienie Rixubis® w populacji docelowej .....	22
2.8. Dawkowanie .....	23
2.9. Sprzedaż rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (opcja sprzedażowa) .....	25
2.10. Koszty .....	25
2.11. Kwalifikacja do grupy limitowej .....	28
2.12. Analiza wrażliwości .....	28
<b>3. WYNIKI ANALIZY – OPCJA POPULACYJNA .....</b>	<b>30</b>
3.1. Populacja docelowa .....	30
3.2. Scenariusz istniejący .....	31
3.3. Scenariusz nowy .....	31
3.4. Wydatki inkrementalne .....	32
<b>4. WYNIKI ANALIZY – OPCJA SPRZEDAŻOWA .....</b>	<b>33</b>
4.1. Scenariusz istniejący .....	33
4.2. Scenariusz nowy .....	33
4.3. Wydatki inkrementalne .....	34

---

<b>5. WYNIKI ANALIZY - PODSUMOWANIE .....</b>	<b>35</b>
<b>6. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>36</b>
6.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	36
6.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	36
<b>7. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>38</b>
<b>8. WNIOSKI .....</b>	<b>40</b>
<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>41</b>
<b>10. DYSKUSJA .....</b>	<b>42</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>43</b>
<b>12. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>46</b>
12.1. Spis tabel .....	46
12.2. Spis wykresów .....	47
<b>13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA     MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>50</b>
A.1. Analiza wrażliwości .....	50
A.2. Populacja docelowa .....	54

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna AOTMiT
<b>BIW</b>	Dwa razy w tygodniu ( <i>Biweekly</i> )
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>FIX</b>	Czynnik krzepnięcia IX ( <i>Factor IX</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>IHiT</b>	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
<b>j.m.</b>	Jednostka międzynarodowa
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<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>	Osoczopochodny koncentrat IX czynnika krzepnięcia ( <i>Plasma-derived Factor IX</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>QW</b>	Raz w tygodniu ( <i>Once a Week</i> )
<b>rFIX</b>	Rekombinowany koncentrat IX czynnika krzepnięcia ( <i>Recombinant Factor IX</i> )
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )

- TIW** Trzy razy w tygodniu  
(*Three Times In a Week*)
- WFH** Światowa Federacja Hemofilii  
(*World Federation of Hemophilia*)
- ZZP** Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu 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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania leczenia (programy lekowe) perspektywy te są tożsame. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2017 roku. Taka długość horyzontu pozwala na uchwycenie osiągnięcia stanu równowagi w zakresie wielkości sprzedaży analizowanych terapii.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci 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).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w dwóch opcjach:

- opcja populacyjna,
- opcja sprzedażowa.

Obliczenia w opcji populacyjnej oparte są na danych o prognozowanej liczbie pacjentów z populacji docelowej, którzy stosować będą rekombinowane czynniki krzepnięcia IX minimum II generacji. Odpowiednie informacje uzyskano na podstawie danych demograficznych, epidemiologicznych dotyczących zapadalności na hemofilię B, odsetka pacjentów z ciężką postacią choroby oraz odsetka osób leczonych. Ponadto w celu określenia zużycia zasobów określono charakterystykę pacjentów (masa ciała) oraz schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki pierwotnej.

W opcji sprzedażowej wykorzystano dane raportowane przez NFZ w zakresie liczby refundowanych opakowań poszczególnych preparatów. Na tej podstawie określono zużycie jednostek czynników krzepnięcia, co po uwzględnieniu ceny czynnika krzepnięcia pozwala na określenie łącznych wydatków ponoszonych na finansowanie technologii.

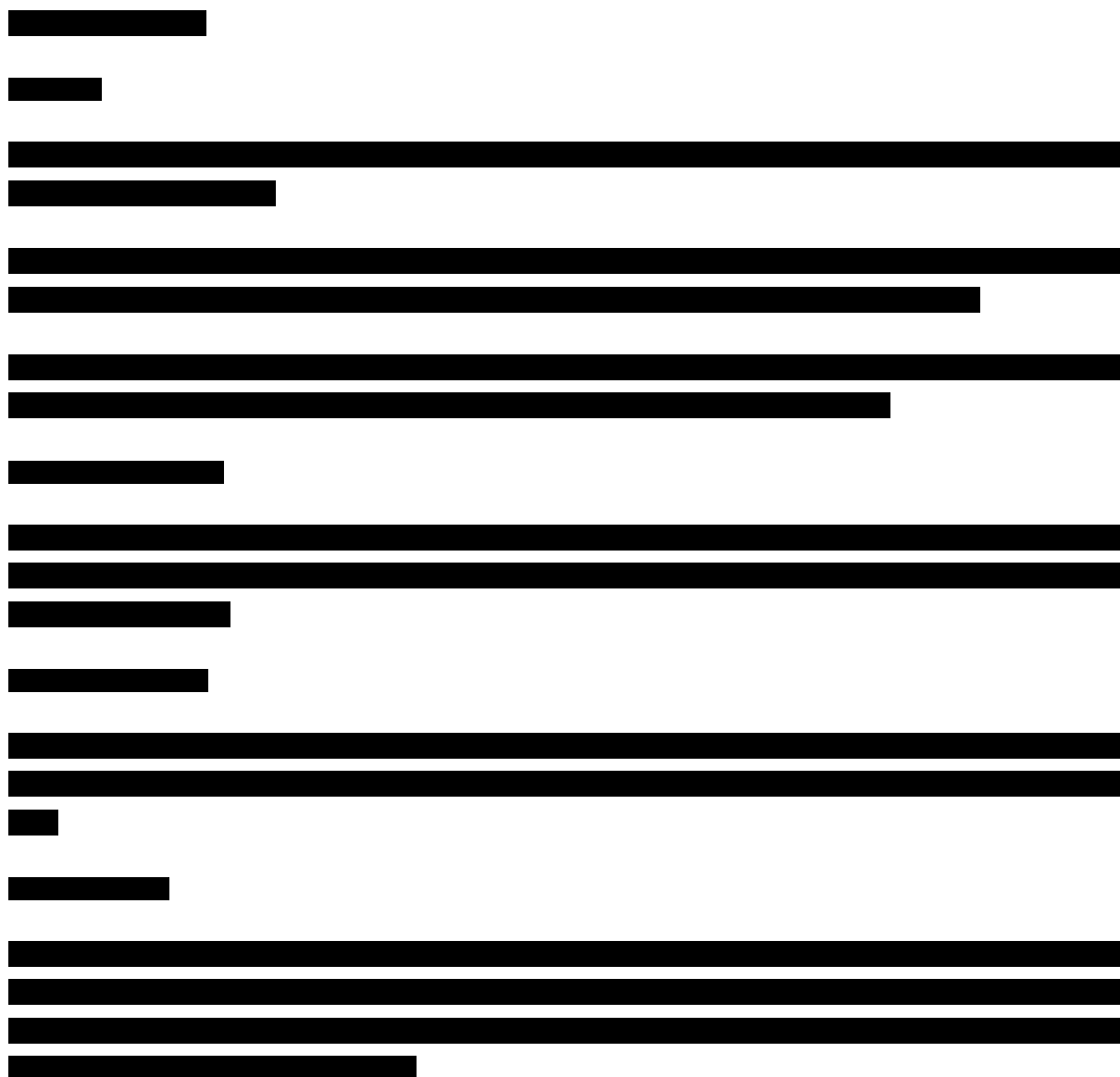
W analizie uwzględniono jedynie koszty koncentratów czynnika krzepnięcia, jako jedyne koszty różnicujące. Nie uwzględniono kosztów związanych z postępowaniem z pacjentami z hemofilią B oraz innych kosztów wynikających ze sposobu finansowania leków (program lekowy).

W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują leczenie za pomocą preparatu BeneFIX, który jest obecnie jedynym preparatem rekombinowanym rFIX finansowanym ze środków publicznych.

W scenariuszu nowym założono, że część pacjentów (lub wszyscy) stosować będzie profilaktykę za pomocą preparatu Rixubis®. Prognozowane zastępowanie komparatora przyjęto na podstawie odpowiednich założeń.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych. Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

## ■ Wyniki





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### ■ Wnioski końcowe

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

# 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu 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 osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

## 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).

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.

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.

**Tabela 1.**  
**Rodzaje postępowania profilaktycznego w hemofilii B**

Rodzaj profilaktyki	Postać hemofilii B	Rozpoczęcie terapii	Terapia	Czas stosowania/rok
<b>Pierwotna (długoterminowa)</b>	Ciężka	Przed wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych w stawach i przed 2 jawnym klinicznie krwawieniem do dużego stawu <sup>a</sup> u pacjenta < 3 r.ż.	Regularne wstrzyknięcia koncentratu FIX	Zamiar stosowania przez 52 tyg./rok (realizowane przez ≥ 45 tyg./rok)
<b>Wtórna (długoterminowa)</b>	Ciężka	Po wystąpieniu ≥2 krwawień do dużych stawów <sup>a</sup> i przed wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych w stawach	Regularne wstrzyknięcia koncentratu FIX	Zamiar stosowania przez 52 tyg./rok (realizowane przez ≥ 45 tyg./rok)
<b>Trzeciorzędowa (długoterminowa)</b>	-	Po wystąpieniu zmian zwyrodnieniowych w stawach (rozważyć u chorych na ciężką HB z artropatią hemofilową)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu FIX	Zamiar stosowania przez 52 tyg./rok (realizowane przez ≥ 45 tyg./rok)
<b>Okresowa (inna forma)</b>	-	Profilaktycznie	Okresowe wstrzyknięcia koncentratu FIX	< 45 tyg./rok

a) duże stawy: skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe

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. Stan aktualny

#### Epidemiologia

Szczegółowe dane dotyczące zachorowań na hemofilię rejestrowane są m.in. przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w Warszawie [2]. Zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 13 września 2013 roku w Polsce było zdiagnozowanych 378 osób z hemofilią B, z czego u prawie połowy obecna była ciężka postać choroby [3]. Nowsze dane, za rok 2015, dostępne w raporcie Światowej Federacji Hemofilii (WFH, *World Federation of Hemophilia*) wskazują na 419 chorych z hemofilią B w Polsce.

Szczegółowe dane epidemiologiczne uzyskane z obu źródeł danych przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 2.**  
Liczba chorych z hemofilią B w Polsce

Rok	Liczba osób zdiagnozowanych z hemofilią B					Źródło
	Ciężka	Powikłana inhibitorem	Umiarkowana	Łagodna	Ogółem	
2013	184	4	85	105	378	IHiT
2015	195	4	89	135	419	WFH

Szczegółowe dane w zakresie epidemiologii przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2.2.1).

### Leczenie hemofilii w Polsce

Aktualnie w Polsce chorzy na hemofilię (w tym hemofilię B) leczeni są koncentratami czynników krzepnięcia wydawanymi bezpłatnie w ramach dwóch różnych programów:

- Program lekowy (PL) „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [4],
- Program Zdrowotny (NPLH) „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” [3].

W ramach PL prowadzi się rutynową profilaktykę krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii (do ukończenia 18 r.ż.) z wykorzystaniem czynników rekombinowanych i osoczopochodnych. Z kolei w ramach NPLH prowadzone jest leczenie doraźne u wszystkich pacjentów bez względu na wiek oraz wtórną profilaktykę krwawień u osób dorosłych. Szczegółowy opis świadczeń w obu programach zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
Świadczenia gwarantowane z zakresu leczenia hemofilii B w Polsce

Świadczenie	Populacja	Czynnik krzepnięcia
<b>Program lekowy</b>		
Pierwotna profilaktyka krwawień	Dzieci, ciężka postać hemofilii (o poziomie aktywności czynników krzepnięcia $\leq$ 1% poziomu normalnego), niepowikłana inhibitorem	pdFIX
	Dzieci, nowozdiagnozowana ciężka postać hemofilii, niepowikłana inhibitorem, wcześniej nieleczona pdFIX	rFIX minimum II generacji
	Dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego	pdFIX rFIX
Wtórna profilaktyka krwawień	Dzieci, hemofilia niepowikłana inhibitorem, po wystąpieniu wylewów do stawów	pdFIX
	Dzieci, hemofilia niepowikłana inhibitorem, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego	pdFIX
Wywołanie tolerancji immunologicznej	Dzieci, hemofilia powikłana inhibitorem <sup>a</sup>	Na podstawie umów zawartych z podmiotami odpowiedzialnymi

Świadczenie	Populacja	Czynnik krzepnięcia
<b>Narodowy Program Leczenia Hemofilii</b>		
Pierwotna profilaktyka krwawień	Chorzy z hemofilią o ciężkim przebiegu, niepowikłaną lub powikłaną inhibitorem	pdFIX rFIX
Wtórna profilaktyka krwawień	Dorośli z hemofilią o ciężkim przebiegu <sup>b</sup> , niepowikłaną inhibitorem	pdFIX rFIX
	Chorzy z hemofilią o ciężkim przebiegu <sup>b</sup> , powikłaną inhibitorem	
Wywołanie tolerancji immunologicznej	Chorzy z hemofilią powikłaną inhibitorem	pdFIX rFIX
	Dzieci z hemofilią, powikłaną inhibitorem, które wytworzyły inhibitor przed włączeniem do modułu profilaktyki krwawień rFIX w ramach PL a stosowały „na żądanie” rFIX	rFIX
Leczenie krwawień w warunkach domowych	Chorzy z hemofilią, niepowikłaną lub powikłaną inhibitorem	pdFIX
Profilaktyka zabiegów okołoperacyjnych		rFIX


a) powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy; b) co najmniej jedno krwawienie w miesiącu, co najmniej trzy krwawienia do tego samego stawu w ciągu 3 miesięcy lub przebyte samoistnego krwawienia zagrażającego życiu

Pacjenci należący do populacji docelowej niniejszej analizy (dzieci, z ciężką postacią hemofilii B, niepowikłaną inhibitorem, wcześniej nieleczone pdFIX) będą leczeni w ramach modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rFIX minimum II generacji. Podstępowanie takie jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów wydane w 2016 roku w leczeniu hemofilii B niepowikłanej inhibitorem FIX zalecają liofilizowane koncentraty pdFIX oraz rFIX, przy czym ze względu na minimalne ryzyko zanieczyszczenia wirusami, rekomendowane w pierwszej kolejności jest stosowanie preparatów rekombinowanych w stosunku do preparatów o pochodzeniu osoczym [5].

Po raz pierwszy koncentraty rFIX zostały włączone do programu lekowego (terapeutycznego programu zdrowotnego) na początku 2010 roku. Ponieważ leczenie to dotyczy tylko pacjentów nowozdiagnozowanych, wiek pacjentów z populacji docelowej jest nie wyższy niż 7 lat (czas od 2010 do 2016 roku).

### Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2017–2019 w opcji populacyjnej obliczeń.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozd. A.2.2). Zgodnie z odnalezionymi danymi łączna liczba pacjentów z populacji docelowej w 2016 roku wynosi  osób.

**Tabela 4.**  
Liczebność populacji docelowej w 2016 roku

Parametr	Wartość
Aktualna liczebność populacji docelowej	■

#### Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na finansowanie profilaktyki pierwotnej krwawień w populacji docelowej zostały wyznaczone zgodnie z metodyką jaką wykorzystano w obliczeniach analizy wariacie epidemiologicznym przy założeniu, że leczeniem objętych jest ■ pacjentów, których masa ciała została obliczona zgodnie z metodyką opisaną w rozdziale 2.6 (i wynosi 16,89 kg).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą preparatu Rixubis® w populacji docelowej analizy wynoszą ■.

**Tabela 5.**  
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2016 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	■
<i>w tym wydatki na Rixubis</i>	■

## 1.4. Interwencja oceniana

Preparat Rixubis® (nonacog gamma) jest lekiem przeciwkrwotocznym, zawierającym rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (kod ATC: B02BD04). Wskazania do stosowania obejmują leczenie i profilaktykę krwawień u pacjentów z hemofilią B [6].

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 6). 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 6.**  
**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>			
<b>Wczesny wylew krwi do stawu lub krwawienie z mięśni lub jamy ustnej</b>	20-40	24	Co najmniej 1 dzień, do ustąpienia krwawienia (ustąpienie bólu lub zagojenie rany)
<b>Nasilony wylew krwi do stawu, krwawienie z mięśni lub krwiak</b>	30-60	24	Co najmniej 3–4 dni, do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji
<b>Krwawienie zagrażające życiu</b>	60-100	8–24	Do ustąpienia zagrożenia
<b>Postępowanie okołoperacyjne</b>			
<b>Drobny zabieg chirurgiczny, w tym ekstrakcja zęba</b>	30-60	24	Co najmniej 1 dzień, do zagojenia rany
<b>Poważny zabieg chirurgiczny</b>	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)

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

Aktualnie preparat Rixubis® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

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

## 1.5. Założenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w dwóch opcjach:

- opcja populacyjna,
- opcja sprzedażowa.

Obliczenia w opcji populacyjnej oparte są na danych o prognozowanej liczbie pacjentów z populacji docelowej, którzy stosować będą rekombinowane czynniki krzepnięcia IX minimum II generacji. Prognozowaną liczebność populacji docelowej uzyskano kompilując dane demograficzne (liczba nowych urodzeń), dane epidemiologiczne (zapadalność na hemofilię B, odsetek osób z ciężką postacią hemofilii). Do celów walidacji przeprowadzonych obliczeń wykorzystano informacje zawarte w szczegółowych specyfikacjach istotnych warunków zamówienia w przetargach na dostawy koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX [7, 8] oraz dane z publikacji opartych na danych z rejestru IHiT [3, 9–11]. Ponadto w celu określenia zużycia zasobów określono

charakterystykę pacjentów (masa ciała) oraz schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki pierwotnej.

W opcji sprzedażowej wykorzystano dane raportowane przez NFZ w zakresie liczby refundowanych opakowań poszczególnych preparatów. Na tej podstawie określono zużycie jednostek czynników krzepnięcia, co po uwzględnieniu ceny czynnika krzepnięcia pozwala na określenie łącznych wydatków ponoszonych na finansowanie technologii. Przeprowadzenie obliczeń w dwóch wariantach na podstawie alternatywnych źródeł danych pozwala na pokazanie możliwie szerokiego wpływu zmian parametrów i założeń na wyniki analizy.

Szczegółowe dane epidemiologiczne w zakresie zapadalności i chorobowości na hemofilię B a także dane refundacyjne (sprzedażowe) zostały omówione w aneksie (rozdz. A.2). Założenia oraz źródła danych dla pozostałych parametrów wykorzystanych w obliczeniach analizy znajdują się w części głównej dokumentu.

W analizie rozważono scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy. W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują leczenie za pomocą preparatu BeneFIX®, który jest obecnie jedynym preparatem rFIX finansowanym ze środków publicznych w populacji docelowej. Zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego [1], w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu preparatu Rixubis® w profilaktyce pierwotnej krwawień w ramach PL, lek ten będzie zastępować aktualnie finansowany ze środków publicznych preparat BeneFIX®. W związku z tym w scenariuszu nowym część pacjentów (lub wszyscy) stosować będzie profilaktykę za pomocą preparatu Rixubis® zamiast preparatu BeneFIX®. Prognozowane zastępowanie komparatora przyjęto na podstawie odpowiednich założeń.

Kalkulację wydatków przeprowadzono przy założeniu, że finansowanie preparatu Rixubis® ze środków publicznych w ramach PL będzie mieć miejsce począwszy od 1 stycznia 2017 roku. Obliczenia przeprowadzono dla 3-letniego horyzontu czasowego.

W analizie uwzględniono wyłącznie wydatki na rFIX stosowane w populacji docelowej. Nie uwzględniono kosztów związanych z postępowaniem z pacjentami z hemofilią B, takich jak: koszty wizyt, hospitalizacji, koszty igieł i sprzętu jednorazowego stosowanego w ramach podania czynnika, kosztów związanych z centralnym dostępem naczyniowym. Nie uwzględniono również innych kosztów wynikających ze sposobu finansowania leków, takich jak kwalifikacja do PL, diagnostyki i monitorowania leczenia. Koszty te należą do kategorii kosztów wspólnych (niezależnych od rodzaju stosowanego preparatu czynnika krzepnięcia) i jako takie nie mają wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

W poniższej tabeli (Tabela 7) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.



**Tabela 7.**  
**Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

	<b>Parametr</b>	<b>Źródło</b>	<b>Referencje</b>
<b>Dane populacyjne &amp; sprzedażowe</b>	Liczba nowych urodzeń w Polsce	Dane demograficzne GUS, prognoza ludności Polski	[12, 13]
	Zapadalność na hemofilię B	Windyga 2010, AWA BeneFIX	[14, 15]
	Liczba pacjentów z hemofilią B w Polsce	rejestr IHiT, rejestr WFH	[2, 16]
	Liczba pacjentów leczonych rFIX	AWA BeneFIX, przetargi	[7, 8, 14]
	Wieńkość sprzedaży rFIX	Dane refundacyjne NFZ	[17, 18]
<b>Charakterystyka pacjentów</b>	Masa ciała	Dane GUS	[19]
<b>Dawkowanie</b>	Dawka rFIX na podanie	Założenie na podstawie zapisów programu lekowego	[4]
	Liczba podań / tydz.		
<b>Koszty</b>	Rixubis	Zamawiający	-
	BeneFIX	Wykaz leków refundowanych, dane refundacyjne, przetargi	[7, 8, 17, 18, 20–24]

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla 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 osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).. Analizę przeprowadzono w dwóch opcjach: populacyjnej oraz sprzedażowej.
  - a. w opcji populacyjnej:
    - i. na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
    - ii. przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od początku 2017 roku,
    - iii. określono schemat dawkowania oraz parametry charakterystyki populacji docelowej (masa ciała).
  - b. w opcji sprzedażowej:
    - i. na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano przewidywaną sprzedaż rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX,
    - ii. przeprowadzono prognozę sprzedaży w kolejnych 3 latach, począwszy od początku 2017 roku.
2. Na podstawie założeń przyjęto rozpowszechnienie preparatu Rixubis® oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie (BeneFIX) w populacji docelowej przy założeniu, że preparat ten będzie refundowany począwszy od początku 2017 roku.
3. Określono koszty jednostkowe uwzględnionych preparatów.
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2017–2019 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania preparatu Rixubis® ze środków publicznych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2017–2019 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Rixubis® ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie

danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

## 2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

## 2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [25], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania czynników krzepnięcia oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej (program lekowy) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez pacjentów. Z tego względu przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Rixubis® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2017 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [26] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [27], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

## 2.5. Populacja

### 2.5.1. Populacja, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, preparat Rixubis® wskazany jest do stosowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Zgodnie z danymi za 2015 rok w Polsce było zdiagnozowanych 419 osób z hemofilią B (por. rozdz. 1.3). Zatem preparat Rixubis® może być obecnie stosowany u 419 pacjentów.

Tabela 8.  
Maksymalna liczebność populacji docelowej

Parametr	Wartość
Liczba osób, u których może być stosowany preparat Rixubis w Polsce	419

### 2.5.2. Populacja docelowa (opcja populacyjna)

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii B leczeni w pierwotnej profilaktyce krwawień, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem koncentratów pdFIX.

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych o zapadalności oraz liczbie nowych urodzeń. Na ich podstawie wyznaczono liczbę nowozdiagnozowanych pacjentów z hemofilią B, począwszy od początku roku 2010 (ze względu na fakt, że leczenie pacjentów z populacji docelowej w ramach obecnego programu lekowego możliwe jest od początku roku 2010 [28]). Dodatkowo do obliczeń wykorzystano dane o liczbie pacjentów w programie lekowym.

Szczegółowe obliczenia wraz z opisem danych znajdują się w aneksie (rozd. A.2). Uzyskana w wyniku przeprowadzonych oszacowań liczebność populacji docelowej jest zgodna z informacjami zawartymi w przetargach na zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia IX z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii. Ze względu na możliwe rozbieżności co do przewidywanej liczby pacjentów przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

Tabela 9.  
Liczebność populacji docelowej w latach 2017-2019 – dane uwzględnione w analizie

Wariant analizy	2017	2018	2019
Podstawowy	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant B1)	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant B2)	■	■	■

W pliku obliczeniowym istnieje możliwość wygenerowania wyników przy założeniu dowolnej liczby pacjentów z populacji docelowej.

### 2.5.3. Populacja, u której Rixubis® jest obecnie stosowany



## 2.6. 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 (zob. rozdz. A.2.2.1), dlatego uwzględniono dane dotyczące masy ciała dla chłopców/mężczyzn. W raporcie „Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r.” [19] dostępne są dane na temat średniej masy ciała dla chłopców w wieku 0-14 lat.

**Tabela 11.**  
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 [28]. Oznacza to, że najstarszy pacjent w programie na początku 2017 (2019) roku będzie mógł mieć 7 (9) lat, zaś wiek pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy będzie zawierać się w przedziale między 0-9 lat.

Średnia masa ciała pacjentów będzie się zmieniać w kolejnych latach analizy, ze względu na przemieszczenie się pacjentów pomiędzy kolejnymi grupami wiekowymi oraz rozpoczęciem

leczenia przez nowych pacjentów. Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym analizy. W poniższej tabeli zestawiono dane odnośnie średniej masy ciała w kolejnych latach. W celu zbadania wpływu masy ciała na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant minimalny (90% średniej masy ciała) i maksymalny (110% średniej masy ciała). Dane przyjęte w analizie zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 12).

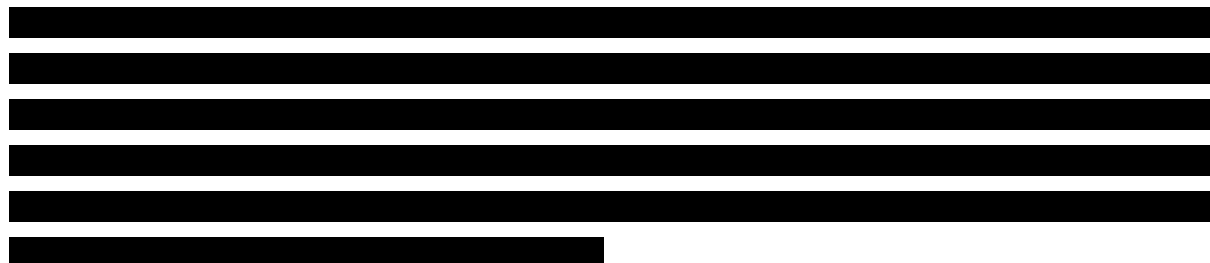
**Tabela 12.**  
Średnia masa ciała – dane przyjęte w analizie

Wariant analizy	2017	2018	2019
Podstawowy	18,33 kg	19,79 kg	21,44 kg
Analiza wrażliwości (wariant C1)	16,50 kg	17,81 kg	19,30 kg
Analiza wrażliwości (wariant C2)	20,17 kg	21,77 kg	23,59 kg

W pliku obliczeniowym istnieje możliwość wygenerowania wyników przy założeniu dowolnej masy ciała pacjentów.

## 2.7. Rozpowszechnienie Rixubis® w populacji docelowej

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie prognozowanego rozpowszechnienia preparatu Rixubis® w populacji docelowej. Z tego względu poczyniono odpowiednie założenia.



W wariancie podstawowym analizy przyjęto, że 100% rozpowszechnienie preparatu Rixubis® zostanie osiągnięte od drugiego roku refundacji. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, iż 100% rozpowszechnienie zostanie osiągnięte od początku refundacji lub w trzecim roku analizy. Podsumowanie założeń dotyczących rozpowszechnienia uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 13.**  
Prognozowane rozpowszechnienie preparatu Rixubis – dane w obliczeniach analizy

Wariant analizy	2017	2018	2019
Podstawowy	50%	100%	100%
Analiza wrażliwości (wariant A1)	33%	67%	100%
Analiza wrażliwości (wariant A2)	100%	100%	100%

W pliku obliczeniowym istnieje możliwość wygenerowania wyników przy założeniu dowolnego rozpowszechnienia preparatu Rixubis® w populacji docelowej.

## 2.8. Dawkowanie

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące dawkowania rFIX w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii oraz włączonych do analizy klinicznej [29]. Populację docelową stanowią dzieci do ukończenia 18 roku życia, z tego względu w pierwszej kolejności przedstawiono dane z badań przeprowadzonych w populacji dzieci. (Tabela 14).

Tabela 14.  
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>					
<b>PEDIATRIC [30]</b>	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>
<b>Monahan 2010 [31]</b>	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.
<b>Shapiro 2005 [32]</b>	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>					
<b>PIVOTAL [33, 34]</b>	Rixubis	56	33 <sup>b</sup> [12–65]	49,5 BIW <sup>e</sup> [40–75]	ok. 93,4 j.m./kg m.c.
<b>Kavakli 2016 [35]</b>	BeneFIX	25	31,3 [12,1–53,7]	99 QW [93–104]	ok. 99 j.m./kg m.c.
<b>Roth 2001 [36]</b>	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.
<b>Valentino 2014 [37]</b>	BeneFIX	47	28,1	50 BIW / 100 QW (wg protokołu badania)	ok. 100 j.m./kg m.c.
<b>Lambert 2007 [38]</b>	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.
<b>Korth-Bradley 2016 [39]</b>	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. [40]

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. [6]

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 15).

**Tabela 15.**  
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	
Wariant minimalny (D1)	30,00	2	Program lekowy B.15 [4]
Wariant maksymalny (D2)	60,00	2	
Dane PEDIATRIC (D3)	55,51	2	PEDIATRIC [30]

W pliku obliczeniowym istnieje możliwość wygenerowania wyników przy założeniu dowolnego schematu dawkowania rFIX.



## 2.9. Sprzedaż rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (opcja sprzedażowa)

Sprzedaż rFIX w populacji docelowej określono na podstawie danych NFZ [17, 18]. Na potrzeby obliczeń konieczne było oszacowanie liczby sprzedanych jednostek czynnika w ciągu roku. Prognozę przeprowadzono metodą regresji liniowej oraz logarytmicznej. W wariantcie podstawowym obliczeń przyjęto dane uzyskane metodą regresji liniowej, zaś w analizie wrażliwości metodą regresji logarytmicznej.

Szczegółowe uzasadnienie przyjętych założeń wraz z opisem danych znajduje się w aneksie (rozdz. A.2). W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie przeprowadzonych prognoz.

**Tabela 16.**  
Prognozowana sprzedaż rFIX w latach 2017-2019 – dane uwzględnione w analizie

Wariant analizy	2017	2018	2019
Podstawowy	1 490 512 j.m.	1 766 033 j.m.	2 041 555 j.m.
Analiza wrażliwości (wariant E1)	1 048 740 j.m.	1 107 603 j.m.	1 157 391 j.m.

W pliku obliczeniowym istnieje możliwość wygenerowania wyników przy założeniu dowolnego prognozowanego zużycia czynnika rFIX (w opcji sprzedażowej).

## 2.10. Koszty

W analizie BIA uwzględniono jedynie koszty produktów zawierających rekombinowany czynnik krzepnięcia IX.

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 [20]. 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) [41],
- dane o refundacji raportowane przez NFZ w comiesięcznych komunikatach DGL [17, 18],
- rekomendację Prezesa AOTMiT [42] oraz analizę weryfikacyjną dla preparatu BeneFIX® [14] opublikowane na stronie AOTMiT [43].

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

**Tabela 17.**  
**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.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	708,75 zł	2,8350 zł	2,5000 zł
BeneFIX, 500 j.m.		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 18.**  
**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 [7]	2 279 300	6 461 816 zł	2,8350
ZZP-102/16 [21]	165 000	467 775 zł	2,8350
ZZP-184/15 [22]	298 500	846 248 zł	2,8350
ZZP-93/14 [23]	130 000	306 180 zł <sup>a</sup>	2,3552
ZZP-92/14 [8]	2 055 000	5 825 925 zł <sup>a</sup>	2,8350
ZZP-25/14 [24]	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 sprzedaży oraz liczbie sprzedanych opakowań preparatu BeneFIX® za ostatnie 12 miesięcy dla których były dostępne dane, tj. od sierpnia 2015 do lipca 2016 roku.

**Tabela 19.**  
**Sprzedż 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.
<b>BeneFIX, 250 j.m.</b>		459	325 316 zł	2,8350 zł
<b>BeneFIX, 500 j.m.</b>	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	665	936 495 zł	2,8165 zł
<b>BeneFIX, 1000 j.m.</b>		614	1 740 690 zł	2,8350 zł
<b>BeneFIX, 2000 j.m.</b>		12	68 040 zł	2,8350 zł

Cena hurtowa brutto za j.m.

Jak wynika z danych refundacyjnych, 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 znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Ceny leków uwzględnionych w analizie**

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

W pliku obliczeniowym istnieje możliwość wygenerowania wyników przy założeniu dowolnych kosztów preparatów czynnika rFIX.

## 2.11. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zasady, przy których dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku regulowane są zapisami art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji. Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Rixubis® jest dopuszczalne w sytuacji, gdy nie zostają spełnione następujące warunki:

1. posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania do obecnie finansowanych leków;
2. podobna skuteczność do obecnie finansowanych leków.

Dodatkowo, zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [27] Rada Przejrzystości posiada możliwość wydania opinii o kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.



## 2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- rozpowszechnienie (wariant A)
- liczebność populacji docelowej (wariant B):
- masa ciała pacjentów (wariant C),
- dawkowanie czynnika krzepnięcia (wariant D),
- prognoza liczby sprzedanych jednostek czynnika krzepnięcia (wariant E),
- cena preparatu BeneFIX® (wariant F).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie

(Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. WYNIKI ANALIZY – OPCJA POPULACYJNA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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



#### 4. WYNIKI ANALIZY – OPCJA SPRZEDAŻOWA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



## 6. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 6.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku stosowania preparatu Rixubis® są takie same, jak w przypadku stosowania technologii opcjonalnej jaką jest preparat BeneFIX®. A zatem finansowanie nowej technologii (Rixubis®) nie zmieni zapotrzebowania na inne usługi medyczne, w tym hospitalizacje oraz wizyty ambulatoryjne związane ze stosowaniem czynników krzepnięcia.

Podjęcie decyzji o finansowaniu preparatu Rixubis® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

### 6.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Rixubis® nie zwiększa spektrum terapeutycznego dla pacjentów z populacji docelowej. [REDACTED]

Tabela 31.  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Rixubis ze środków publicznych w populacji docelowej analizy

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Porównywane technologie nie różnią się pod względem profilu skuteczności i bezpieczeństwa. W analizie ekonomicznej wykazano, że stosowanie preparatu Rixubis w miejsce obecnie stosowanego, [REDACTED]
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	W przypadku rozpoczęcia finansowania preparatu Rixubis ze środków publicznych w rozważanej populacji pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń; preparat ten będzie stosowany w miejsce obecnie stosowanego preparatu BeneFIX
<b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finansowanie technologii oraz stosowania profilaktyki pierwotnej krwawień w populacji docelowej niniejszej analizy jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jednak zmian w odpowiednich rozporządzeniach NFZ.
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Identyczny jak dla technologii obecnie stosowanych
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Identyczny jak dla technologii obecnie stosowanych
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Identyczne jak dla technologii obecnie stosowanych
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Identyczna jak dla technologii obecnie stosowanych
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Identyczna jak dla technologii obecnie stosowanych
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Identyczna jak dla technologii obecnie stosowanych
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Identyczna jak dla technologii obecnie stosowanych
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Identyczna jak dla technologii obecnie stosowanych
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Identyczna jak dla technologii obecnie stosowanych
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Identyczna jak dla technologii obecnie stosowanych
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Identyczna jak dla technologii obecnie stosowanych

## 7. PODSUMOWANIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 8. WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]



## 9. OGRANICZENIA

- Liczebność populacji docelowej (opcja populacyjna) obliczono na podstawie danych demograficznych, epidemiologicznych dotyczących zapadalności na hemofilię B oraz danych o liczbie pacjentów leczonych w roku 2013. Przeprowadzenie obliczeń wymagało przyjęcia pewnych założeń, których charakter jest niepewny.
- Wielkość sprzedaży czynnika krzepnięcia (opcja sprzedażowa) oszacowano na podstawie prognoz przy uwzględnieniu danych NFZ o refundacji za okres od lipca 2012 do lipca 2016. Każda prognoza oparta na danych historycznych obarczona jest błędem prognozy.
- W analizie przyjęto, że masa ciała pacjenta z hemofilią będzie taka sama jak osób z populacji ogólnej.
- 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.
- 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.
- W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż koszt leków. Jednocześnie ze względu na to, że uwzględnione interwencje należą do tej samej grupy leków (skuteczność, sposób podawania i monitorowania leczenia) uwzględnienie innych kategorii kosztowych nie miałyby wpływu na oszacowane wydatki inkrementalne.

## 10. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Rixubis® (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: na podstawie danych populacyjnych oraz na podstawie danych refundacyjnych NFZ. Przeprowadzenie obliczeń w dwóch wariantach na podstawie alternatywnych źródeł danych pozwala na pokazanie możliwie szerokiego wpływu zmian parametrów i założeń na wyniki analizy. Należy zaznaczyć, że uzyskane w obu wariantach różnice w wydatkach są niewielkie. Dotyczy to zarówno wydatków aktualnych, prognozowanych jak i inkrementalnych. Wskazuje to na poprawność metodyczną obu zastosowanych metod kalkulacji.

Jedynym parametrem mającym znaczenie z punktu widzenia jakościowych wyników analizy są koszty preparatów czynnika krzepnięcia uwzględnione w obliczeniach. Wartości pozostałych parametrów, takich jak liczebność populacji docelowej, wielkość sprzedaży, dawkowanie i charakterystyka pacjentów nie różnią się pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. [REDACTED]

Na podstawie odnalezionych informacji nie jest jasne czy istnieje mechanizm obniżający rzeczywistą cenę preparatu BeneFIX, w związku z czym przyjęto, że jego cena jest taka jak wynika z wykazu leków refundowanych. Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której wygenerowano wyniki analizy przy uwzględnieniu niższej ceny (wariant F), zaś wnioskowanie analizy nie uległo zmianie. W przypadku pozostałych parametrów ich zmiana, nawet z zakresie większym niż testowano w ramach analiz wrażliwości, może wpłynąć jedynie na wyniki ilościowe analizy.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ (2016) Analiza problemu dedyzyjnego. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. HTA Consulting.
2. Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT). Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/> (16.11.2016).
3. 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).
4. Programy lekowe | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (22.9.2016).
5. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Peregud-Pogorzelski J, Podolak-Dawidziak M, Treliński J, Undas A, Urański T, Zdziarska J, Zawilska K. (2016) Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematologica Polonica* 47(2):86–114.
6. 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).
7. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-104/16 z dnia 27-04-2016. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzysz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1363> (15.11.2016).
8. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-92/14 z dnia 09-04-2014. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzysz.pl/wyniki-zakonczonych-postepowan.php?filtr=a&id=927> (15.11.2016).
9. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, Juszyński A, Wozniak D, Strzelecki O, Szczepanik AB. (2006) Haemophilia in Poland. *Haemophilia* 12(1):52–57.
10. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Podolak-Dawidziak M, Windyga J, Ovesna P, Brabec P, Zawilska K. (2011) Registry of inherited bleeding disorders in Poland - current status and potential role of the HemoRec database: REGISTRY OF INHERITED BLEEDING DISORDERS IN POLAND. *Haemophilia* 17(1):e189–e195.
11. Windyga J, Lopaciuk S, Stefańska E, Klukowska A. (2004) [Hemophilia and other inherited blood coagulation disorders in Poland]. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 112(4):1197–1202.
12. (2014) Prognoza ludności na lata 2014-2050. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>.
13. Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (22.9.2016).
14. (2014) Analiza weryfikacyjna. BeneFIX (nonacog alfa) we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. AOTMiT 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).
15. Windyga J. (2010) Hemofilia – postępy w diagnostyce i leczeniu. *Acta Haematologica Polonica* 41(2):183–199.
16. World Federation of Hemophilia. Dostęp: <http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=492> (16.11.2016).
17. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (22.9.2016).
18. (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>.
19. 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-ludnosc-polski-w-2014-r-,6,6.html> (22.9.2016).
20. 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2016-r/> (15.11.2016).
21. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-102/16 z dnia 19-04-2016. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzysz.pl/wyniki-zakonczonych-postepowan.php?id=1332> (15.11.2016).

22. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-184/15 z dnia 18-11-2015. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1224> (15.11.2016).
23. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-93/14 z dnia 15-04-2014. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzyzmz.pl/wyniki-zakonczonych-postepowan.php?filtr=a&id=934> (15.11.2016).
24. Ogłoszenie o przetargu numer ZZZ-25/14 z dnia 13-12-2013. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: <http://www.zzpprzyzmz.pl/wyniki-zakonczonych-postepowan.php?filtr=a&id=855> (15.11.2016).
25. 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>.
26. 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).
27. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (16.11.2016).
28. 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.
29. [Redacted]. (2016) Analiza kliniczna. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. HTA Consulting.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, Zupančič-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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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).
41. Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Dostęp: <http://www.zzpprzyzmz.pl/>.
42. (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).
43. Strona Internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/>.
44. Główny Urząd Statystyczny. Portal Informacyjny. Dostęp: <http://stat.gov.pl/>.

45. World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey Data. Dane on-line. Dostęp: <http://www.wfh.org/en/resources/annual-global-survey> (16.11.2016).
46. (2016) Annual Global Survey 2015. World Federation of Hemophilia Dostęp: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf> (16.11.2016).
47. (2015) Annual Global Survey 2014. World Federation of Hemophilia Dostęp: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf> (16.11.2016).
48. (2014) Annual Global Survey 2013. World Federation of Hemophilia Dostęp: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf> (16.11.2016).
49. (2013) Annual Global Survey 2012. World Federation of Hemophilia Dostęp: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1574.pdf> (16.11.2016).
50. (2012) Annual Global Survey 2011. World Federation of Hemophilia Dostęp: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1488.pdf> (16.11.2016).

## 12. SPIS ELEMENTÓW

### 12.1. Spis tabel

Tabela 1.	Rodzaje postępowania profilaktycznego w hemofilii B .....	11
Tabela 2.	Liczba chorych z hemofilią B w Polsce .....	12
Tabela 3.	Świadczenia gwarantowane z zakresu leczenia hemofilii B w Polsce .....	12
Tabela 4.	Liczebność populacji docelowej w 2016 roku .....	14
Tabela 5.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2016 roku .....	14
Tabela 6.	Dawkowanie i czas trwania terapii preparatem Rixubis .....	15
Tabela 7.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	17
Tabela 8.	Maksymalna liczebność populacji docelowej .....	20
Tabela 9.	Liczebność populacji docelowej w latach 2017-2019 – dane uwzględnione w analizie .....	20
Tabela 10.	Aktualna liczba pacjentów stosująca interwencję ocenianą .....	21
Tabela 11.	Średnia masa ciała dla chłopców w wieku 0-14 lat .....	21
Tabela 12.	Średnia masa ciała – dane przyjęte w analizie .....	22
Tabela 13.	Prognozowane rozpowszechnienie preparatu Rixubis – dane w obliczeniach analizy .....	22
Tabela 14.	Dawkowanie rFIX w badaniach klinicznych .....	23
Tabela 15.	Średnia dawka na podanie – dane przyjęte w analizie .....	24
Tabela 16.	Prognozowana sprzedaż rFIX w latach 2017-2019 – dane uwzględnione w analizie .....	25
Tabela 17.	Cena BeneFIX na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych .....	26
Tabela 18.	Przetargi na zakup rFIX min II generacji do programu lekowego .....	26
Tabela 19.	Sprzedaż preparatu BeneFIX w programie lekowym w okresie od sierpnia 2015 do lipca 2016 .....	27
Tabela 20.	Ceny leków uwzględnionych w analizie .....	27
Tabela 21.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2019 – scenariusz istniejący .....	30
Tabela 22.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2019 – scenariusz nowy .....	31
Tabela 23.	Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz istniejący [tys. zł] .....	31
Tabela 24.	Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz nowy [tys. zł] .....	32
Tabela 25.	Wydatki inkrementalne płatnika – analiza podstawowa [tys. zł] .....	32
Tabela 26.	Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz istniejący [tys. zł] .....	33
Tabela 27.	Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz nowy [tys. zł] .....	34
Tabela 28.	Wydatki inkrementalne płatnika – analiza podstawowa [tys. zł] .....	34
Tabela 29.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa .....	35
Tabela 30.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika [tys. zł] .....	35
Tabela 31.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Rixubis ze środków publicznych w populacji docelowej analizy .....	36
Tabela 32.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet .....	48
Tabela 33.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	50
Tabela 34.	Całkowite wydatki płatnika w opcji populacyjnej [tys. zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy .....	51
Tabela 35.	Inkrementalne wydatki płatnika w opcji populacyjnej [tys. zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy .....	52
Tabela 38.	Całkowite wydatki płatnika [tys. zł] w opcji sprzedażowej – analiza wrażliwości, scenariusz nowy .....	53
Tabela 39.	Inkrementalne wydatki płatnika [tys. zł] w opcji sprzedażowej – analiza wrażliwości, scenariusz nowy .....	53
Tabela 42.	Liczba chorych z hemofilią B w Polsce – dane wg publikacji na podstawie rejestru IHIT .....	56

Tabela 43.	Liczba chorych z hemofilią B w Polsce – dane wg publikacji na podstawie raportów WFH.....	56
Tabela 44.	Chorobowość hemofilii B w podziale na grupy wiekowe – dane z raportów WFH.....	57
Tabela 45.	Nowe przypadki hemofilii B w ciągu roku .....	57
Tabela 46.	Dane GUS dotyczące liczby urodzeń w latach 2010-2015 .....	58
Tabela 47.	Dane GUS dotyczące prognozowanej liczby urodzeń w latach 2015-2019 oraz przeprowadzone obliczenia.....	58
Tabela 48.	Liczba pacjentów z hemofilią B w wieku 0-18 lat leczonych rFIX w ramach programu lekowego.....	59
Tabela 49.	Liczba pacjentów z hemofilią B - zapadalność .....	59
Tabela 50.	Odsetek pacjentów włączonych do programu lekowego spośród nowozdiagnozowanych .....	60
Tabela 51.	Odsetek pacjentów włączonych do programu lekowego – prognoza na lata 2017-2019 .....	60
Tabela 52.	Liczebność populacji docelowej w latach 2017-2019 .....	62
Tabela 53.	Prognozowana sprzedaż rFIX w latach 2017-2019 .....	62

## 12.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Sprzedaż jednostek rFIX (preparat BeneFIX) w okresie 07.2012-07.2016.....	61
-----------	---	----

## 13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 32.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>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.</i>	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w listopadzie 2016 roku.
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz.2.5.1
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5.2
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5.3
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5.2
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2, 4.1
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3, 4.2
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz.3.4, 4.3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1.3
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2 i A.2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.5, 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik k do analizy



Wymaganie	Rozdział
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
<b>§ 6.3</b>	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 4
<b>§ 6.4</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> <li>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ol>
<b>§ 6.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.11
<b>§ 6.6</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

## ANEKS A.

### A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 33.  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2017	2018	2019	
<b>Opcja populacyjna i sprzedażowa</b>					
<b>Rozpowszechnienie Rixubis w populacji docelowej</b>	Wariant A0	50%	100%	100%	[Redacted]
	Wariant A1	33%	67%	100%	
	Wariant A2	100%	100%	100%	
<b>Opcja populacyjna obliczeń<sup>a</sup></b>					
<b>Liczebność populacji docelowej</b>	Wariant B0	19	21	24	Ze względu na możliwe rozbieżności co do przewidywanej liczby pacjentów przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie
	Wariant B1	19	19	19	
	Wariant B2	21	24	26	
<b>Masa ciała</b>	Wariant C0		2017: 18,33 kg 2018: 19,79 kg 2019: 21,44 kg		Ze względu na niewielką liczbę pacjentów leczonych w programie lekowym, średnia masa ciała pacjentów leczonych może odbiegać od średniej w populacji ogólnej. Ponadto na niepewność oszacowań może wpływać zastosowana metoda obliczeń
	Wariant C1		2017: 16,50 kg 2018: 17,81 kg 2019: 19,30 kg		
	Wariant C2		2017: 20,17 kg 2018: 21,77 kg 2019: 23,59 kg		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2017	2018	2019	
<b>Dawkowanie<sup>b</sup></b>	Wariant D0	45,00 j.m. / kg m.c.			Ze względu na stosunkowo szeroki zakres dawkowania dopuszczony w programie lekowym przanalizowano wpływ przyjęcia różnego poziomu dawkowania na wyniki analizy.
	Wariant D1	30,00 j.m. / kg m.c.			
	Wariant D2	60,00 j.m. / kg m.c.			
	Wariant D3	55,51 j.m. / kg m.c.			
<b>Opcja sprzedażowa obliczeń<sup>c</sup></b>					
<b>Liczba sprzedanych j.m.</b>	Wariant E0	1 490 512	1 766 033	2 041 555	Ze względu na niepewność co do trendu przyszłej sprzedaży czynników krzepnięcia przeanalizowano dwie alternatywne prognozy
	Wariant E1	1 048 740	1 107 603	1 157 391	
<b>Opcja populacyjna i sprzedażowa</b>					
<b>Cena za j.m. BeneFIX</b>	Wariant F0	2,5000 zł (zbytu netto)			Na podstawie dostępnych informacji nie jest jednoznaczne czy istnieje RSS
	Wariant F1	2,4950 zł (zbytu netto)			

a) zmiana wartości tych parametrów nie wpływa na wyniki analizy w opcji sprzedażowej; b) pojedyncza dawka; w każdym wariantcie lek podawany 2 x tyg.; c) zmiana wartości tych parametrów nie wpływa na wyniki analizy w wariantcie populacyjnym

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted content]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

### A.1.3. Podsumowanie

[Redacted content]

## A.2. Populacja docelowa

### A.2.1. Źródła danych

Poniżej przedstawiono źródła danych na podstawie których dokonano oszacowania liczebności populacji docelowej oraz na podstawie których możliwe jest wskazanie liczby osób z hemofilią B w Polsce.

#### Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia

Świadczenia związane z leczeniem hemofilii w populacji docelowej niniejszej analizy finansowane są w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [4], na podstawie danych z komunikatów DGL raportowanych co miesiąc na stronach NFZ możliwe jest określenie kwoty refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań refundowanych w ramach programu

lekowego. W ramach przetargów na zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia IX z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii, Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia opublikował dokumenty, w których podano prognozowaną liczbę pacjentów, którzy będą leczeni w programie lekowym [7, 8]. Ponadto analogiczne dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie lekowym odnaleziono w dokumencie analizy weryfikacyjnej dla preparatu BeneFIX, opublikowanej na stronie internetowej AOTMiT [14].

### **Polski rejestr chorych na hemofilię**

Ogólnopolski rejestr chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne powstał w 1991 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHIT [2]). W rejestrze odnotowywani są pacjenci z hemofilią A, hemofilią B, chorobą von Willebranda, niedoborem czynnika V, VII, XI, XII, XIII, a także pacjenci z hipofibrynogenią. Definicje ciężkości hemofilii opierają się na procentowym niedoborze deficytowego czynnika krzepnięcia; hemofilię ciężką rozpoznaje się przy aktywności czynnika VIII/IX <1% normy, hemofilię umiarkowaną – jeśli aktywność odpowiedniego czynnika zawiera się w przedziale 1-5% normy oraz łagodną – przy wartościach 5-50% normy. Dane z rejestru hemofilii nie są ogólnodostępne, jednak są wykorzystywane w opublikowanych pracach (prof. Windyga [9, 11], Zdziarska 2011 [10]) oraz treści „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” (NPLH) [3].

### **Światowa Federacja Hemofilii**

Światowa Federacja Hemofilii (WFH, *World Federation of Hemophilia* [16]) jest międzynarodową organizacją non-profit, której celem jest działalność na rzecz poprawy jakości życia chorych na hemofilię oraz inne skazy krwotoczne. Jedną z inicjatyw WFH jest przeprowadzanie corocznych ankiet wśród ośrodków leczenia hemofilii na całym świecie, których wyniki są następnie publikowane w postaci raportu. Dane w raportach zawierają informację m.in. o liczbie chorych z uwzględnieniem stopnia ciężkości a także dane o zużyciu czynników krzepnięcia.

### **Główny Urząd Statystyczny (GUS)**

GUS poprzez swoją stronę internetową [44] udostępnia szereg informacji statystycznych dotyczących Polski i jej mieszkańców. W niniejszej analizie wykorzystano dane dotyczące liczby nowych urodzeń (do roku 2015 oraz prognozowana na kolejne lata), średniej masy ciała osób wieku od 0 do 14 roku życia. Wykorzystano bazę danych demograficznych [13] oraz publikacje „Stan zdrowia ludności Polski w 2014 roku” [19] a także „Prognoza ludności Polski na lata 2014-2050” [12].

## A.2.2. Analiza danych

### A.2.2.1 Dane epidemiologiczne

#### (a) Chorobowość

Hemofilia B dotyczy głównie mężczyzn. Zgodnie z danymi z polskiego rejestru chorych na hemofilię, w 2009 roku liczba zarejestrowanych kobiet z hemofilią B wynosiła 18/375 tj. 4,8% (dane z sierpnia 2009). Ostatnie z dostępnych danych wskazują, że w roku 2013 w Polsce żyło 378 osób z hemofilią B. W poniższej tabeli zestawiono dane na podstawie polskiego rejestru odnalezione w trzech źródłach danych.

**Tabela 38.**  
Liczba chorych z hemofilią B w Polsce – dane wg publikacji na podstawie rejestru IHiT

Stopień ciężkości	Źródło danych		
	NPLH	Zdziarska 2011	Windyga 2006
Ciężka	184	177	179
Umiarkowania	85	84	81
Łagodna	105	93	56
Powikłana inhibitorem	4	3	2
Ogółem	378	375 <sup>a</sup>	316
Stan rejestru [data]	09.2013	08.2009	01.2004

a) w ogólnej liczbie uwzględniono też 18 kobiet które zakwalifikowano do grupy nosicielek hemofilii B

Dane z polskiego rejestru porównano z danymi z raportów WFH. Uwzględniono dane z lat 2009-2015 [45–50]. Zarówno całkowita liczba pacjentów z hemofilią B jak i z uwzględnieniem stopnia ciężkości są zbieżne pomiędzy źródłami danych, co przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 39.**  
Liczba chorych z hemofilią B w Polsce – dane wg publikacji na podstawie raportów WFH

Stopień ciężkości	Rok						
	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009
Ciężka	195	190	189	188	199	-	-
Umiarkowania	89	87	87	85	88	-	-
Łagodna	135	129	108	104	99	-	-
Powikłana inhibitorem	4	4	4	4	3	3	3
Ogółem	419	406	384	377	386	389	375

Jak wynika z przedstawionych danych w kolejnych latach możliwy jest wzrost całkowitej liczby chorych z hemofilią B, w tym chorych z ciężką postacią choroby.



Na podstawie dostępnych danych możliwe jest ponadto określenie struktury wiekowej pacjentów z hemofilią B. W 2004 roku w grupie wiekowej 0-19 lat (nie są raportowane dane dla grupy wiekowej 0-18 lat) znajdowało się 100 spośród 316 chorych (31,6%). Jednocześnie jak wynika z danych z raportów WFH w ostatnich latach odsetek dzieci wśród chorych z hemofilią B zmniejszał się (Tabela 40). Nie są dostępne dane uwzględniające jednocześnie poziom ciężkości hemofilii oraz wiek chorych.

**Tabela 40.**  
Chorobowość hemofilii B w podziale na grupy wiekowe – dane z raportów WFH

Grupa wiekowa	2015		2009	
	Liczba osób <sup>a</sup>	Odsetek <sup>b</sup>	Liczba osób	Odsetek
0-4	8	2,0%	4	1,1%
5-13	38	9,0%	39	10,5%
14-18	17	4,0%	34	9,1%
19-44	214	51,0%	196	52,5%
45+	138	33,0%	100	26,8%
Brak danych	4	1,0%	-	-

a) w raporcie podano wyłącznie odsetki; obliczenia własne b) dane z raportu WFH

### (b) Zapadalność

Zgodnie z odnalezionymi danymi zapadalność na hemofilię B szacuje się na 1 na 30 000 męskich noworodków. Alternatywnie z odnalezionych opinii mówią o 4 nowych przypadkach rocznie. Zestawienie odnalezionych informacji wraz ze wskazaniem źródeł danych znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
Nowe przypadki hemofilii B w ciągu roku

Zapadalność	Referencje
1 : 30 000 męskich noworodków	Wartość w publikacji Windyga 2010 [15], Opinia eksperta cytowana w analizie weryfikacyjnej dla preparatu BeneFIX [14]
Do 4 nowych przypadków rocznie	Opinia eksperta cytowana w analizie weryfikacyjnej dla preparatu BeneFIX [14]

Biorąc pod uwagę liczbę urodzeń w Polsce (szczegółowe dane w rozdz. A.2.2.2), przy założeniu zapadalności na poziomie 1 : 30 000 liczba nowych przypadków hemofilii B w Polsce wynosi 6 rocznie.

### A.2.2.2 Dane demograficzne

Na potrzeby analizy przeanalizowano dane dotyczące liczby nowych urodzeń od roku 2010, tj. od momentu refundacji w ramach programu lekowego koncentratów rFIX (zob. 1.3). Uwzględniono dane

dotyczące liczby żywych urodzeń. Dane za lata 2010-2015 wskazują bezpośrednio liczbę żywych urodzeń [13]. Szczegółowe wartości zestawia poniższa tabela.

**Tabela 42.**  
Dane GUS dotyczące liczby urodzeń w latach 2010-2015

Parametr	Urodzenia ogółem	Urodzenia żywe			Odsetek urodzeń	
		Ogółem	Chłopcy	Dziewczynki	Żywych	Chłopców
2010	415 030	413 300	214 428	198 872	99,58%	51,88%
2011	390 069	388 416	199 921	188 495	99,58%	51,47%
2012	387 858	386 257	198 696	187 561	99,59%	51,44%
2013	370 962	369 576	189 917	179 659	99,63%	51,39%
2014	376 501	375 160	193 091	182 069	99,64%	51,47%
2015	b.d.	369 308	189 677	179 631	b.d.	b.d.
<b>Średnia</b>	-	-	-	-	<b>99,60%</b>	<b>51,54%</b>

Prognozy dotyczące liczby nowych urodzeń od roku 2016 dostępne są w dokumencie „Prognozy ludności Polski na lata 2014-2050” [12]. Dostępne dane wskazują przewidywaną liczbę nowych urodzeń ogółem. Na potrzeby dalszych obliczeń, biorąc pod uwagę średnie odsetki z poprzedniej tabeli wyznaczono prognozowaną liczbę żywych urodzeń w podziale na płeć. Dane z prognozy ludności Polski oraz wyniki obliczeń zestawiono poniżej.

**Tabela 43.**  
Dane GUS dotyczące prognozowanej liczby urodzeń w latach 2015-2019 oraz przeprowadzone obliczenia

Parametr	Urodzenia ogółem	Obliczenia		
		Urodzenia żywe	Chłopcy	Dziewczynki
2016	348 807	347 421	179 049	168 372
2017	345 929	344 554	177 572	166 982
2018	344 983	343 612	177 086	166 526
2019	342 652	341 290	175 890	165 400

### A.2.2.3 Liczebność populacji docelowej

Dane przedstawione w poprzednich rozdziałach pozwalają na oszacowanie maksymalnej liczby pacjentów z populacji docelowej, która mogła zostać włączona do programu lekowego. Ponadto dostępne są dane pozwalające na bezpośrednie wskazanie liczby pacjentów, którzy otrzymują bądź otrzymają leczenie za pomocą rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) w ramach obowiązującego programu lekowego. Liczba ta jest równoważna liczbie pacjentów z populacji docelowej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44.**  
**Liczba pacjentów z hemofilią B w wieku 0-18 lat leczonych rFIX w ramach programu lekowego**

Źródło danych	Dane	Stan
<b>Analiza weryfikacyjna dla preparatu BeneFIX [14]</b>	Zgodnie z danymi NFZ do programu lekowego włączonych jest 57 pacjentów z hemofilią B, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 leczonych rFIX min. II generacji w 2013 roku,</li> <li>• 11 leczonych rFIX min. II generacji w 2014 roku (styczeń-sierpień).</li> </ul>	2013-2014
<b>Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia znak: ZZP-92/14 [8]</b>	Zamawiający przewiduje, iż całkowita liczba osób z hemofilią B leczonych czynnikiem IX rekombinowanym min. II generacji będzie wynosić: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 +/- 5 osób</li> </ul>	2014 <sup>a</sup>
<b>Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia znak: ZZP - 104/16 [7]</b>	Zamawiający przewiduje, iż całkowita liczba osób z hemofilią B leczonych czynnikiem IX rekombinowanym min. II generacji będzie wynosić: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 19 +/- 7 osób</li> </ul>	2016 <sup>b</sup>

a) czas trwania zamówienia 24 miesiące; b) czas trwania zamówienia 18 miesięcy

Jak wynika z danych NFZ w roku 2013 leczenie w ramach profilaktyki pierwotnej za pomocą rFIX min. II generacji otrzymywało 10 dzieci z hemofilią B. Na podstawie informacji z przetargów, w kolejnych latach prognozowana liczba pacjentów wzrastała i wg najnowszych danych wynosi około 19 osób. Należy zaznaczyć, że zgodnie z przedmiotem zamówienia liczba ta obejmuje prognozowaną liczbę pacjentów, którzy będą leczeni w horyzoncie dłuższym niż 12 miesięcy.

W celu dokonania walidacji powyższych informacji, na podstawie danych o zapadalności oraz liczbie nowych urodzeń, wyznaczono liczbę nowozdiagnozowanych pacjentów z hemofilią B, począwszy od początku roku 2010.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie kalkulacji liczby pacjentów z populacji docelowej, jaka mogła być włączona do programu lekowego na podstawie danych epidemiologicznych.

**Tabela 45.**  
**Liczba pacjentów z hemofilią B - zapadalność**

Parametr	Zapadalność – nowe przypadki		Nowe przypadki - skumulowane		Nowe przypadki, ciężka postać - skumulowane	
	Wariant 1 1 : 30 000	Wariant 2 4 przypadki	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2
2010	7	4	7	4	3	2
2011	7	4	14	8	6	4
2012	7	4	20	12	10	6
2013	6	4	27	16	12	7
2014	6	4	33	20	15	9
2015	6	4	40	24	18	11
2016	6	4	45	28	21	13
2017	6	4	51	32	24	15
2018	6	4	57	36	27	17
2019	6	4	63	40	29	19

Biorąc pod uwagę dane dotyczące liczby pacjentów leczonych przyjęcie zapadalności na poziomie 4 przypadków rocznie prowadzi do niedoszacowania liczebności populacji docelowej. Z tego względu w dalszym etapie prac wykorzystano wyłącznie wyniki oszacowań otrzymanych przy uwzględnieniu zapadalności na poziomie 1 : 30 000 urodzeń. W kolejnym kroku obliczeniowym oszacowano odsetek pacjentów faktycznie leczonych względem osób z nowozdiagnozowaną hemofilią B.

**Tabela 46.**  
**Odsetek pacjentów włączonych do programu lekowego spośród nowozdiagnozowanych**

Rok	Liczba osób z ciężką hemofilią B	Liczba leczonych	Odsetek leczonych	Źródło
2013	12	10	80,3%	Dane NFZ
2014	15	12	77,7%	Przetargi
2016	21	19	89,7%	

Uzyskane odsetki pacjentów leczonych, wraz z wynikami obliczeń z Tabela 45 posłużyły do wyznaczenia liczby pacjentów, którzy będą leczeni w latach 2017-2019. Ze względu na zaobserwowane rozbieżności, wykorzystano dane uzyskane za rok 2012, ze względu na najwyższą wiarygodność (liczba leczonych na podstawie oficjalnych danych). Ostateczną liczbę leczonych pacjentów zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**  
**Odsetek pacjentów włączonych do programu lekowego – prognoza na lata 2017-2019**

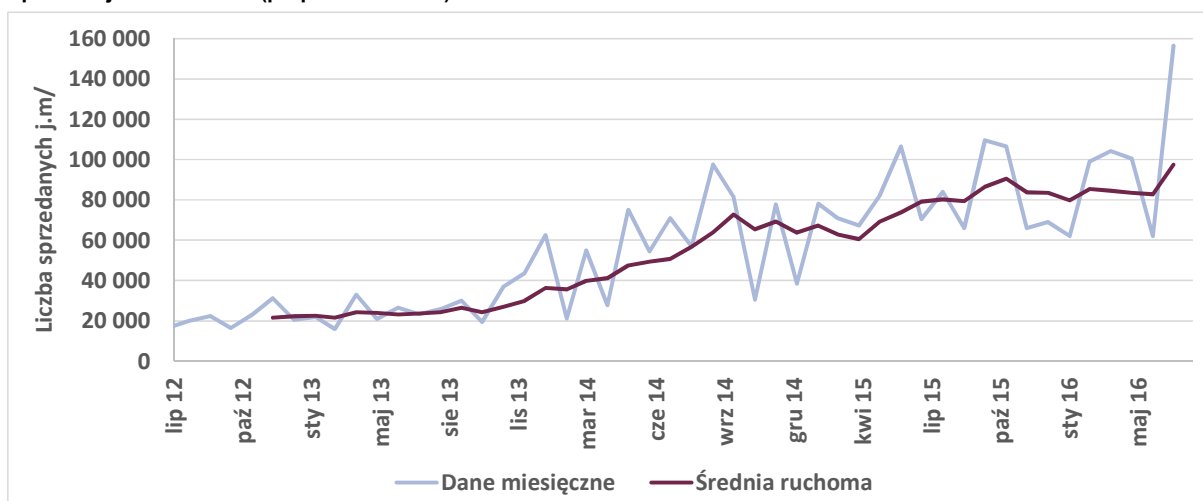
Rok	Liczba pacjentów leczonych rFIX w programie lekowym
2017	■
2018	■
2019	■

#### A.2.2.4 Prognoza sprzedaży na podstawie danych NFZ

Na potrzeby opcji sprzedazowej analizy przeanalizowano dodatkowo dane NFZ o wielkości refundacji za okres od lipca 2012 do lipca 2016 roku. Dane te dostępne są na podstawie publikowanych comiesięcznych komunikatów DGL o „Wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii” [18] oraz na stronie internetowej serwisu IKAR pro [17]. Na podstawie danych odnośnie liczby sprzedanych opakowań możliwe jest wyznaczenie liczby sprzedanych jednostek czynnika krzepnięcia. W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań preparatów BeneFIX, który jest jedynym lekiem z grupy rFIX stosowanym w ramach programu lekowego w populacji docelowej.

Podsumowanie danych przedstawiono poniżej w formie graficznej. Przedstawiono dane w zakresie miesięcznej sprzedaży oraz ze względu na znaczne wahania pomiędzy kolejnymi miesiącami uśrednione wartości za pomocą 6-miesięcznej średniej ruchomej.

**Wykres 1.**  
**Sprzedż jednostek rFIX (preparat BeneFIX) w okresie 07.2012-07.2016**



Jak wynika z danych o refundacji, w latach 2012-2015 nastąpił znaczący wzrost całkowitej sprzedaży jednostek koncentratu rFIX stosowanego w ramach programu lekowego u pacjentów z populacji docelowej. Jednocześnie jak wynika z powyższych danych, w ostatnim okresie stopa wzrostu całkowitej liczby sprzedanych jednostek (za wyjątkiem ostatniego miesiąca) zmniejsza się. Biorąc pod uwagę wzrost liczby pacjentów objętych programem lekowym oraz wzrost masy ciała u pacjentów już leczonych (im starsi tym wyższa masa ciała) prognozę sprzedaży przeprowadzono za pomocą regresji liniowej. Dodatkowo uwzględniono regresję metodą logarymiczną, co pozwoli na zbadanie wpływu ewentualnego dalszego zmniejszania się stopy wzrostu sprzedaży na wyniki.

### A.2.3. Synteza danych

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w dwóch opcjach:

- opcja populacyjna,
- opcja sprzedażowa.

#### A.2.3.1 Opcja populacyjna

Liczebność populacji docelowej przedstawiono w rozdz. A.2.2.3 (Tabela 47). W ramach analizy wrażliwości, w scenariuszu minimalnym założono brak wzrostu liczebności populacji docelowej, natomiast w scenariuszu maksymalnym założono, że populacje będzie wyższa o 10% w porównaniu z wariantem podstawowym. W poniższej tabeli zestawiono dane przyjęte w analizie.

**Tabela 48.**  
**Liczebność populacji docelowej w latach 2017-2019**

Wariant analizy	2017	2018	2019
Podstawowy	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant A1)	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant A2)	■	■	■

### A.2.3.2 Opcja sprzedażowa

Sprzedaż rFIX w populacji docelowej określono na podstawie danych refundacyjnych NFZ [17, 18]. Na potrzeby obliczeń konieczne było oszacowanie liczby sprzedanych jednostek czynnika w ciągu roku. Biorąc pod uwagę wnioski z danych o refundacji, w wariantie podstawowym przyjęto, iż wielkość sprzedaży w kolejnych latach będzie rosła liniowo.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny wariant, w którym założono logarytmiczny wzrost wielkości sprzedaży.

**Tabela 49.**  
**Prognozowana sprzedaż rFIX w latach 2017-2019**

Regresja	2017	2018	2019
Liniowa	1 490 512 j.m.	1 766 033 j.m.	2 041 555 j.m.
Logarytmiczna	1 048 740 j.m.	1 107 603 j.m.	1 157 391 j.m.