



IGNORANTIA NOCET

ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię typu A

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0.

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

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

Warszawa, 22 czerwca 2017 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	20
2. Technika analityczna.....	22
2.1. Porównanie BDDrFVIII vs rFVIII.....	22
2.2. Porównanie BDDrFVIII vs pdFVIII	23
3. Strategia analityczna.....	24
3.1. Leczenie hemofilii A w polskiej praktyce klinicznej	24
3.1.1. Program lekowy	25
3.1.2. Program narodowy	27
3.2. Grupy wiekowe	28
3.3. Porównanie BDDrFVIII vs rFVIII.....	29
3.4. Porównanie BDDrFVIII vs pdFVIII	30
4. Perspektywa	31
5. Horyzont czasowy	31
6. Ocena wyników zdrowotnych.....	32
6.1. Ocena biorównoważności	33
6.2. Ocena skuteczności	33
6.3. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	35
6.4. Jakość życia.....	36

6.4.1. Ocena jakości życia na podstawie badań odnalezionych w analizie klinicznej	36
6.4.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej	36
6.4.3. Jakość życia w modelu Markowa	36
7. Analiza kosztów	37
7.1. ReFacto AF [®] (moroktokog alfa)	38
7.2. Koszty czynników krzepnięcia	40
7.2.1. Ceny czynników krzepnięcia	41
7.2.2. Dawkowanie czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce	42
7.3. Koszty diagnostyki i monitorowania	44
7.4. Całkowity koszt różniący	46
8. Modelowanie	46
8.1. Struktura modelu	46
8.2. Rozkład wieku	48
8.3. Przeżycie chorych	49
8.4. Masa ciała	51
8.5. Stosunek chorych stosujących profilaktykę pierwotną do chorych stosujących profilaktykę wtórną	52
8.6. Zapotrzebowanie na czynniki krzepnięcia	57
8.7. Jakość życia	61
8.7.1. Jakość życia na podstawie publikacji <i>Miners 2002</i>	61
8.7.2. Jakość życia na podstawie publikacji <i>Noone 2013</i>	61

8.7.3. Podsumowanie jakości życia.....	62
8.8. Dyskontowanie.....	63
8.9. Założenia i dane wejściowe.....	63
9. Walidacja modelu	67
10. Wyniki analizy.....	68
10.1.1. Populacja 0-18 lat	69
10.1.2. Populacja 18-26 lat	70
10.1.3. Pełna populacja.....	71
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	71
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	74
11.1. Populacja 0-18 lat	79
11.2. Populacja 18-26 lat	85
11.3. Pełna populacja.....	91
12. Analiza progowa	98
13. Ograniczenia i założenia	111
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	112
15. Dyskusja	113
16. Załączniki	114
16.1. Ceny czynników krzepnięcia refundowanych w ramach <i>Wykazu leków refundowanych</i>	115
16.2. Dane refundacyjne NFZ dotyczące czynników krzepnięcia	118
16.3. Zestawienie przetargów z okresu od kwietnia 2016 do kwietnia 2017	123

16.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	125
16.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	125
16.4.2. Strategia wyszukiwania	126
16.4.3. Selekcja badań.....	126
16.4.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	128
16.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	128
16.5. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	135
16.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	135
16.5.2. Strategia wyszukiwania	136
16.5.3. Selekcja badań.....	137
16.5.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	139
16.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	139
16.7. Tablice trwania życia w populacji generalnej	143
17. Spis tabel	144
18. Spis rysunków	147
19. Bibliografia.....	148

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABR	ang. <i>annual bleeding rate / annualized bleeding rate</i> – roczny wskaźnik krwawień
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
BDDrFVIII	ang. <i>B-domain deleted recombinant factor VIII</i> - rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII pozbawiony domeny B
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CH	cena hurtowa
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimisation analysis</i> - analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
j.m.	jednostka międzynarodowa
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NMR	badanie za pomocą rezonansu magnetycznego
p.c.	powierzchnia ciała
pdFVIII	osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
rFVIII	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTG	badanie promieniami rentgena
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SMR	standaryzowany współczynnik śmiertelności
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
UCZ	urzędowa cena zbytu
USG	badanie za pomocą ultrasonografu
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy jest określenie opłacalności stosowania w Polsce moroktokogu alfa (ReFacto AF[®] dostępnego w prezentacjach: ReFacto AF[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.; ReFacto AF[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.; ReFacto AF[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.; ReFacto AF[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A, finansowanego w ramach *Programu lekowego zapobiegana krwawieniom u dzieci i dorosłych do ukończenia 26. roku życia z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)*, zwanego dalej projektem *Programu lekowego*.

METODYKA

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

Analiza obejmuje porównania:

- ⊕ moroktokogu alfa (rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pozbawionego domeny B – dalej BDDrFVIII¹) z osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia VIII (dalej pdFVIII),
- ⊕ moroktokogu alfa z oktokogiem alfa i turoktokogiem alfa (rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII – dalej rFVIII).

Wyniki porównań przedstawiono w trzech podgrupach wiekowych:

¹ ang. *B-domain deleted recombinant factor VIII*

- ⊕ Populacja chorych do ukończenia 18 r.ż. (dalej 0-18 lat)
- ⊕ Populacja chorych od ukończenia 18 r.ż. do ukończenia 26 r.ż. (dalej 18-26 lat)
- ⊕ Populacja chorych od 0 do 26 r.ż. (dalej pełna populacja)

Wyboru komparatorów dla BDDrFVIII dokonano zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań*² (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Obecnie BDDrFVIII nie jest finansowany u chorych na hemofilię A.

Analiza ma na celu pokazanie opłacalności stosowania BDDrFVIII w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu go refundacją we wskazaniach: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię A w profilaktyce pierwotnej oraz w profilaktyce wtórnej³. W tym celu przeprowadzono dwa porównania: BDDrFVIII vs pdFVIII oraz BDDrFVIII vs rFVIII.

W *Narodowym programie leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018* znajduje się zapis o możliwości leczenia profilaktycznego dorosłych chorych (profilaktyka wtórna). [REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym w analizie uwzględniono, że dorośli chorzy na hemofilię A stosują profilaktykę wtórna.

² *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*

³ Pierwotna profilaktyka krwawień u pacjentów od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.

Wtórna profilaktyka krwawień – jest prowadzona u pacjentów od 1 dnia życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.

Porównanie BDDrFVIII vs rFVIII

W przypadku porównania BDDrFVIII vs rFVIII odnaleziono badania farmakokinetyczne, porównujące biorównoważność rekombinowanych czynników krzepnięcia. W badaniach tych stwierdzono, że moroktokog alfa i oktokog alfa oraz oktokog alfa i turoktokog alfa są względem siebie biorównoważne, tzn. wykazano brak znaczących różnic w parametrach farmakokinetycznych określających szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczych z preparatu. Na podstawie badań biorównoważności w analizie założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa BDDrFVIII i rFVIII⁴. W związku z tym, do porównania BDDrFVIII z rFVIII zastosowano technikę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora. Ponadto, w celu spełnienia minimalnych wymagań, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości BDDrFVIII nad rFVIII (tj. z uwagi na zaistnienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*) dodatkowo przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych (wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, dalej QALY⁵) u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną oraz technologię opcjonalną. Zastosowano zatem dodatkowo technikę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost utility analysis*), polegającą na wyznaczeniu ilorazu kosztów stosowania i wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej oraz opcjonalnej).

Porównanie BDDrFVIII vs rFVIII wykonano za pomocą modelu opracowanego *de novo*. W porównaniu przyjęto, że chorzy otrzymują czynniki rekombinowane w ramach profilaktyki pierwotnej.

Porównanie BDDrFVIII vs pdFVIII

W przypadku porównania BDDrFVIII vs pdFVIII odnaleziono badanie farmakokinetyczne, porównujące biorównoważność czynników krzepnięcia. W badaniach tych stwierdzono, że

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

⁵ ang. *quality-adjusted life years*

obie substancje czynne są biorównoważne, tzn. wykazano brak znaczących różnic w parametrach farmakokinetycznych określających szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczych z preparatu. Na podstawie badań biorównoważności w analizie założono brak różnic w profilu skuteczności BDDrFVIII i pdFVIII⁶. W związku z tym, do porównania BDDrFVIII z pdFVIII zastosowano technikę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora. Ponadto, w celu spełnienia minimalnych wymagań, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości BDDrFVIII nad pdFVIII (tj. z uwagi na zaistnienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*) dodatkowo przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych (wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, dalej QALY⁷) u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną oraz technologię opcjonalną. Zastosowano zatem dodatkowo technikę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost utility analysis*), polegającą na wyznaczeniu ilorazu kosztów stosowania i wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej oraz opcjonalnej).

Porównanie BDDrFVIII vs pdFVIII wykonano za pomocą modelu opracowanego de novo. W porównaniu przyjęto, że chorzy otrzymują czynniki osoczopochodne w ramach profilaktyki wtórnej. W analizie wrażliwości uwzględniono także możliwość stosowania czynników osoczopochodnych w profilaktyce pierwotnej.

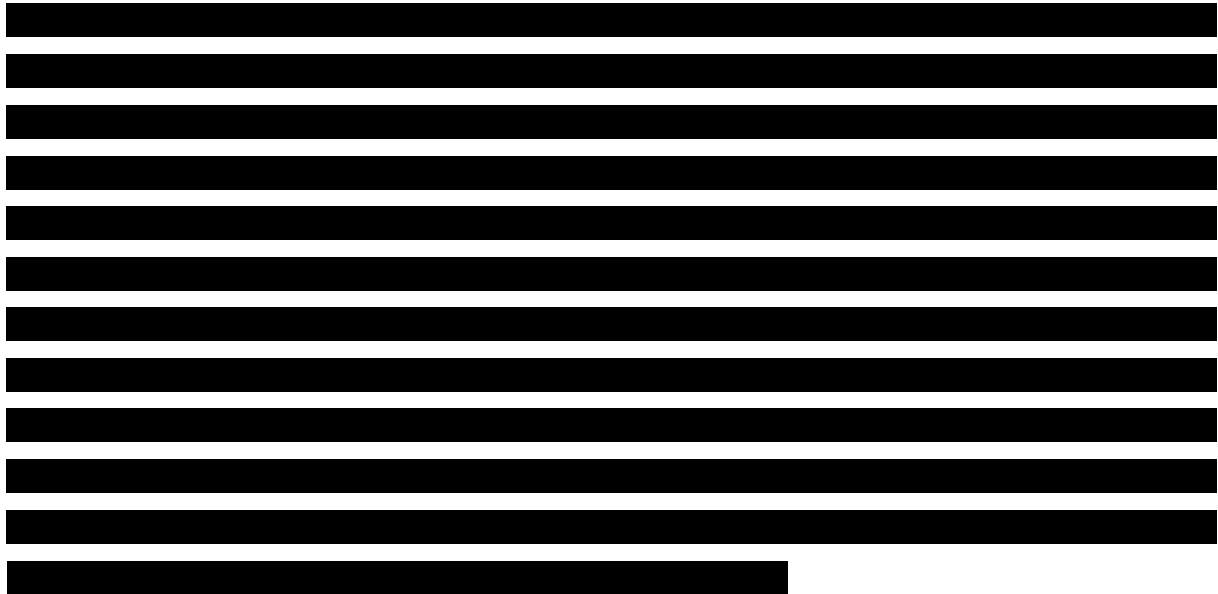
Koszty uwzględnione w analizie

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej, przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie dawkowania zgodnego z projektem *Programu lekowego* oraz z *Charakterystyką Produktu Leczniczego ReFacto AF[®]*, *Charakterystyką Produktu Leczniczego Advate[®]*, *Charakterystyką Produktu Leczniczego NovoEight[®]* oraz *Charakterystyką Produktu Leczniczego Immunate[®]*. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa

⁶ Założenie to jest tym bardziej uzasadnione, że badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego do oceny jakości życia nie różnicują jakości życia w zależności od czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce. Określają jakość życia w profilaktyce ogółem oraz w leczeniu na żądanie.

⁷ ang. *quality-adjusted life years*

Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017* *grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*).



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

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tożsamej z perspektywą wspólną) uwzględniono dwie kategorie kosztowe: koszt leku stosowanego w profilaktyce oraz koszt monitorowania i diagnostyki.

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

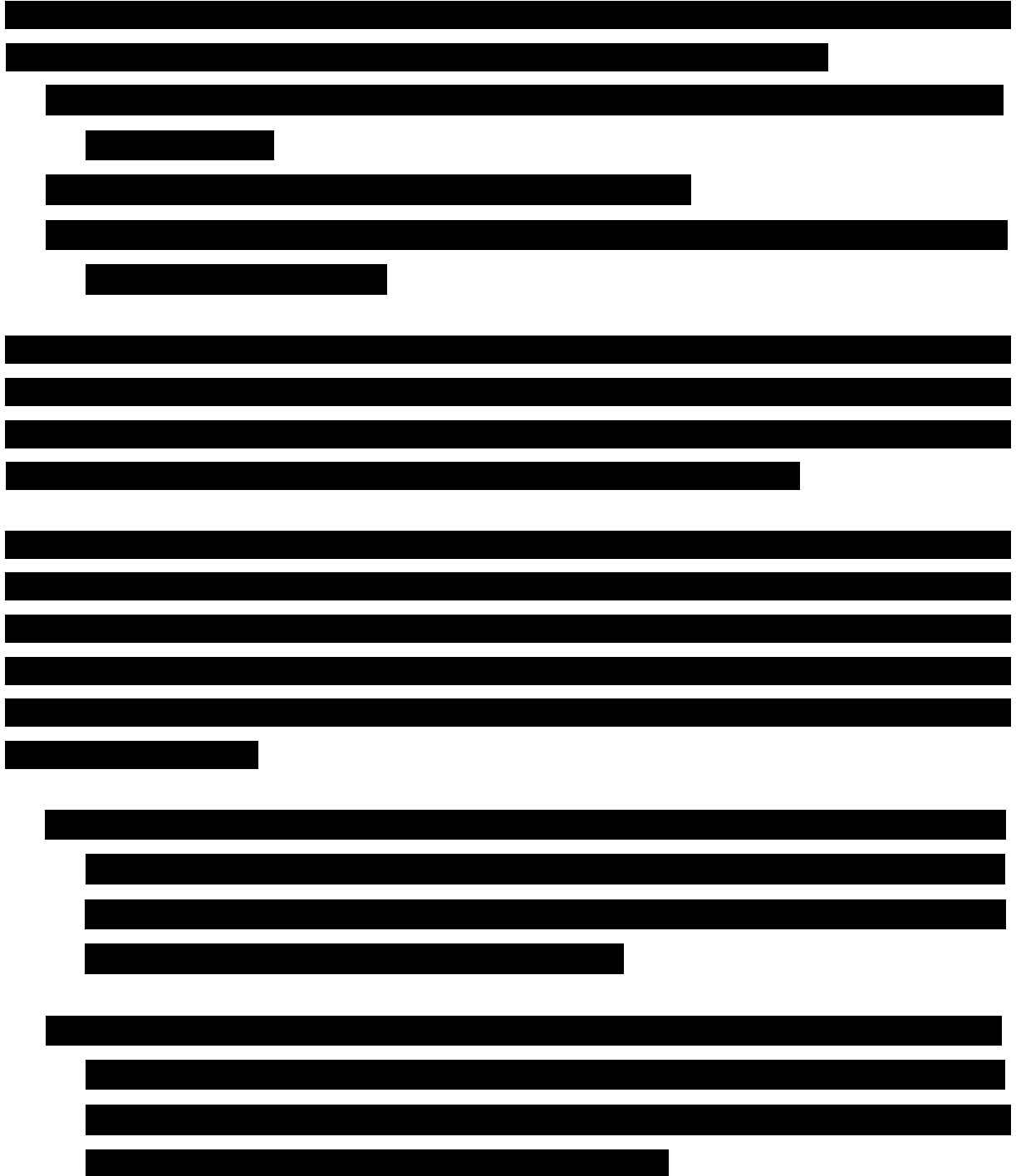
W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

Populacja 0-18 lat

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi 6,51 lat.

Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu BDDrFVIII vs rFVIII:



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu BDDrFVIII vs pdFVIII:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce moroktokogu alfa (ReFacto AF[®] dostępnego w czterech prezentacjach: ReFacto AF[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.; ReFacto AF[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.; ReFacto AF[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.; ReFacto AF[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego.

Obecnie rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII pozbawiony domeny B (ReFacto AF[®]) nie jest finansowany u pacjentów z hemofilią A.

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

Populacja:

- ⊕ dzieci oraz dorośli do ukończenia 26 r.ż. chorzy na hemofilię A⁸.

Interwencja:

- ⊕ rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z pozbawieniem domeny B (BDDrFVIII)

Komparator:

- ⊕ osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII (pdFVIII)
- ⊕ rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (rFVIII) – oktokog alfa i turoktokog alfa;

Wyniki (efekty zdrowotne):

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

⁸ Populacja została zdefiniowana w części *Analizy problemu decyzyjnego w Analizie klinicznej* [34], w niniejszej analizie uwzględniono taką samą definicję (a zatem populację chorych spełniających kryteria włączenia do projektu *Programu lekowego*).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego biorównoważności, skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię A [34].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* oraz *Analizie klinicznej* [34].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

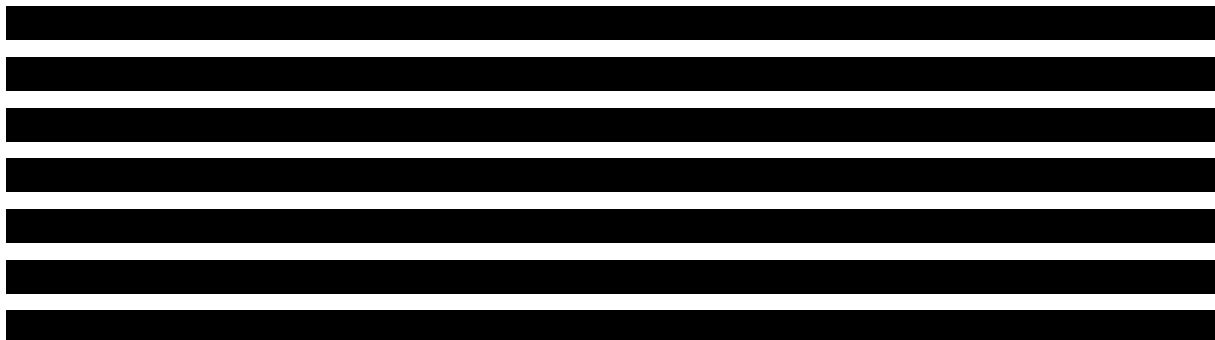
[REDACTED]

[REDACTED]

W tym celu przeprowadzono dwa porównania: BDDrFVIII vs pdFVIII oraz BDDrFVIII vs rFVIII dotyczące stosowania BDDrFVIII u dzieci i u dorosłych do ukończenia 26 r.ż. Czynniki krzepnięcia stosowane są w ramach profilaktyki pierwotnej lub profilaktyki wtórnej.

W analizie ekonomicznej, w odróżnieniu od *Analizy klinicznej* [34] nie zastosowano podziału populacji na pacjentów wcześniej nieleczonych (dalej PUP – ang. *previously untreated patients*) i wcześniej leczonych (dalej PTP – ang. *previously treated patients*). Taki podział jest zwyczajowo stosowany w badaniach klinicznych, w związku z czym jest uzasadniony w *Analizie klinicznej*, jednak w kontekście refundacji czynników krzepnięcia podział na PUP i PTP nie funkcjonuje. Zarówno w programie lekowym B.15. *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)* [51] oraz *Narodowym programu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne* [48, 47] wyróżnia się profilaktykę pierwotną, tj. profilaktykę rozpoczętą u chorych przed wystąpieniem krwawień do stawów oraz profilaktykę wtórną, którą rozpoczęto po wystąpieniu krwawień do stawów. Należy podkreślić, że rodzaj profilaktyki determinuje całkowity koszt leczenia, ponieważ dawkowanie czynników krzepnięcia różni się istotnie w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej nie zastosowano podziału na PUP i PTP, ponieważ w kontekście refundacji czynników krzepnięcia w polskim systemie opieki zdrowotnej nie jest on używany. Uwzględniono natomiast że czynniki rekombinowane stosowane są w ramach profilaktyki pierwotnej a czynniki osoczopochodne stosowane w ramach profilaktyki wtórnej. Opisane powyżej podejście nie stanowi ograniczenia analizy, gdyż jest wymagane do prawidłowego rozpatrzenia aspektów związanych z finansowaniem terapii.

Analizę wykonano przy założeniu jednakowej skuteczności leków w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Założenie to przyjęto ze względu na brak badań klinicznych, wynikający z niewielkiej populacji, które umożliwiłyby ocenę oraz niezależne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa BDDrFVIII, pdFVIII oraz rFVIII dla profilaktyki pierwotnej i profilaktyki wtórnej. Należy jednak zauważyć, że założenie jednakowej skuteczności interwencji i komparatora w profilaktyce pierwotnej jak i wtórnej, nie ma wpływu na wyniki analizy.



2. Technika analityczna

2.1. Porównanie BDDrFVIII vs rFVIII

W przypadku porównania BDDrFVIII vs rFVIII w analizie założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa BDDrFVIII i rFVIII. W związku z tym zastosowano technikę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora.

Ponadto, w celu spełnienia minimalnych wymagań, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości BDDrFVIII nad rFVIII (tj. z uwagi na zaistnienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*), dodatkowo przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych (wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, dalej QALY) u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną oraz technologię opcjonalną. Zastosowano zatem dodatkowo technikę kosztów użyteczności polegającą na wyznaczeniu ilorazu kosztów stosowania i wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej oraz opcjonalnej) oraz kalkulację progowej ceny zbytu zgodnie z §5.6. pkt.3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* została również przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności.

2.2. Porównanie BDDrFVIII vs pdFVIII

W przypadku porównania BDDrFVIII vs pdFVIII w analizie założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa BDDrFVIII i pdFVIII. W związku z tym zastosowano technikę minimalizacji kosztów (CMA), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora.

Ponadto, w celu spełnienia minimalnych wymagań, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości BDDrFVIII nad pdFVIII (tj. z uwagi na zaistnienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*), dodatkowo przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych (wyrażonych jako QALY) u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną oraz technologię opcjonalną. Zastosowano zatem dodatkowo technikę kosztów użyteczności polegającą na wyznaczeniu ilorazu kosztów stosowania i wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej oraz opcjonalnej) oraz kalkulację progowej ceny zbytu zgodnie z §5.6. pkt.3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* została również przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności.

3. Strategia analityczna

W niniejszej analizie podjęto próbę oceny opłacalności stosowania moroktokogu alfa w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A. W celu opracowania strategii analitycznej rozważono potencjalny wpływ refundacji moroktokogu alfa we wnioskowanym wskazaniu na zapisy programu lekowego oraz polską praktykę kliniczną. Rozważane zagadnienia dotyczyły leczenia stosowanego obecnie przez chorych na hemofilię A w zależności od wieku oraz postaci hemofilii.

Przeanalizowano zapisy programu lekowego B.15. *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)* [51] (dalej *Programu lekowego*) oraz danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego [43, 60], danych epidemiologicznych oraz analiz weryfikacyjnych AOTMiT dotyczących innych czynników krzepnięcia [2, 4, 3] oraz danych z *Narodowego programu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne* (dalej *Programu Narodowego*) [48, 47] oraz [REDACTED]

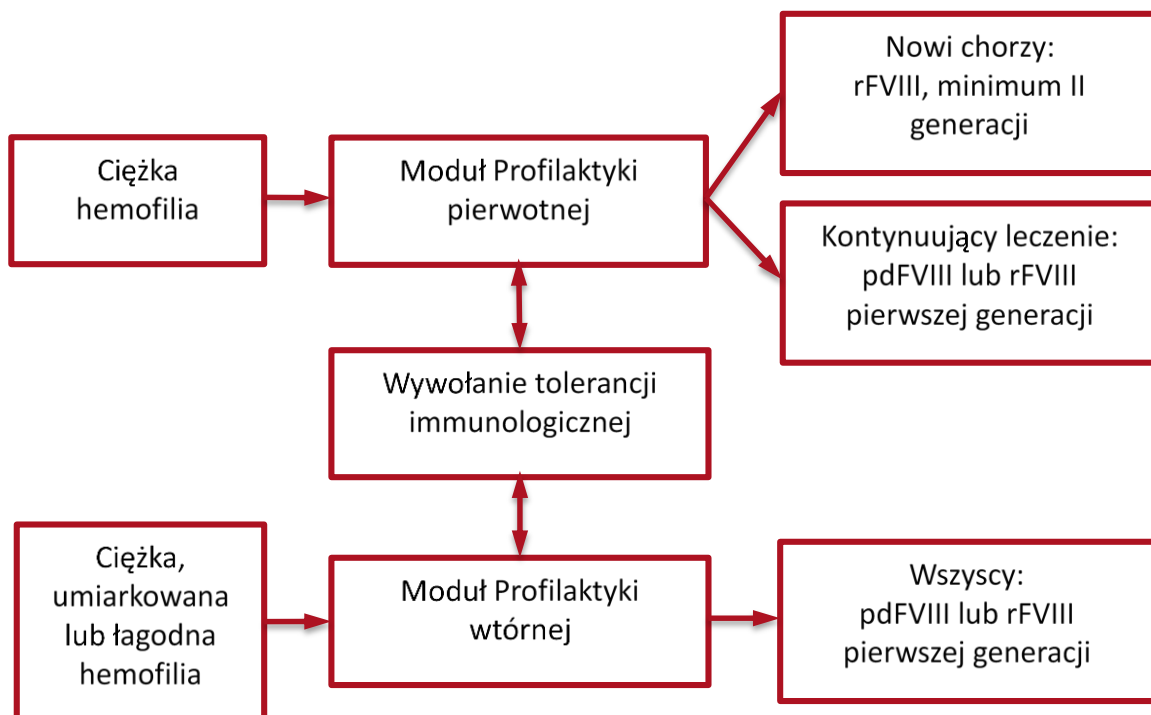
3.1. Leczenie hemofilii A w polskiej praktyce klinicznej

Obecnie funkcjonują dwa publiczne programy, których celem jest leczenie chorych na hemofilię A: *Program lekowy* i *Program narodowy*. W ramach *Programu lekowego* finansowana jest profilaktyka krwawień u dzieci spełniających kryteria włączenia określone w

załączniku do *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*. W ramach *Programu narodowego* zapewnione są czynniki krzepnięcia stosowane w leczeniu na żądanie (w tym czynniki rekombinowane), w związku z zabiegami (np. operacjami) oraz na wtórną profilaktykę krwawień u dorosłych.

3.1.1. Program lekowy

Rysunek 1.
Struktura *Programu lekowego*



Na powyższym rysunku przedstawiono graficzną ilustrację zasad kwalifikacji i leczenia w *Programie lekowym*. W ramach modułu profilaktyki pierwotnej mogą leczyć się tylko chorzy z ciężką postacią hemofilii. Wykorzystując dane refundacyjne NFZ [18, 19] ustalono, że nowi chorzy włączeni do programu lekowego w 2016 roku stosowali czynnik rekombinowany III generacji: Advate[®] (oktokog alfa) oraz NovoEight[®] (turoktokog alfa), natomiast pozostali chorzy czynnik osoczopochodny Immunate[®]. W okresie od stycznia do lutego 2017 roku chorzy stosowali w programie lekowym tylko NovoEight[®] oraz Immunate[®], nie zrefundowano natomiast żadnego opakowania leku Advate[®], co wynika z jego przegranej w przetargu ZZP-103/16 (patrz rozdział 16.3).

W przypadku profilaktyki wtórnej program lekowy ustanawia jedynie kryterium wystąpienia wylewów do stawów, co oznacza że teoretycznie w ramach tego modułu profilaktykę mogą stosować chorzy z zarówno ciężką jak i umiarkowaną oraz łagodną hemofilią. Gdyby tak

było, to chorzy ci otrzymywaliby wyłącznie czynnik osoczopochodny Immunate[®], gdyż żadne czynniki rekombinowane pierwszej generacji nie są obecnie w praktyce refundowane.

Na podstawie różnych źródeł oceniono, że *Programie lekowym* leczonych co roku jest około trzystu dzieci z hemofilią A. Zgodnie z opinią eksperta zapytanego przez AOTMiT w *Programie lekowym* w 2012 roku leczyło się ok. 350 chorych na hemofilię A i B [3]. W raporcie Narodowego Centrum Krwi (NCK) podano do wiadomości, że profilaktyka pierwotna prowadzona była kwartalnie w grupie od 101 do 104 dzieci a profilaktyka wtórna w grupie 192-197 dzieci, z czego ok 80% stanowiły dzieci z hemofilią A [43]. Rząd wielkości tego oszacowania jest spójny z danymi z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego⁹ oraz raportu *Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009*¹⁰ [43, 46].

Dane te pokazują, że tylko połowa dzieci chorych na hemofilię A stosuje profilaktykę¹¹. Biorąc pod uwagę fakt, że ciężka postać hemofilii występuje w ok. 50% przypadków można postawić wniosek, że większość chorych leczonych w *Programie lekowym* to chorzy z ciężką postacią hemofilii. Pozostali chorzy (tj. chorzy z łagodną lub umiarkowaną postacią hemofilii) najprawdopodobniej nie mają krwawień do stawów lub dobrowolnie rezygnują z leczenia¹².

⁹ W okresie od 12 października 2015 do 18 stycznia 2016 roku w programie lekowym było 336-337 aktywnych chorych (hemofilia A i B łącznie) [60]

¹⁰

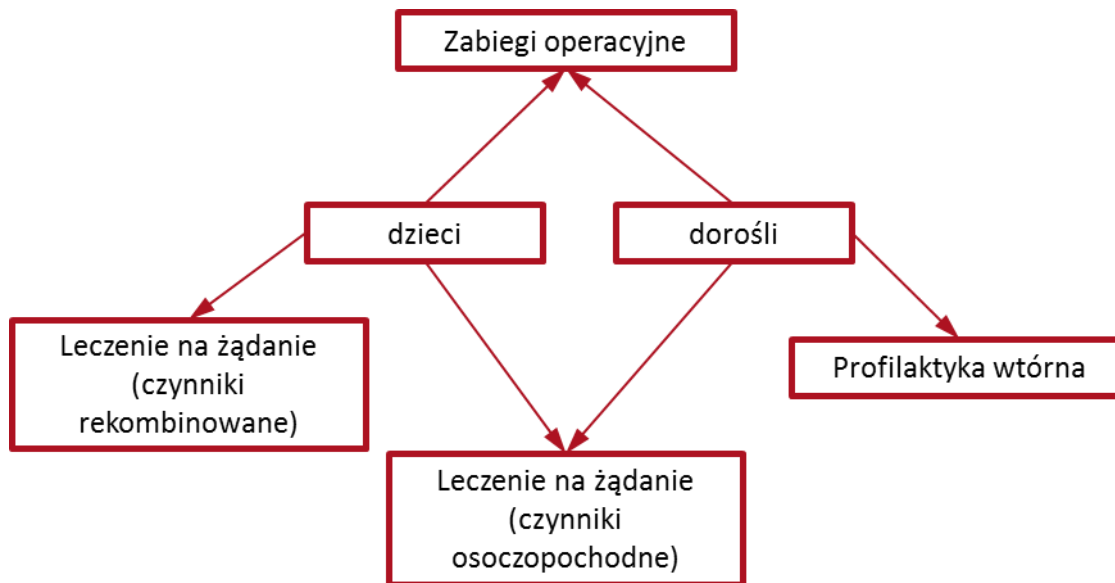
¹¹ Na podstawie danych NFZ opublikowanych w analizach weryfikacyjnych leków NovoEight[®] [2] oraz Nuwiq[®] [4] stwierdzono, że szacunkowa liczba dzieci chorych na hemofilię A wynosi ok. 600-700 rocznie.

¹²

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto, że w *Programie lekowym* leczeni są chorzy z ciężką postacią hemofilii.

3.1.2. Program narodowy

Rysunek 2.
Struktura *Programu narodowego*



Na powyższym rysunku przedstawiono graficzną ilustrację celów *Programu narodowego*.

Dzieci stosujące profilaktykę w *Programie lekowym* mogą również otrzymywać czynniki w ramach *Programu Narodowego*, w leczeniu na żądanie lub w związku z zabiegami (chirurgicznymi, dentystycznymi). W przetargach na zakup dokonywanych w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” organizowanych pod koniec 2016 roku oraz na początku 2017 roku wygrały różne czynniki krzepnięcia: ponownie zwyciężył Advate[®], NovoEight[®], po raz pierwszy zwyciężyły czynniki osoczopochodne Octanate[®] i Beriate[®] oraz rekombinowany Elocta[®] (Efmoroktokog alfa) (patrz rozdział 16.3). Zaobserwowano ponadto istotną erozję cen czynników krzepnięcia. Cena leku Advate[®] w

przetargu ZPP-58/17 z 17.03.2017 osiągnęła wartość 0,98 PLN/j.m. i jest to najniższa z dotychczas oferowanych cen czynnika rekombinowanego.

Należy podkreślić, że w ramach *Programu narodowego* czynniki rekombinowane zapewnione są jedynie dla dzieci, które nie otrzymywały preparatów krwiopochodnych, zakwalifikowanych do *Programu lekowego* oraz dzieci nowozdiagnozowanych od 2012.

W przypadku chorych dorosłych w ramach *Programu Narodowego* możliwe jest podawanie czynników krzepnięcia VIII w profilaktyce wtórnej od 2014 roku. [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z *Narodowym Programem Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne* [47] (dalej *Programie Narodowym*) dorośli chorzy na hemofilię o ciężkim przebiegu mają możliwość stosowania profilaktyki wtórnej od 2014 roku. Ciężki przebieg hemofilii zdefiniowano jako spełnienie co najmniej jednego warunku:

- co najmniej jedno krwawienie w miesiącu,
- co najmniej trzy krwawienia do tego samego stawu w ciągu trzech miesięcy,
- przebyte samoistnego krwawienia zagrażającego życiu.

Wszyscy chorzy na hemofilię niezależnie od jej postaci narażeni są na wystąpienie krwawień, co oznacza, że formalnie istnieje możliwość leczenia chorych na umiarkowaną lub łagodną hemofilię, gdyby zaistniało u nich którekolwiek z powyżej wymienionych zdarzeń. W związku z tym w analizie przyjęto, że tylko chorzy na ciężką hemofilię będą stosować profilaktykę (patrz przypis 12).

3.2. Grupy wiekowe

Analizując kształt obecnego *Programu lekowego* stwierdzono, że najprawdopodobniej obejmuje on w znacznej większości dzieci z ciężką postacią hemofilii oraz można przypuszczać, że podobnie wygląda struktura chorych leczonych w *Programie Narodowym* (patrz rozdział 3.1).

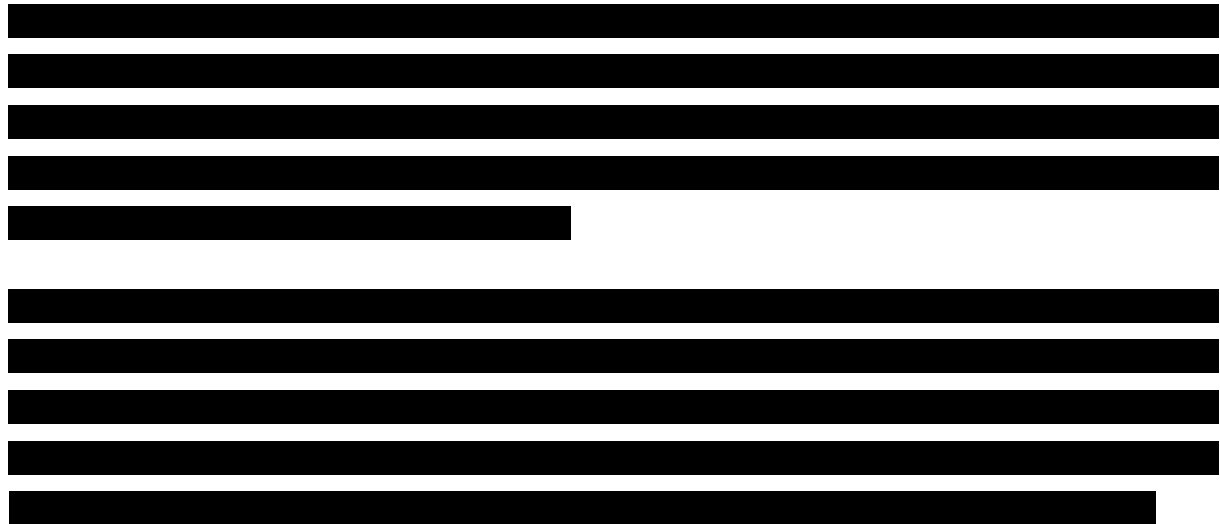
Biorąc pod uwagę dobrowolność stosowania profilaktyki w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej założono, że wszyscy chorzy stosujący profilaktykę mają ciężką postać hemofilii. Należy zwrócić uwagę, że w badaniach klinicznych byli chorzy z taką postacią

hemofilii. W ramach analizy wrażliwości zostaną przedstawione wyniki opłacalności dla pozostałych postaci hemofilii, jednakże należy mieć na uwadze, że prawdopodobieństwo stosowania profilaktyki przez chorych z postacią umiarkowaną lub łagodną jest bardzo małe.

Wyniki każdego z porównań prezentowanych w analizie (patrz rozdziały 2.1 i 2.2) przedstawiono dla każdej z trzech grup wiekowych:

- ⊕ Populacja chorych do ukończenia 18 r.ż. (dalej 0-18 lat)
- ⊕ Populacja chorych od ukończenia 18 r.ż. do ukończenia 26 r.ż. (dalej 18-26 lat)
- ⊕ Pełna populacja chorych (od urodzenia do 26 r.ż.)

W populacji 0-18 lat przedstawiono koszty objęcia profilaktyką za pomocą leku ReFacto AF[®] lub komparatorów dowolnego chorego w wieku od 0 do 17 r.ż. i kontynuowania leczenia do osiągnięcia przez niego pełnoletności. Wiek początkowych chorych w modelu wynika z rozkładu chorych w pełnej populacji i jest estymowany na podstawie danych z populacji generalnej z Głównego Urzędu Statystycznego [25, 26].



3.3. Porównanie BDDrFVIII vs rFVIII

W przeglądzie systematycznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa wykonanym w *Analizie klinicznej* [34] odnaleziono badania farmakokinetyczne dotyczące biorównoważności BDDrFVIII i rFVIII, przy czym jako komparatory uwzględniono dwa rodzaje czynników rekombinowanych: oktokog alfa (dostępny na rynku pod nazwą *Advate*[®])

oraz turoktokog alfa (dostępny pod nazwą *NovoEight*[®]). W analizie założono, że wszystkie czynniki rekombinowane mają jednakową skuteczność i bezpieczeństwo w związku z czym w analizie podstawowej w ramieniu komparatora uwzględniono rynkowy koszt rFVIII za jednostkę.

Zgodnie z danymi refundacyjnym NFZ (patrz załącznik 16.2) w 2016 roku stosowany był początkowo Advate[®] jednak w połowie roku rozpoczęto stosować czynnik krzepnięcia NovoEight[®], a w okresie od stycznia do lutego 2017 roku zrefundowany został już tylko czynnik krzepnięcia NovoEight[®]. Jest jednak prawdopodobne, że w przyszłości czynnik krzepnięcia Advate[®] odzyska swoją pozycję ponieważ zwyciężył w przetargu ZZZP-58/17 z 17.03.2017 oferując cenę 0,98 PLN/j.m. (jest to najniższa z dotychczas oferowanych cen czynnika rekombinowanego). [REDACTED]

Takie podejście nie ma wpływu na zmianę techniki analitycznej, ponieważ w *Analizie Klinicznej* [34] nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi technologiami. W badaniach stwierdzono, że obie substancje czynne są biorównoważne, tzn. wykazano brak znaczących różnic w parametrach farmakokinetycznych określających szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczych z preparatu.

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*). Wynik porównania BDDrFVIII vs rFVIII w zależności od uwzględnionej ceny komparatora można interpretować zarówno jako wynik porównania moroktokogu alfa z oktokoziem alfa jak i turoktokoziem alfa.

3.4. Porównanie BDDrFVIII vs pdFVIII

W przeglądzie systematycznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa wykonanym w *Analizie klinicznej* [34] odnalezione zostało badanie farmakokinetyczne dotyczące biorównoważności BDDrFVIII i pdFVIII. W badaniu tym stwierdzono, że obie substancje czynne są biorównoważne, tzn. wykazano brak znaczących różnic w parametrach farmakokinetycznych określających szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczych z preparatu. Ponadto w *Analizie klinicznej* wykonano zestawienie wyników z badań jednoramiennych dla BDDrFVIII i pdFVIII.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4. Perspektywa

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

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego (zgodnie z art. 14 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia lub właściwi ministrowie - Minister Zdrowia [73])
- ⊕ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [65].

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

5. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy

ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [65].

W związku z założeniem o braku różnic w skuteczności pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami, horyzont czasowy nie ma wpływu na wnioskowanie z analizy. W związku z powyższym analizę wykonano w 10-cio letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki w 5-cio i 15-to letnim horyzoncie czasowym. Wyniki te służą jedynie informacji na temat przyrostu wydatków w poszczególnych ramionach analizy w wyniku skrócenia lub wydłużenia horyzontu czasowego. Wnioskowanie z analizy w dodatkowych scenariuszach nie ulega zmianie.

6. Ocena wyników zdrowotnych

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania moroktokogu alfa (ReFacto AF[®]) w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do 26. roku życia chorych na hemofilię A.

W badaniach klinicznych zwyczajowo stosuje się podział pacjentów z hemofilią na chorych wcześniej nieleczonych (PUP) oraz chorych wcześniej leczonych (PTP). Wyniki analizy klinicznej zostały przedstawione w obu populacjach. W praktyce refundacyjnej nie używa się takiego podziału, natomiast stosuje się terminy: profilaktyka pierwotna oraz profilaktyka wtórna. Typ profilaktyki determinuje częstość i wielkość dawkowania przez co ma największy wpływ na koszty. W związku z tym, że w niniejszej analizie populacja docelowa obejmuje wszystkich chorych na hemofilię typu A do ukończenia 26 r.ż. w analizie ekonomicznej nie stosowano podziału na populacje PUP i PTP. Byłby on nieistotny z punktu widzenia późniejszej refundacji leku. Wnioskowanie o skuteczności terapii oparto na wynikach analizy klinicznej dotyczących populacji PUP i PTP. Poniżej przedstawiono streszczenie wniosków z analizy klinicznej.

6.1. Ocena biorównoważności

Na podstawie wyników badań porównujących bezpośrednio interwencję badaną z komparatorem, tj. badania *Recht 2009 – 310* (etap I) [62] oraz badania *Di Paola 2007* [21], wykazano biorównoważność moroktokogu alfa (ReFacto AF[®] oraz ReFacto[®]) względem oktokogu alfa (Advate[®]). Przeprowadzono również ocenę obu wybranych komparatorów rFVIII względem siebie: turoktokogu alfa (NovoEight[®]) i oktokogu alfa (Advate[®]). Na podstawie wyników badania *Martinowitz 2011* [39] wykazano, iż preparaty te są względem siebie biorównoważne. Na podstawie powyższych wyników można bezpośrednio lub pośrednio wnioskować o biorównoważności interwencji badanej względem obu rekombinowanych czynników krzepnięcia wybranych jako komparatory. Biorównoważność wykazano również porównując moroktokog alfa względem osoczopochodnego czynnika krzepnięcia. Wnioski oparto na wynikach jedyne go odnalezionego badania umożliwiającego takie porównanie – badania *Kessler 2005* [31], w którym interwencją kontrolną dla leku ReFacto[®] był pdFVIII (lek Hemofil M[®]).

Dodatkowo, w celu przedstawienia wszystkich dostępnych danych dla populacji docelowej, zaprezentowano wyniki dla moroktokogu alfa oraz komparatorów w oparciu o wszystkie dostępne badania kliniczne. Wyniki zostały zaprezentowane w podziale na 2 moduły w zależności od wieku chorych. Nie odnaleziono danych w pełni pozwalających na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia dla chorych, których wiek obejmował wyłącznie osoby od 18. do 26. roku życia. Wnioskowanie dla tej grupy wiekowej przeprowadzono biorąc pod uwagę zarówno wyniki dla grupy pediatrycznej oraz dla wszystkich dorosłych chorych, niezależnie od wieku. W związku z tym zaprezentowane wyniki należy interpretować z ostrożnością. Ponadto, nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa jednego z komparatorów w populacji PUP – preparatu NovoEight[®].

6.2. Ocena skuteczności

Chorzy PUP (dzieci)

Na podstawie badania *Courter 2001a* [15] wykazano, że wśród chorych pediatrycznych z populacji PUP, poddanych terapii profilaktycznej moroktokogiem alfa (ReFacto[®]), średni

ABR był niski i wynosił 4, przy czym występowania epizodów krwawień nie zaobserwowano u wszystkich chorych, a jedynie u 85,2%, w czasie 315 dni ekspozycji na lek. Epizody krwawienia mają istotne znaczenie w ocenie skuteczności leczenia profilaktycznego u chorych, ponieważ wpływają na jakość życia, która jest klinicznie istotnym punktem końcowym. Nie odnaleziono wyników dotyczących skuteczności leczenia w ocenie częstości występowania krwawień u chorych PUP dla komparatorów.

[Redacted content]

[REDACTED]

6.3. Ocena profilu bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej PUP, została przeprowadzona na podstawie badania *Collins 2014* [12] oraz badania *RODIN/PedNet* [28], w których porównywano BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz BDDrFVIII (ReFacto[®]) względem jednego z przyjętych komparatorów – rFVIII (Advate[®]), w odniesieniu do **występowania inhibitora FVIII**.

Na podstawie oceny większości dostępnych wyników, tj. ryzyka występowania inhibitora oraz częstości jego występowania, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Wyjątek stanowił wynik dotyczący porównania leku ReFacto AF[®] z lekiem Advate[®] w zakresie ryzyka występowania inhibitora w badaniu *Collins 2014* (p-wartość=0,03, a po uwzględnieniu czynników prognostycznych p wartość=0,82). Ze względu na ograniczone dane dotyczące określenia minimalnego czasu ekspozycji na lek w kryteriach włączenia do badania, nie można jednoznacznie stwierdzić czy czas ten w populacji ogółem był wystarczający (zgodnie z wytycznymi EMA 2015 [23]). Istotny statystycznie wynik dotyczył także niskiego miana inhibitora (<5 BU), który w grupie chorych leczonych BDDrFVIII (ReFacto[®]) raportowano rzadziej w porównaniu do grupy kontrolnej. Z kolei, odnośnie szczytowego miana inhibitora, w przypadku komparatora mediana wynosiła 4,7 BU, dla leku ReFacto AF[®] mediana była

niższa (2,8 BU), a lek ReFacto[®] charakteryzowała znacznie wyższa wartość tego parametru (24,6 BU) – niemożliwe było określenie istotności statystycznej między grupami.

6.4. Jakość życia

Ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów, efekty zdrowotne w ramieniu BDDrFVIII oraz w ramionach komparatorów są takie same. W analizie przedstawiono jakość życia chorych na hemofilię w celu spełnienia zapisów *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Ustawy o refundacji* [65, 71] dotyczących przedstawienia ilorazu kosztów całkowitych oraz liczby lat życia skorygowanych o jakość (ang. cost-utility ratio – CUR).

6.4.1. Ocena jakości życia na podstawie badań odnalezionych w analizie klinicznej

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych.

6.4.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie dwanaście publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 16.4.5.

6.4.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*)

– europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [49]. EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

W przeglądzie systematycznym odnaleziono publikacje, w których mierzono jakość życia chorych za pomocą EQ-5D, m.in. *Miners 2002* [40] i *Noone 2013* [50], które zawierały dane odpowiadające stanom zdrowia uwzględnionym w analizie. W obu publikacjach przedstawiono jakość życia chorych stosujących profilaktykę, przy czym w publikacji *Miners 2002* uwzględniono również spadek jakości życia wynikający z wieku.

7. Analiza kosztów

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

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

W analizie uwzględniono następujące koszty różniące, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych:

- ⊕ koszt czynników krzepnięcia,
- ⊕ koszt diagnostyki i monitorowania,

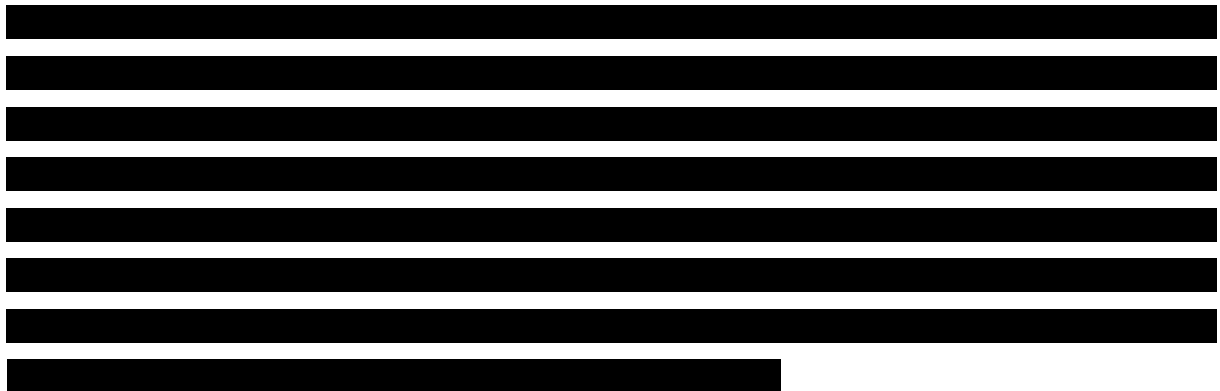
W związku z założeniem jednakowej skuteczności leków stosowanych w profilaktyce przyjęto, że następujące koszty są nieróżniące:

- ⊕ koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie,

- ⊕ koszty związane z leczeniem stawów docelowych:
 - ⊕ koszty zabiegów chirurgicznych
 - ⊕ koszt rehabilitacji.

Uwzględnione koszty różniące pokrywane będą przez płatnika publicznego – stąd perspektywa płatnika publicznego tożsama jest z perspektywą wspólną.

Koszty analizowano w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.



Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich danych z przetargów NCK (patrz załącznik 16.3), zarządzeń Prezesa NFZ, *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* oraz *Informatora o umowach* [30, 51, 81, 80]. Cenę jednostkową moroktokogu alfa (opakowania leku ReFacto AF[®]) uzyskano od Zamawiającego [16].

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP) oraz ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) wykonano na podstawie *Informatora o umowach* [30]. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach

Rodzaj umowy	Cena produktu (PLN)
SZP	52,00
AOS	9,00

7.1. ReFacto AF[®] (moroktokog alfa)

Obecnie lek *ReFacto AF[®]* nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania moroktokogu alfa (*ReFacto AF[®]*) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej: 1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 2.
Ceny opakowań leku ReFacto AF[®].

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2. Koszty czynników krzepnięcia

Osoczo pochodne oraz rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII są obecnie finansowane w ramach *Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)* do 18 roku życia oraz w leczeniu krwawień (leczenie na żądanie) w ramach *Narodowego Programu Leczenia Hemofilii narodowego* i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

7.2.1. Ceny czynników krzepnięcia

Czynniki krzepnięcia są obecnie nabywane w ogólnopolskich przetargach prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia i następnie dystrybuowane przez Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. W związku z powyższym w niniejszej analizie wykorzystano ceny z najnowszych przetargów, ponieważ świadczą one o poniesionych kosztach zakupu czynników krzepnięcia, które zostaną wykorzystane w przyszłości. Ponadto w analizie wrażliwości testowano także koszty czynników krzepnięcia oszacowane w oparciu o dane refundacyjne NFZ. Te koszty pokazują jednak jak kształtował się poziom wydatków związanych z refundacją leków wyłącznie w *Programie lekowym*. Ponadto wartość refundacji uwzględnia ceny ze starszych przetargów w związku z czym może nie odzwierciedlać aktualnych cen czynników krzepnięcia. W analizie wrażliwości testowano także koszt czynników krzepnięcia wyznaczony w oparciu o oficjalne ceny zbytu zgodne z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [51]. Koszt moroktokogu alfa wyznaczono na podstawie charakterystyki cenowej przedstawionej w rozdziale 7.1.

W tabeli poniżej przedstawiono przeciętny koszt płatnika publicznego za jednostkę wyznaczony na podstawie wartości refundacji z okresu I.2016-II.2017, cen przetargowych oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Tabela 3.

Koszt czynników krzepnięcia VIII w przeliczeniu na j.m.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

7.2.2. Dawkowanie czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce

Zgodnie z *Programem lekowym* czynniki krzepnięcia VIII w pierwotnej profilaktyce krwawień podawane są w dawce 25-40 j.m./kg m.c. z częstością:

- ⊕ u dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,
- ⊕ u dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2- 3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;

natomiast we wtórnej profilaktyce krwawień czynniki krzepnięcia VIII podawane są w dawce 25-40 j.m./kg m.c. z częstością:

- ⊕ u dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu,
- ⊕ u dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu;

Biorąc pod uwagę zapisy *Programu lekowego* w analizie uwzględniono przeciętną dawkę oraz częstość stosowania profilaktyki. Założenia dotyczące dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 4.
Dawkowanie czynników krzepnięcia VIII w profilaktyce krwawień

Parametr	Profilaktyka pierwotna	Profilaktyka wtórna
Przeciętna dawka	32,5 j.m./kg m.c.	
Wiek 0-1 lat	2 x tydzień	2,5 x tydzień
Wiek 2 lata lub więcej	2,5 x tydzień	3 x tydzień

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

Tabela 5.
Koszt leków (stosowanych w profilaktyce) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie

7.3. Koszty diagnostyki i monitorowania

W celu określenia diagnostyki i monitorowania stanu zdrowia chorych posłużono się projektem *Programu lekowego* [59]. Ocena skuteczności leczenia polega na wykonaniu:

- RTG¹³ stawów – nie częściej niż raz w roku,
- USG¹⁴ stawów – nie rzadziej niż raz w roku,
- NMR¹⁵ w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów,

¹³ RTG - badanie promieniami rentgena

¹⁴ USG – badanie za pomocą ultrasonografu

oraz badań morfologicznych związanych z prowadzeniem rejestru krwawień dla danego pacjenta. Na podstawie *Zarządzenia NFZ 14/2017/DGL* [80] oceniono, że procedury te mogą być rozliczane w ramach ryczałtów za diagnostykę. W analizie przyjęto średnią wycenę punktową ryczałtu rocznego na podstawie wyceny: *Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii* o wartości 60 punktów oraz *Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii* o wartości 100 punktów. W poniższej tabeli przedstawiono koszt diagnostyki i monitorowania.

Tabela 6.
Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN)

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

Nie wszyscy chorzy leczeni są w ramach *Programu lekowego*. W przypadku chorych dorosłych profilaktyka jest finansowana w ramach *Narodowego programu leczenia hemofilii*. W związku z powyższym w analizie wyceniono także koszt monitorowania chorych na podstawie wytycznych *World Federation of Hemophilia* 2012 [76]. Zalecane jest aby regularnie raz na 12 miesięcy przeprowadzać długofalową ocenę pacjenta i rozpoznanie nowych potencjalnych problemów we wczesnych stadiach. Pacjenci powinni być badani przez zespół wielodyscyplinarny. W skład zespołu powinni wchodzić następujący specjaliści: stomatolog, genetyk, hepatolog, specjalista chorób zakaźnych, specjalista leczenia bólu przewlekłego, immunolog¹⁶,. W związku z tym w analizie przyjęto, że chory raz w roku

¹⁵ NMR – badanie za pomocą rezonansu magnetycznego

¹⁶ W niezwykle rzadkich przypadkach nabytej hemofilii u kobiet może być także wymagana wizyta u ginekologa

odbywa 6 wizyt u specjalistów. Wizyty te mogą być wycenione w ramach świadczenia specjalistycznego *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, wycenionego na 7 punktów rozliczeniowych zgodnie z *Zarządzeniem nr 62/2016/DSOZ* [81]. Na podstawie *Informatora o umowach* [30] uwzględniono cenę punktu wynosząco 9 PLN. W związku z powyższym koszt monitorowania dorosłych wyceniono na 378 PLN rocznie.

7.4. Całkowity koszt różniący

Tabela 7.
Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN)

Kategoria kosztowa	Wartość	Źródło
Koszt czynników krzepnięcia za j.m.	Tabela 3	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ, Dane od Zamawiającego
Roczny koszt monitorowania w Programie lekowym	4 160 PLN	<i>Zarządzenia NFZ 78/2013/DGL</i>
Roczny koszt monitorowania chorych poza Programem lekowym	378 PLN	<i>World Federation of Hemophilia 2012, Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ, Informator o umowach</i>

8. Modelowanie

8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [5]. Spełniający te wymagania model oraz wszelkie obliczenia wykonano wykorzystując program MS Excel 2013.

Modelowanie wykonano w horyzoncie równym 10 lat. Horyzont taki został przyjęty ze względu na założenie o jednakowej skuteczności czynników krzepnięcia, w związku z czym nie ma on wpływu na wyniki analizy. Do określenia prawdopodobieństwa zgonu związanego z wiekiem wykorzystano dane z tablic trwania życia, publikowanych przez GUS [25]. Dane te

zostały skorygowane tak, aby uwzględniały wyższą śmiertelność u chorych z postacią ciężką i umiarkowaną hemofilii A [55] (patrz rozdział 8.3).

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono zatem porównanie BDDrFVIII stosowanego w ramach profilaktyki z dowolnym czynnikiem krzepnięcia VIII stosowanym w profilaktyce u dzieci lub dorosłych. Podejście to jest zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [65] (uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 0.).

Przyjęta w modelu długość cyklu wynosi 1 rok.

Konstrukcja modelu ekonomicznego zakłada deterministyczną symulację populacji wszystkich chorych na hemofilię A uwzględniającą następujące czynniki:

- ⊕ wiek,
- ⊕ masa ciała,
- ⊕ przeżycie całkowite,
- ⊕ stosunek chorych stosujących profilaktykę pierwotną do chorych stosujących profilaktykę wtórną.

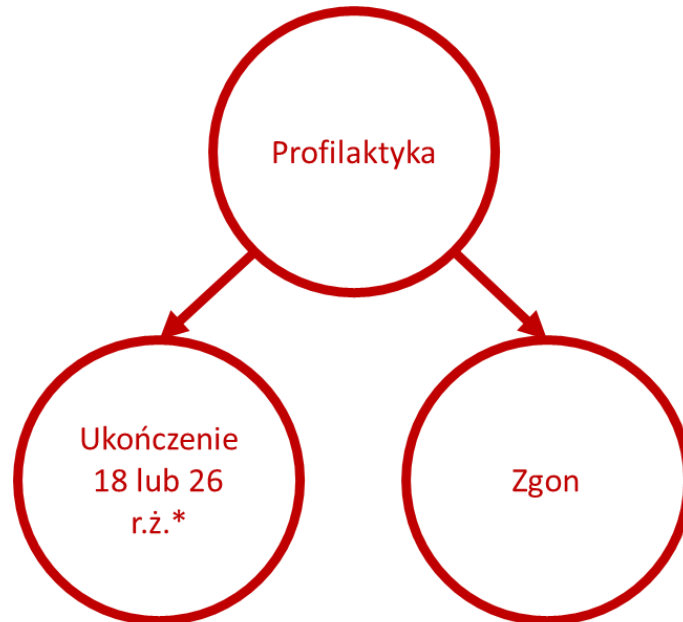
Przyjęto, że rozkład wieku w populacji chorych na hemofilię A odpowiada populacji generalnej mężczyzn w przedziale wiekowym 0-26 lat. Następnie w zależności od wieku wyznaczono masę ciała, prawdopodobieństwo przeżycia oraz stosunek chorych stosujących profilaktykę pierwotną i wtórną. Wykorzystując te dane wyznaczono:

- ⊕ przeciętne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia VIII do profilaktyki w przeliczeniu na chorego,
- ⊕ odsetek chorych żyjących w kolejnych latach analizy,

które posłużyły do opracowania wyników analizy, mierzonych za pomocą: zdyskontowanego, całkowitego kosztu leczenia oraz zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY- ang. *quality-adjusted life-years*).

Poniższy rysunek przedstawia uproszczony schemat modelu ekonomicznego.

Rysunek 3.
Schemat modelu ekonomicznego

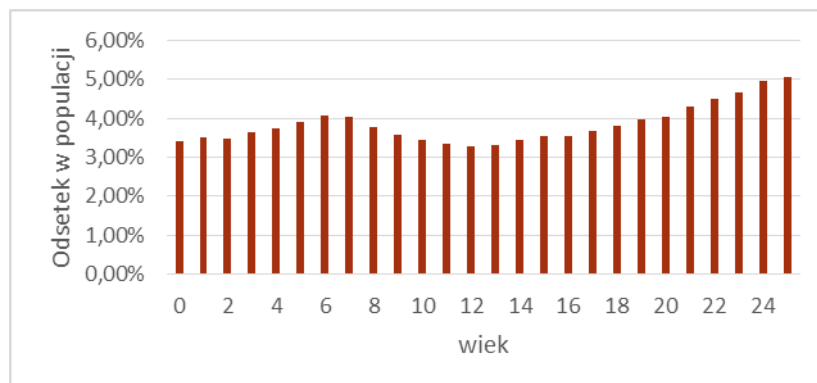


*w zależności od rozpatrywanej populacji

8.2. Rozkład wieku

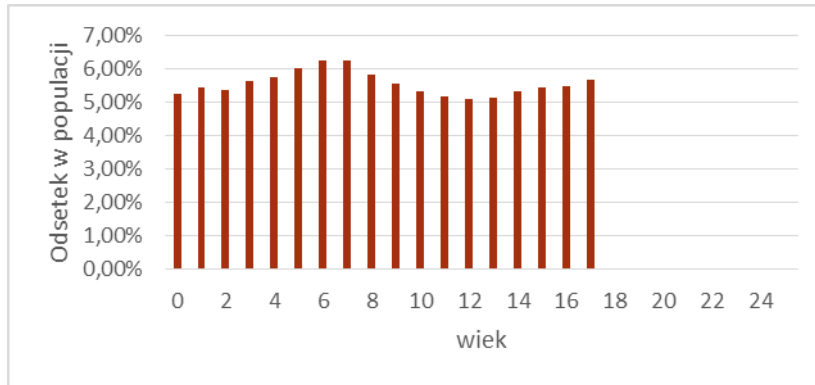
W analizie przyjęto, że wiek chorych mieści się w przedziale od 0 do 26 lat. Na rysunku poniżej przedstawiono strukturę ludności względem wieku uwzględnioną w analizie:

Rysunek 4.
Struktura ludności względem wieku

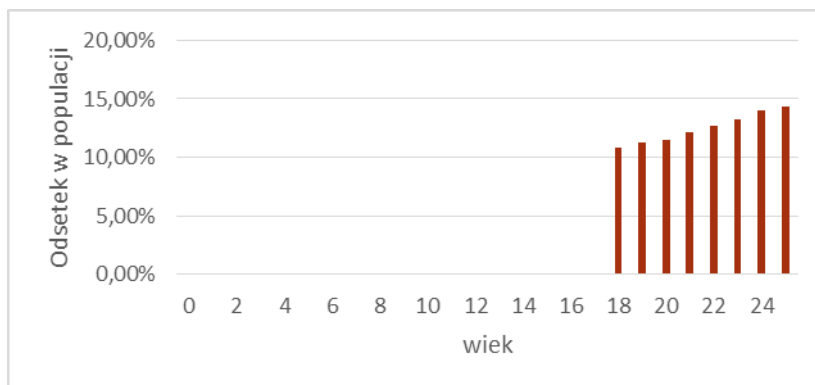


Powyższy wykres ilustruje rozkład wieku w pełnej populacji chorych. Następnie na jego podstawie oszacowano rozkłady wieku w poszczególnych podgrupach:

Rysunek 5.
Rozkład wieku w populacji 0-18 lat



Rysunek 6.
Rozkład wieku w populacji 18-26 lat



W celu wyznaczenia masy ciała, przeżycia oraz zapotrzebowania odsetki w poszczególnych populacjach zostały znormalizowane tak aby sumowały się do jedności.

8.3. Przeżycie chorych

Konieczne było wykonanie modelowania przeżycia chorych w rozpatrywanej populacji. W obliczeniach wykorzystano między innymi najnowsze dostępne tablice trwania życia dla populacji ogólnej, publikowane przez GUS [25]. Na podstawie *Analizy klinicznej* [34] oraz publikacji *Plug 2006* [55], po wyłączeniu zgonów związanych z HIV lub HCV wśród chorych na hemofilię, w tym szczególnie wśród cierpiących na jej ciężką postać, śmiertelność jest

wyższa niż w populacji ogólnej. W poniższej tabeli przedstawiono wartości standaryzowanych współczynników zgonów w zależności od postaci hemofilii z publikacji *Plug 2006*, które wykorzystano w analizie w celu korekty śmiertelności oraz odsetek chorych z poszczególnymi postaciami hemofilii A. Odsetki chorych z daną postacią hemofilii A wyznaczono na podstawie danych z *Narodowego programu leczenia hemofilii* [47].

Tabela 8.
Dane wykorzystane do korekty przeżycia chorych na hemofilię

Postać hemofilii	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR)	Odsetek chorych z daną postacią hemofilii
Ciężka (1)	2,8	50%
Umiarkowana (2)	2,3	16%
Łagodna (3)	Przyjęto 1, ponieważ różnica w stosunku do populacji generalnej nie była istotna statystycznie [55]	34%

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

$$OS(t) = \sum_{i=1}^3 g_i OS_i(t)$$

$$OS_i(t) = \frac{L_i(t)}{10000}$$

$$L_i(t) = 10000 - \sum_{j=0}^{t-1} SMR_i \cdot D(j)$$

Gdzie:

$D(j)$ – liczba zgonów w populacji generalnej w kohorcie j -latków,

SMR_i – standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. *standardized mortality rate*) w subpopulacji i ,

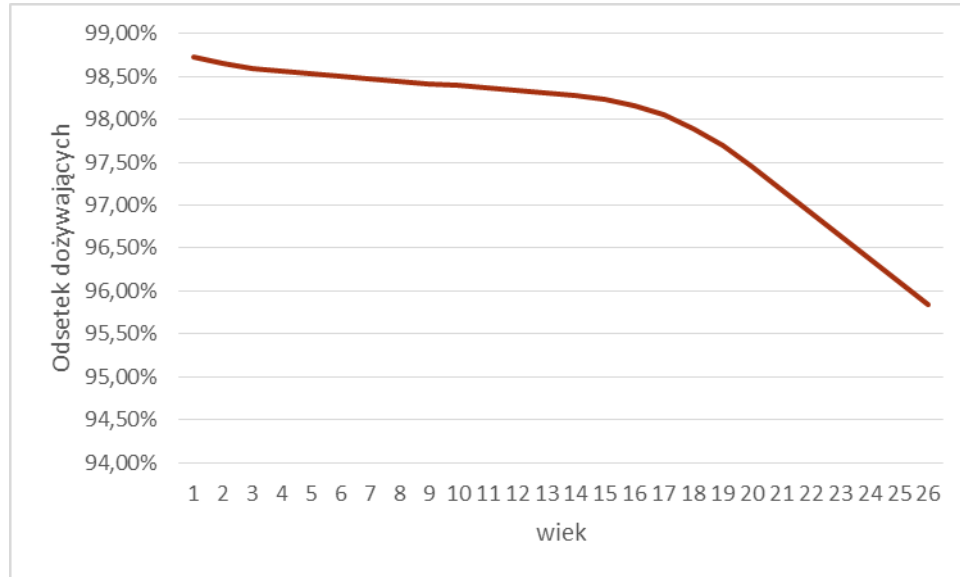
$L_i(t)$ – liczba dożywających wieku t w subpopulacji i ,

g_i – udział subpopulacji i w populacji chorych na hemofilię A.

i – indeks subpopulacji; $i=\{1; 2; 3\}$, gdzie: 1 – postać ciężka, 2 – postać umiarkowana, 3 – postać łagodna.

Rysunek 7.

Krzywa przeżycia nowo narodzonych chorych na ciężką hemofilię



8.4. Masa ciała

Ilość czynnika krzepnięcia podawana choremu wyrażona jest w j.m. na kilogram masy ciała. W związku z tym konieczne jest modelowanie przeciętnej masy ciała chorych w całym horyzoncie analizy. W tym celu posłużono się danymi z publikacji Łoś-Rycharska 2006 [37], Odgen 2004 [53] oraz Raport waga i nadwaga Polaków [61]. W przypadku masy ciała dziecka do 1 roku życia, uwzględniono średnią wartość masy ciała chłopców w pierwszych 4 kwartałach życia na podstawie publikacji Łoś-Rycharska 2006 (chłopcy karmieni naturalnie). Następnie masę ciała chłopców do 18 roku życia określono na podstawie publikacji Odgen 2004. Masę ciała mężczyzn powyżej 18 roku życia określono na podstawie publikacji Raport waga i nadwaga Polaków. W poniższej tabeli przedstawiono przeciętną masę ciała w zależności od wieku chorego uwzględnioną w analizie.

Tabela 9.
Przeciętna masa ciała

Wiek	Masa ciała (kg)
0	7,72

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

Zródło: opracowanie własne na podstawie Łoś-Rycharska 2006 [37], Odgen 2004 [53] oraz Raport waga i nadwaga Polaków [61].

8.5. Stosunek chorych stosujących profilaktykę pierwotną do chorych stosujących profilaktykę wtórną

Chorzy w Polsce mają możliwość stosowania osoczopochodnych czynników krzepnięcia VIII w profilaktyce pierwotnej od 2008 roku oraz rekombinowanych czynników krzepnięcia od 2010 roku [50, 56, 64]. Oznacza to, że obecnie maksymalny wiek chorych stosujących profilaktykę pierwotną to 9 lat. Wszyscy chorzy w wieku 10 lub więcej lat stosują wyłącznie profilaktykę wtórną.

W związku z powyższym dla poszczególnych roczników w zakresie 0-9 lat oszacowano odsetek chorych stosujących profilaktykę pierwotną.

Profilaktyka pierwotna – czynniki rekombinowane

W Analizie Weryfikacyjnej leku Nuwiq[®] [4] przedstawiono liczbę nowych chorych stosujących czynniki rekombinowane w ramach *Programu lekowego* w latach 2010-2014, natomiast w Analizie Weryfikacyjnej leku NovoEight[®] [2] przedstawiono łączną liczbę osób stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia w ramach *Programu lekowego* w latach 2012-2014. [REDACTED]

[REDACTED]. Pomiędzy wartościami podanymi w tych źródłach występują nieznaczne rozbieżności, które przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 10.
Liczba chorych stosujących czynniki rekombinowane w profilaktyce pierwotnej w latach 2010-2016

Dane	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba nowych chorych (AWA Nuwiq [®])	15	21	22	19	21	b.d.	b.d.
Łączna liczba chorych (AWA NovoEight [®])	b.d.	b.d.	30	46	59	b.d.	b.d.
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■
Wartości uwzględnione w analizie							
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli oszacowano łączną liczbę chorych leczonych czynnikami rekombinowanymi oraz nowych chorych włączanych do programu lekowego w okresie 2010-2017. Należy zwrócić uwagę, że w czasie opracowania dokumentu, rok 2017 jeszcze się nie zakończył, dlatego wartości przypadające na ten rok

należy traktować jako prognozy. Następnie oszacowano strukturę populacji chorych stosujących czynniki rekombinowane w ramach profilaktyki pierwotnej w latach 2010-2017. W tym celu uwzględniono, że nowi chorzy zawsze zaczynają leczenie w wieku 0 a pozostali chorzy stanowią różnicę pomiędzy liczbą chorych ogółem a liczbą nowych chorych w danym roku. Różnicę tą rozdzielono proporcjonalnie do liczby chorych w roku poprzednim. Obliczenia te można wyrazić następującym wzorem:

$$L_{t,i} = (L_t - L_{t,0}) \cdot \frac{L_{t-1,i-1}}{L_{t-1}}$$

Gdzie:

$L_{t,i}$ – liczba chorych w roku t będących w wieku i

L_t – łączna liczba chorych w roku t

Estymację struktury ze względu na wiek przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 11.
Struktura chorych stosujących czynniki rekombinowane w latach 2010-2017

Rok	Ogółem	Wiek						
		0	1	2	3	4	5	6
2010	■	■	■	■	■	■	■	■
2011	■	■	■	■	■	■	■	■
2012	■	■	■	■	■	■	■	■
2013	■	■	■	■	■	■	■	■
2014	■	■	■	■	■	■	■	■
2015	■	■	■	■	■	■	■	■
2016	■	■	■	■	■	■	■	■
2017	■	■	■	■	■	■	■	■

Profilaktyka pierwotna – czynniki osoczopochodne

W raporcie *Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009* przedstawiono przeciętne wydatki na chorego leczonego w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią typu A i B wynoszące 174 187,65 PLN. Całkowita kwota wydatków związana z tym programem odczytana z wykresu za pomocą programu *engage* wynosiła ok. 60 537 200 PLN. Oznacza to, że profilaktykę

czynnikami osoczopochodnymi w 2009 roku stosowało ok. 348 chorych na hemofilię A i B. Przy założeniu, że liczba chorych z hemofilią B w programie wynosiła 61¹⁷ oszacowano liczbę chorych na hemofilię A leczonych preparatami osoczopochodnymi w 2009 roku: **287**.

Tabela 12.
Liczba chorych stosujących czynniki osoczopochodne w latach 2009-2017

Profilaktyka	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017**
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ze względu na brak danych dotyczących liczby chorych włączanych w każdym roku do programu lekowego, przyjęto, że rozkład chorych odpowiada rozkładowi w populacji generalnej dla osób w wieku 0-17 lat. Oznacza to, że przeciętnie 5,3% chorych leczonych w programie jest w wieku 0. Podejście takie jest uzasadnione, tym, że liczba nowych przypadków hemofilii bezpośrednio zależy od liczby żywych urodzeń. Przyjęto, że są to chorzy rozpoczynający profilaktykę pierwotną a pozostali chorzy profilaktykę wtórną. Oszacowanie struktury chorych stosujących profilaktykę pierwotną czynnikiemami

¹⁷ Na podstawie analizy weryfikacyjnej leku BeneFiX [1] w 2013 roku w *Programie lekowym* leczono profilaktycznie 57 chorych z hemofilią B. Liczbę chorych w 2009 roku oszacowano, przy założeniu że populacja ta zmniejszała się w minimalnym tempie 1 chorego na rok. Przyjęcie tego założenia wynika z faktu, że w latach 2010-2013 nastąpił znaczny spadek liczby urodzeń chłopców z 214 tys. do 190 tys.

$$\sum_{w=0}^{26} \left[\left(S_w \cdot \frac{OS(t+w)}{OS(w)} \right) \cdot (d_{w+t}^p \cdot u_{w+t}^p + d_{w+t}^w \cdot u_{w+t}^w) \cdot m_{w+t} \right]$$

Gdzie:

w – wiek chorego w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy

S_w – odsetek chorych w wieku w w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy

$OS(w)$ – prawdopodobieństwo dożycia wieku w

u_w^p – odsetek chorych stosujących profilaktykę pierwotną wśród chorych w wieku w

u_w^w – odsetek chorych stosujących profilaktykę wtórną wśród chorych w wieku w

d_w^p – roczne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia na kilogram masy ciała na chorego stosującego profilaktykę pierwotną w wieku w

d_w^w – roczne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia na kilogram masy ciała na chorego stosującego profilaktykę wtórną w wieku w

m_w – masa ciała chorego w wieku w

Poniżej przedstawiono przeciętne roczne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia w ciągu 10 lat w populacji chorych stosujących profilaktykę w przeliczeniu na jednego chorego.

Tabela 18.
Roczne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia w pełnej populacji

Okres (Rok)	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.)	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.) Profilaktyka pierwotna	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.) Profilaktyka wtórną
0	██████	██████	██████
1	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████

Okres (Rok)	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.)	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.) Profilaktyka pierwotna	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.) Profilaktyka wtórna
7	█	█	█
8	█	█	█
9	█	█	█

Tabela 19.
Roczne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia w populacji 0-18 lat

Okres (Rok)	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.)	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.) Profilaktyka pierwotna	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.) Profilaktyka wtórna
0	█	█	█
1	█	█	█
2	█	█	█
3	█	█	█
4	█	█	█
5	█	█	█
6	█	█	█
7	█	█	█
8	█	█	█
9	█	█	█

Tabela 20.
Roczne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia w populacji 18-26 lat

Okres (Rok)	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.)	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.) Profilaktyka pierwotna	Zapotrzebowanie na czynnik (j.m.) Profilaktyka wtórna
0	█	█	█
1	█	█	█
2	█	█	█
3	█	█	█
4	█	█	█
5	█	█	█
6	█	█	█
7	█	█	█
8	█	█	█
9	█	█	█

8.7. Jakość życia

Ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów, efekty zdrowotne w ramieniu BDDrFVIII oraz w ramieniach komparatorów są takie same. W analizie przedstawiono jakość życia chorych na hemofilię A w celu spełnienia zapisów *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Ustawy o refundacji* [65, 71] dotyczących przedstawienia ilorazu kosztów całkowitych oraz liczby lat życia skorygowanych o jakość (ang. *cost-utility ratio* – CUR).

8.7.1. Jakość życia na podstawie publikacji *Miners 2002*

Modelowanie jakości życia w analizie podstawowej oparto o wzory zaczerpnięte z publikacji *Miners 2002* [40]. Jakość życia chorych zależy od wieku (t) oraz sposobu leczenia (i) ze wzoru:

$$Utility_i(t) = \alpha_{0i} + \alpha_{1i} \cdot t$$

Parametry α_{0i} oraz α_{1i} przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 21.
Parametry funkcji użytej do modelowania jakości życia

Sposób leczenia	Stała (α_{0i})	Wiek (α_{1i})
Profilaktyka	1,05	-0,006
Leczenie na żądanie*	0,84	-0,006

*dane nie wykorzystane w analizie

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

8.7.2. Jakość życia na podstawie publikacji *Noone 2013*

Dodatkowo w analizie wrażliwości wykorzystano jakość życia z publikacji *Noone 2013* [50], w której przedstawiono jakość życia chorych na ciężką postać hemofilii A lub B. W badaniu uwzględniono odpowiedzi uzyskane od 116 ankietowanych chorujących na ciężką postać hemofilii z sześciu krajów, w tym z Polski. Pomiaru dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Analizowano 4 stany związane z trybem leczenia:

- cały czas na profilaktyce,

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

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D uwzględnia następujące czynniki determinujące jakość życia: mobilność, zdolność do samoopieki, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz niepokój [50]. W publikacji zwrócono uwagę, na wzrastającą liczbę negatywnych odpowiedzi w związku z problemami z samoopieką, codziennymi czynnościami oraz niepokojem u chorych, którzy spędzali mniej czasu na profilaktyce. Na tej podstawie przyjęto, że jakość życia mierzona za pomocą EQ-5D uwzględnia wszystkie stany zdrowia wynikające z objawów hemofilii A i sposobu leczenia.

Tabela 22.
Jakość życia wykorzystana w analizie wrażliwości

Wiek	prof.
Poniżej 27 lat	■
Ponad 27 lat	■
Profilaktyka ciągła, całe życie	■

8.7.3. Podsumowanie jakości życia

W analizie ekonomicznej wykorzystano jakość życia na podstawie publikacji *Miners 2002* ponieważ, wzór przedstawiony w tej publikacji pozwala na wyznaczenie indywidualnych użyteczności dla każdego roku życia chorego. Jest zatem bardziej precyzyjny i lepiej pasuje do technicznych rozwiązań modelu. Należy przy tym podkreślić, że jakość życia nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na przyjęcie założenia o braku różnic w skuteczności pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami. W związku z powyższym oszacowania jakości życia mają wyłącznie charakter informacyjny i służą spełnieniu przepisów *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań*. Z tego względu w analizie wrażliwości nie brano pod uwagę jakości życia.

8.8. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

8.9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 23.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Szczegółowe założenia	Opis	Źródła
Stopa dyskonta kosztów	0,05	n.d.	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	0,035	n.d.	Wytyczne AOTMiT
Postać hemofilii	Liczba krwawień	Na podstawie danych czeskich wyznaczono stosunek liczby krwawień u chorych z hemofilią łagodną i umiarkowaną do hemofilii ciężkiej, wynoszące odpowiednio: 0,07 i 0,28. Dane posłużyły do analizy wrażliwości.	<i>Blatny 2014 [7]</i>
	Śmiertelność Tabela 8	Czas przeżycia całkowitego wyznaczono w zależności od postaci hemofilii. Standaryzowany wskaźnik umieralności wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • postać ciężka: 2,8 • postać umiarkowana: 2,3 • postać łagodna: 1,2 Przeżycie całkowite osiąga 5% w wieku: <ul style="list-style-type: none"> • postać ciężka: 69,5 lat • postać umiarkowana: 73,5 lat • postać łagodna: 86,5 lat 	<i>Plug 2006,</i> Dane GUS
	Poziom czynnika krzepnięcia	<ul style="list-style-type: none"> • postać ciężka: 0,5% (<1%) • postać umiarkowana: 3% (1-5%) • postać łagodna: 27,5% (5-50%) 	<i>Analiza kliniczna</i>
Typ profilaktyki	Czas rozpoczęcia leczenia	W profilaktyce pierwotnej chory leczy się od pierwszego dnia życia, W profilaktyce wtórnej chory początkowo leczy się na żądanie i rozpoczyna profilaktykę od wystąpienia pierwszych dwóch wylewów do stawów.	Program lekowy
Horyzont czasowy	10 lat	W związku z przyjęciem na podstawie <i>Analizy klinicznej [34]</i> założenia o jednakowej skuteczności czynników krzepnięcia, horyzont czasowy nie będzie mieć wpływu na wyniki analizy.	Założenie
Jakość życia	<i>Na podstawie publikacji Miners</i>	Jakość życia zależy od leczenia i wieku.	<i>Miners 2002</i>

Parametr	Szczegółowe założenia	Opis	Źródła
	2002 (metoda 2) Tabela 21	Chory na profilaktyce ma wyższą jakość życia niż na leczeniu na żądanie. W obu przypadkach jakość życia zmniejsza się z wiekiem	
	na podstawie publikacji Noone 2013 (metoda 3) Tabela 22	Jakość życia zależy od sposobu leczenia i wieku.	Noone 2013
Dawkowanie czynników krzepnięcia	Profilaktyka pierwotna Tabela 4	32 j.m./kg m.c. • do 2 r.ż.: 1-3 x tydzień • od ukończenia 2 r.ż.: 2-3 x tydzień	Program lekowy
	Profilaktyka wtórna Tabela 4	32 j.m./kg m.c. • do 2 r.ż.: 2-3 x tydzień od ukończenia 2 r.ż.: 3 x tydzień	Program lekowy
Masa ciała	Masa ciała do dawkowania czynników krzepnięcia Tabela 9	Wiek	Masa ciała (kg)
		0	7,72
		1	13,70
		2	15,90
		3	18,50
		4	21,30
		5	23,50
		6	27,20
		7	32,70
		8	36,00
		9	38,60
			Łoś-Rycharska 2006, Odgen 2004 oraz Raport waga i nadwaga Polaków

Parametr	Szczegółowe założenia	Opis		Źródła
		10	43,70	
		11	50,40	
		12	53,90	
		13	63,90	
		14	68,30	
		15	74,40	
		16	75,60	
		17	75,60	
		18-30	76,10	

9. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 0. W tabeli poniżej przedstawiono raport z walidacji wewnętrznej.

Tabela 24.
Raport z walidacji modelu ekonomicznego

Parametr		Testowana wartość	Wynik
Stopa dyskonta kosztów		Wprowadzono wartość 0 oraz 100%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego		Wprowadzono wartość 0 oraz 100%	Wpływ dotyczy wyłącznie wyników dodatkowych (CUR)
Horyzont czasowy (model CUA)		Wprowadzono wartości od 0 do 20	W przypadku wartości 0 model nie daje żadnych wyników, ze względu na dzielenie przez 0, w zakresie od 1 do 20 koszt stosowania technologii medycznych wzrasta z każdym dodatkowym rokiem horyzontu
Długość cyklu w modelu		Nie dotyczy	Nie przewidziano możliwości zmiany parametru
Liczba dni w roku		Nie dotyczy	Nie przewidziano możliwości zmiany parametru
Liczba tygodni w roku		Nie dotyczy	Nie przewidziano możliwości zmiany parametru
Typ hemofilii		Testowano alternatywne wartości parametrów	Zmiana typu hemofilii na łagodniejszą postać powoduje wydłużenie przeżycia całkowitego, zgodnie z przyjętymi założeniami
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
Cena rFVIII		Testowano wartość 0	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Cena pdFVIII		Testowano wartość 0	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Masa ciała		Testowano wartość 0 oraz 100	Prawidłowy wpływ na zapotrzebowanie na czynniki krzepnięcia
Dawkowanie profilaktyka (j.m./kg m.c.)	wszystkie substancje	Testowano wartość 0 oraz 100	Prawidłowy wpływ na zapotrzebowanie na czynniki krzepnięcia
Korekta dawki	w programie lekowym	Testowano wartość 0 oraz 100%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu

Parametr		Testowana wartość	Wynik
	w programie narodowym	Testowano wartość 0 oraz 100%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Częstość dawkowania w profilaktyce pierwotnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	do ukończenia 2 r.ż	Testowano wartość 0 oraz 100	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
	powyżej 2 r.ż	Testowano wartość 0 oraz 100	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Częstość dawkowania w profilaktyce wtórnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	do ukończenia 2 r.ż	Testowano wartość 0 oraz 100	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
	powyżej 2 r.ż	Testowano wartość 0 oraz 100	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Standaryzowany wskaźnik umieralności (z wyłączeniem HIV):	postać ciężka	Testowano wartość 0 oraz 100	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
	postać umiarkowana	Testowano wartość 0 oraz 100	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
	postać łagodna	Testowano wartość 0 oraz 100	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii		Testowano wartość 0	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Regionalne centra leczenia hemofilii		Testowano wartość 0	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Przeciętny koszt monitorowania w Programie lekowym		Testowano wartość 0	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Koszt monitorowania poza programem		Testowano wartość 0	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu

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

10. Wyniki analizy

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

W związku z zaistnieniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*, dodatkowo przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych (wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, dalej QALY) u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną oraz technologię opcjonalną. Zastosowano zatem dodatkowo technikę kosztów użyteczności polegającą na wyznaczeniu ilorazu kosztów stosowania i wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej oraz opcjonalnej) oraz kalkulację progowej ceny zbytu zgodnie z §5.6. pkt.3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki modelowania w postaci zestawienia kosztów i konsekwencji.

Za konsekwencje przyjęto efekt zdrowotny – lata życia skorygowane jakością (efekt zdrowotny taki sam w ramieniu profilaktyki z zastosowaniem BDDrFVIII oraz w ramieniu profilaktyki z zastosowaniem rFVIII oraz pdFVIII). Za koszty różniące przyjęto całkowite koszty związane z czynnikami krzepnięcia, ponoszone w następstwie stosowanych terapii oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem. Otrzymane wyniki zdyskontowano.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 31.
Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji 0-18 lat

Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wariant z uwzględnieniem RSS				

Tabela 32.

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

Tabela 33.

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

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W analizie ekonomicznej odstąpiono od wykonania probabilistycznej analizy wrażliwości. Ze względu na wybór techniki analitycznej (minimalizacja kosztów), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* dopuszcza się jedynie przedstawienie jednokierunkowej analizy wrażliwości [5].

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

W analizie testowano zmianę stóp dyskonta kosztów (5%) i wyników zdrowotnych (3,5%) w następujących wariantach:

- ⊕ 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- ⊕ 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- ⊕ 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Horyzont czasowy uwzględniony w analizie podstawowej wynosi 10 lat. W analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy skrócenie horyzontu czasowego do 5 lat oraz jego wydłużenie do 15 lat.

W analizie podstawowej przyjęto, że wszyscy chorzy mają postać ciężką hemofilii A. W analizie wrażliwości przetestowano wyniki modelu przy uwzględnieniu założenia, że wszyscy chorzy mają łagodną oraz umiarkowaną postać hemofilii A.

Dawkowanie czynników krzepnięcia w ramach profilaktyki określono w oparciu o Program lekowy B.15. zgodnie z którym podaje się od 25 do 40 j.m./kg m.c. W związku z tym w

analizie podstawowej przyjęto średnią z tych wartości wynoszącą 32,5 j.m./kg m.c. W analizie wrażliwości przetestowano dwa dodatkowe warianty: przyjęcie minimalnego oraz maksymalnego dawkowania (odpowiednio 25 oraz 40 j.m./kg m.c.).

Częstość dawkowania w profilaktyce pierwotnej (liczba dawek w ciągu tygodnia) została określona na podstawie Programu lekowego B.15. Zgodnie z nim, do 2 r.ż. zalecane jest podawanie czynnika krzepnięcia VIII 1-3 razy w tygodniu. W analizie podstawowej przyjęto wartość średnią z tych wartości, co oznacza podawanie czynnika 2 razy w tygodniu. W analizie wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny (podawanie czynnika VIII odpowiednio 1 oraz 3 razy w tygodniu). U chorych powyżej 2 r.ż. zalecane jest podawanie czynnika krzepnięcia VIII 2-3 razy w tygodniu. W związku z tym, w analizie podstawowej przyjęto średnią z tych wartości (2,5 razy w tygodniu). Jako warianty analizy wrażliwości testowano również częstość dawkowania 2 razy w tygodniu (wariant minimalny) oraz 3 razy w tygodniu (wariant maksymalny).

W profilaktyce wtórnej częstość dawkowania również została określona na podstawie Programu lekowego B.15. Zgodnie z nim, do 2 r.ż. zalecane jest podawanie czynnika krzepnięcia VIII 2-3 razy w tygodniu. W analizie podstawowej przyjęto wartość średnią z tych wartości, co oznacza podawanie czynnika 2,5 razy w tygodniu. W analizie wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny (podawanie czynnika VIII odpowiednio 2 oraz 3 razy w tygodniu).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wrażliwości testowano wariant bez uwzględnienia współczynników korygujących dawki.

W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości kosztu monitorowania w *Programie lekowym* (2 alternatywne wartości wyznaczone na podstawie *Zarządzenia NFZ 71/2015/DGL [80]*) oraz w *Narodowym programie leczenia hemofilii* (koszt zerowy).

W analizie wrażliwości testowano alternatywne koszty czynników krzepnięcia VIII: rekombinowanych i osoczopochodnych, wyznaczone na podstawie cen urzędowych z *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [51]*.

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

Tabela 34.
Parametry użyte w analizie wrażliwości w modelu CMA wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
Stopa dyskonta		5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	wartość alternatywna	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,	Wytyczne AOTMiT [5]
		5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	wartość alternatywna	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,	
		5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	wartość alternatywna	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.	
Dawkowanie czynników krzepnięcia w profilaktyce		32,5	min	25,0	Program lekowy [59]
		32,5	maks	40,0	
Przejęcie rynku przez ReFacto AF	od rFVIII	Collins 2010	min	0,0	Założenie
	od rFVIII	Collins 2010	maks	1,0	
Przejęcie rynku przez ReFacto AF	od pdFVIII	Collins 2010	min	0,0	
	od pdFVIII	Collins 2010	maks	1,0	
Koszt rFVIII		■	■	■	■
		■	■	■	■
Koszt pdFVIII		■	■	■	■
		■	■	■	■
Przeciętny koszt monitorowania w Programie lekowym		■	■	■	■
Przeciętny koszt monitorowania w Programie lekowym		■	■	■	■
Koszt monitorowania poza programem		■	■	■	■

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
Częstość dawkania w profilaktyce pierwotnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	do ukończenia 2 r.ż	2,0	min	1	<i>Program lekowy [59]</i>
Częstość dawkania w profilaktyce pierwotnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	do ukończenia 2 r.ż	2,0	maks	3	
Częstość dawkania w profilaktyce pierwotnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	powyżej 2 r.ż	2,5	min	2	
Częstość dawkania w profilaktyce pierwotnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	powyżej 2 r.ż	2,5	maks	3	

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
Częstość dawkania w profilaktyce wtórnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	do ukończenia 2 r.ż	2,5	min	2	
	do ukończenia 2 r.ż	2,5	maks	3	
Korekta dawki	w programie lekowym	■	■	■	■
	w programie narodowym	■	■	■	

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej w wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Kategoria		Wiek	Koszt						Skuteczność				Wartość	
			Koszt leczenia			Koszt profilaktyki			Skuteczność leczenia		Skuteczność profilaktyki			
			Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga		
Dorosły	Męski	18-26	180	75	20	180	75	20	180	75	20	180	75	20
		27-64	180	75	20	180	75	20	180	75	20	180	75	20
Dorosły	Kobieta	18-26	160	60	15	160	60	15	160	60	15	160	60	15
		27-64	160	60	15	160	60	15	160	60	15	160	60	15
Dziecko	Męski	0-17	120	30	10	120	30	10	120	30	10	120	30	10
		18-26	150	45	15	150	45	15	150	45	15	150	45	15
		27-64	180	75	20	180	75	20	180	75	20	180	75	20
Dziecko	Kobieta	0-17	110	25	8	110	25	8	110	25	8	110	25	8
		18-26	140	35	12	140	35	12	140	35	12	140	35	12
		27-64	170	55	18	170	55	18	170	55	18	170	55	18

			[REDACTED]						[REDACTED]				T
			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]		
			T	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	T	[REDACTED]	T	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 40.

[REDACTED]

12. Analiza progowa

W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [65] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów terapii wnioskowanej i opcjonalnej równa jest zero.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 11.

Kategoria	Wzrost	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała		Wzrost							
				kg	cm	cm	cm	cm	cm	cm	cm	cm	cm
Kategoria 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Kategoria 2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Kategoria 3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

13. Ograniczenia i założenia

Analizę wykonano przy założeniu jednakowej skuteczności czynników krzepnięcia w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Założenie to przyjęto ze względu na odnalezienie badań farmakokinetycznych, w których wykazano brak różnic statystycznych w wartości parametrów farmakokinetycznych czynników krzepnięcia: BDDrFVIII i rFVIII oraz BDDrFVIII i pdFVIII.

W analizie nie uwzględniono występowania inhibitora. W ramach analizy bezpieczeństwa w *Analizie klinicznej* odnaleziono badania, w których wykazano, że ryzyko występowania inhibitora było większe w grupie chorych stosujących *ReFacto AF[®]* niż *Advate[®]* jednakże częstość występowania inhibitora nie różniła się statystycznie istotnie w obu grupach. Również ryzyko występowania inhibitora o wysokim mianie (≥ 5 BU) nie różniło się statystycznie istotnie w obu grupach. Na tej podstawie można uznać, że w grupie chorych stosujących *ReFacto AF[®]* obecność inhibitora stwierdzono wcześniej jednak częstość jego występowania nie różniła się w stosunku do chorych stosujących *Advate[®]*. W związku z tym, że ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji [8, 11] a cykl w modelu obejmuje 1 rok uznano, że częstość występowania inhibitora ma większe znaczenie od ryzyka w przypadku analizy ekonomicznej. W związku z tym ten punkt końcowy nie będzie miał wpływu na wynik analizy.

Nie odnaleziono badań klinicznych, w których wykazano by różnice w częstości występowania inhibitora u chorych stosujących BDDrFVIII względem pdFVIII. Częstość występowania inhibitora u chorych leczonych pdFVIII oceniano jedynie w badaniach jednoramiennych, w związku z czym interpretacja poniższych wyników jest ograniczona i może mieć wyłącznie charakter poglądowy. Założono zatem, że wystąpienie inhibitora jest zdarzeniem nieróżniącym ramiona w obu porównaniach uwzględnionych w analizie.

W analizie nie uwzględniono również kosztów czynników krzepnięcia stosowanych przy konieczności założenia centralnego dostępu dożylnego (dawkowanie czynników krzepnięcia

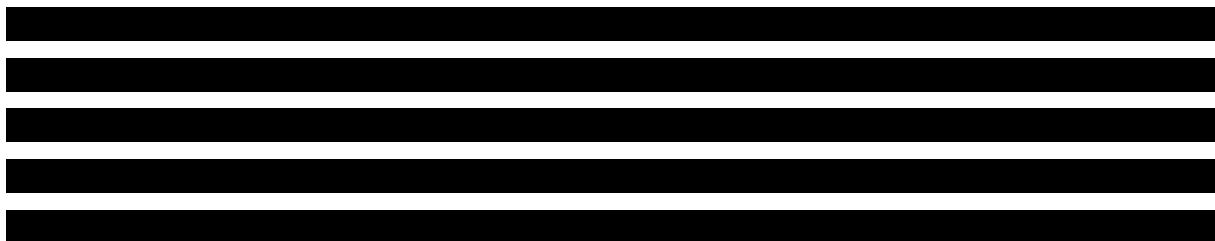
przy zabiegach określono dokładnie w projekcie *Programu lekowego*). Konieczność założenia dostępu nie występuje bowiem w przypadku wszystkich chorych. Jest to indywidualne i uzależnione od możliwości dostępu do żył u danego chorego [67]. Dodatkowo koszty czynników krzepnięcia związanych z założeniem takiego portu są zbliżone w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora.

Wyznaczenie zużycia czynników krzepnięcia VIII wymagało przyjęcia wartości przeciętnej masy ciała dla całego horyzontu czasowego. W tym celu posłużono się danymi z publikacji *Łoś-Rycharska 2006* [37], *Odgen 2004* [53]. W przypadku masy ciała dziecka do 1 roku życia, uwzględniono średnią wartość masy ciała chłopców w pierwszych 4 kwartałach życia na podstawie publikacji *Łoś-Rycharska 2006* (chłopcy karmieni naturalnie). Następnie masę ciała chłopców do 18 roku życia określono na podstawie publikacji *Odgen 2004*, co związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Przeżycie całkowite chorych na hemofilię A modelowano w oparciu o dane z badania *Plug 2006* [55], ponieważ nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. W badaniu tym wykazano, że istotne różnice w śmiertelności dotyczą populacji mieszanej (obejmującej chorych na hemofilię A i B) z postacią ciężką i umiarkowaną, przeżycie części chorych zostało odpowiednio skorygowane (patrz rozdział 8.3). W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym przeżycie chorych jest takie samo jak w populacji generalnej Polski.

W analizie koszt diagnostyki i monitorowania chorych stosujących profilaktykę wyceniono w oparciu o średnią wycenę punktową ryczałtu rocznego na podstawie wyceny: *Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii* o wartości 60 punktów oraz *Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii* o wartości 100 punktów (uwzględniono średnią wycenę punktową). W przypadku chorych leczonych poza *Programem lekowym* uwzględniono wyłącznie koszty wizyt specjalistycznych raz do roku.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe



[Redacted text block]

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.5. W przeglądzie nie odnaleziono żadnej publikacji prezentującej wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

16. Załączniki

16.1. Ceny czynników krzepnięcia refundowanych w ramach Wykazu leków refundowanych

Tabela 44.
Ceny leków zawierających czynnik krzepnięcia VIII uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m.	5909991213695	2041,2	2143,26	2143,26
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 250, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 250 j.m.	5909991213640	510,3	535,82	535,82
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	5909991213688	1020,6	1071,63	1071,63
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol.	5909990573615	1423,44	1494,61	1494,61
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 250 IU FVIII/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiol.	5909990573554	355,86	373,65	373,65
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 500 IU FVIII/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiol.	5909990573561	711,72	747,31	747,31
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 1 000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990825349	2041,2	2143,26	2143,26
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	5909990825301	510,3	535,82	535,82
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	5909990825332	1020,6	1071,63	1071,63

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	5909990224302	807,3	847,67	694,58
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	5909990224333	1614,6	1695,33	1389,16
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990224340	3229,2	3390,66	2778,32
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	5909990224357	4843,8	5085,99	4167,48
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	5909990697441	6458,4	6781,32	5556,64
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	5909990697458	9687,6	10171,98	8334,96
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	5909990020775	734,4	771,12	694,58
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	5909990020782	1468,8	1542,24	1389,16
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990020799	2894,4	3039,12	2778,32
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	5909990635153	5788,8	6078,24	5556,64
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	5909990816361	8683,2	9117,36	8334,96
Octocog alfa	Recombinate 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5909990736997	2898,72	3043,66	2778,32
Octocog alfa	Recombinate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	5909990736973	724,68	760,91	694,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Octocog alfa	Recombinate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml	5909990736980	1449,36	1521,83	1389,16
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	5909991211912	661,5	694,58	694,58
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	5909991211929	1323	1389,15	1389,15
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909991211936	2646	2778,3	2778,3
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	5909991211943	5292	5556,6	5556,6
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	5909991203375	704,7	739,94	694,58
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	5909991203382	1409,4	1479,87	1389,16
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909991203399	2818,8	2959,74	2778,32
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	5909991203405	4228,2	4439,61	4167,48
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	5909991203412	5637,6	5919,48	5556,64
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	5909991203429	8456,4	8879,22	8334,96

16.2. Dane refundacyjne NFZ dotyczące czynników krzepnięcia

Tabela 45.

Liczba zrefundowanych opakowań czynników krzepnięcia VIII od stycznia 2016 roku do lutego 2017 roku

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość	EAN	Liczba zrefundowanych opakowań w 2016 roku	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-luty 2017 roku
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 10 ml	5909991213695	0	0
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 250, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 250 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 2,5 ml	5909991213640	0	0
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 5 ml	5909991213688	0	0
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol.	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	5909990573615	32151	5659
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 250 IU FVIII/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiol.	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	5909990573554	6884	1180

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość	EAN	Liczba zrefundowanych opakowań w 2016 roku	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-luty 2017 roku
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 500 IU FVIII/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiol.	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	5909990573561	14470,1	2500
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 1 000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. (1000 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	5909990825349	0	0
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. (250 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	5909990825301	0	0
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. (500 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	5909990825332	0	0
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990224302	2571	0
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990224333	6482	0
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 5 ml	5909990224340	414	0
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990224357	0	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość	EAN	Liczba zrefundowanych opakowań w 2016 roku	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-luty 2017 roku
	wstrzykiwań, 1500 j.m.				
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990697441	0	0
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990697458	0	0
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ łącznik fiol.	5909990020775	0	0
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ łącznik fiol.	5909990020782	0	0
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol.+ 1.amp-strz.+ 1 łącznik	5909990020799	0	0
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol.+ 1.amp-strz.+ 1 łącznik	5909990635153	0	0
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol.+ 1.amp-strz.+ 1 łącznik	5909990816361	0	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość	EAN	Liczba zrefundowanych opakowań w 2016 roku	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-luty 2017 roku
Octocog alfa	Recombinate 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1 strz. + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736997	0	0
Octocog alfa	Recombinate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1 strz. + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736973	0	0
Octocog alfa	Recombinate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1 strz. + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736980	0	0
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.po 2,5 ml	5909991211912	0	0
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.po 2,5 ml	5909991211929	0	0
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.po 2,5 ml	5909991211936	0	0
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.po 2,5 ml	5909991211943	0	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość	EAN	Liczba zrefundowanych opakowań w 2016 roku	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-luty 2017 roku
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	5909991203375	1235	614
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	5909991203382	3051	1456
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	5909991203399	472	279
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	5909991203405	0	0
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	5909991203412	0	0
Turoctocog alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	5909991203429	0	0

16.3. Zestawienie przetargów z okresu od kwietnia 2016 do kwietnia 2017

numer przetargu	data ogłoszenia	Przedmiot zamówienia	Liczba części	część	Wielkość zamówienia (j.m.)	Liczba ofert	Wybrany czynnik	Cena całkowita	cena za jednostkę
ZZP-58/17	17-03-2017	rekombinowany	2	1	550000	6	oktokog alfa (Advate)	539 000,00	0,9800
				2	500000	4	turoktokog alfa (NovoEight)	740 000,00	1,4800
ZZP-271/16	25-10-2016	osoczopochodny	2	1	23500000	1	Osoczopochodnych czynnik krzepnięcia VIII (octanate)	10 575 000,00	0,4500
				2	23500000	2	Osoczopochodnych czynnik krzepnięcia VIII (octanate)	10 575 000,00	0,4500
ZZP-236/16	13-10-2016	osoczopochodny	1	1	50000000	2	Osoczopochodnych czynnik krzepnięcia VIII (beriate)	21 400 000,00	0,4280

numer przetargu	data ogłoszenia	Przedmiot zamówienia	Liczba części	część	Wielkość zamówienia (j.m.)	Liczba ofert	Wybrany czynnik	Cena całkowita	cena za jednostkę
ZZP-249/16	30-09-2016	rekombinowany	1	1	172000	1	turoktokog alfa (NovoEight)	254 560,00	1,4800
ZZP-235/16	28-09-2016	rekombinowany	2	1	295000	3	turoktokog alfa (NovoEight)	436 600,00	1,4800
				2	305000	3	Efmoroktokog alfa (elocta)	749 873,00	2,4586
ZZP-212/16	27-07-2016	rekombinowany	1	1	300000	2	oktokog alfa (Advate)	441 780,00	1,4726
ZZP-103/16	27-04-2016	Osoczopochodny	2	1	66105950	3	Osoczopochodnych czynnik krzepnięcia VIII (immunate)	31 003 690,00	0,4690
		rekombinowany		2	13995540	3	turoktokog alfa (NovoEight)	20 713 399,20	1,4800

16.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

16.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na hemofilię A¹⁸;
- ⊕ **interwencja:** profilaktyka pierwotna lub wtórna krwawień
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.¹⁹

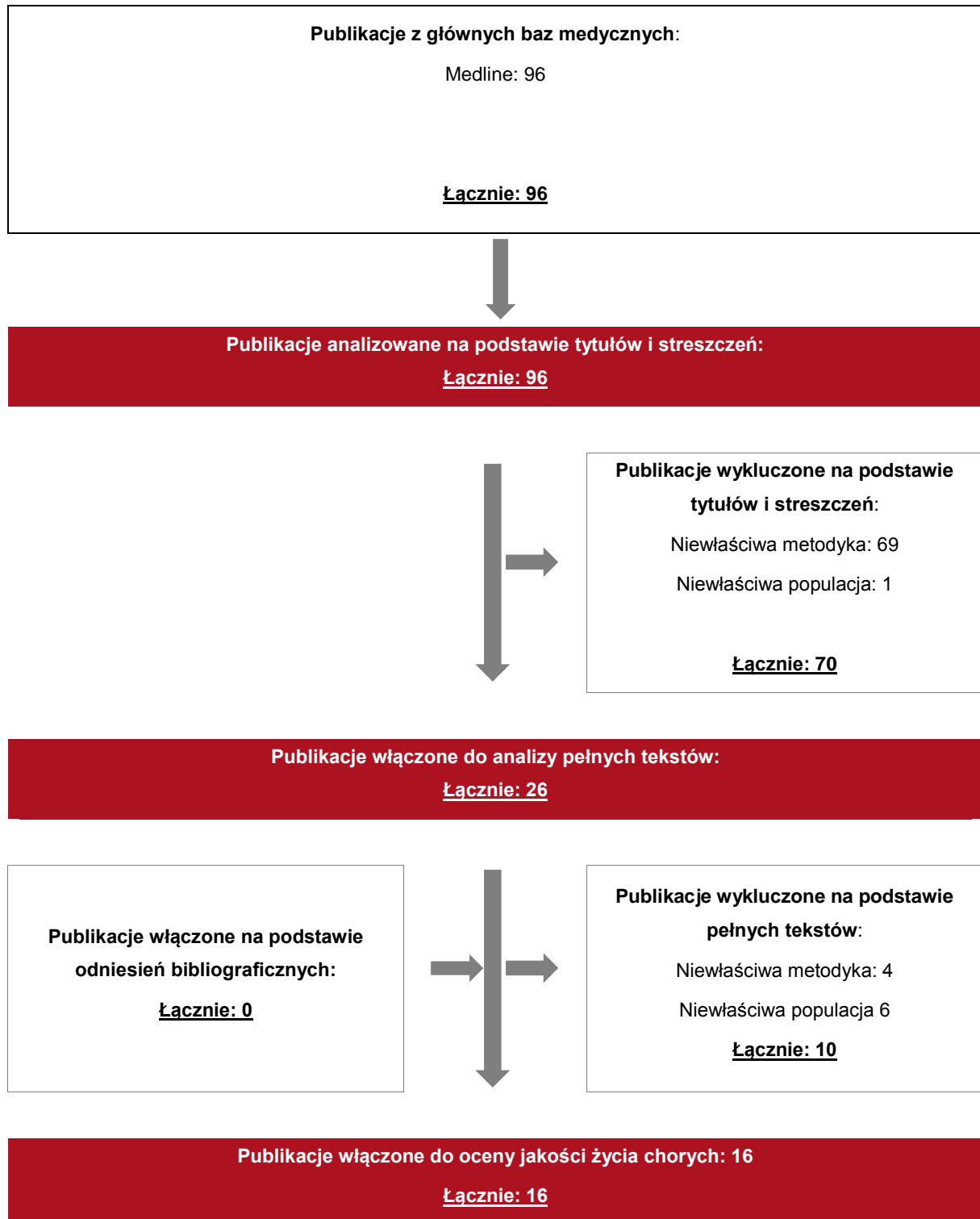
Kryteria wykluczenia badań:

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

¹⁸ W przeglądzie włączano również publikacje, w których oceniano jakość życia chorych na hemofilię A i B. Nie uwzględniano jednak publikacji w których oceniano jakość życia wyłącznie chorych na hemofilię B lub hemofilię powikłaną inhibitorem.

¹⁹ Ze względu na znaczną liczbę badań, w których dokonano pomiaru jakości życia chorych na hemofilię, w analizie włączano tylko badania, w których wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Kwestionariusz EQ-5D jest skalą oceny jakości preferowaną przez NICE [49].

Rysunek 8.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 93 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 26 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji do oceny jakości życia chorych. Publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu były: *Miners 1999* [41], *Miners 2002* [40], *Naraine 2002* [42], *Szende 2003* [68], *Wasserman 2005* [75], *Lippert 2005* [35], *Risebrough 2008* [63], *Colombo 2011* [13], *Noone 2013* [50], *Farrugia 2013* [24], *Uijl 2013* [70], *Uijl 2014* [69], *Kleijn 2014* [32], *Grosse 2015* [29] oraz *Mackensen 2016* [38], *Osooli 2017* [54].

16.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 16 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Miners 1999* [41], *Miners 2002* [40], *Naraine 2002* [42], *Szende 2003* [68], *Wasserman 2005* [75], *Lippert 2005* [35], *Risebrough 2008* [63], *Colombo 2011* [13], *Noone 2013* [50], *Farrugia 2013* [24], *Uijl 2013* [70], *Uijl 2014* [69], *Kleijn 2014* [32], *Grosse 2015* [29] oraz *Mackensen 2016* [38], *Osooli 2017* [54].

Publikacja *Miners 1999* opisuje badanie, w którym uczestniczyło 249 chorych, w tym 91 z ciężką postacią hemofilii oraz 158 z umiarkowaną lub lekką postacią hemofilii. Kwestionariusz służący do oceny jakości życia wypełniło 67 badanych z ciężką hemofilią oraz 101 z umiarkowaną lub lekką hemofilią. W badaniu brali udział chorzy zarówno na hemofilię typu A jak i hemofilię typu B, jednak chorzy na hemofilię typu A stanowili większość (83% chorych z hemofilią ciężką oraz 75% chorych z hemofilią umiarkowaną i lekką, którzy wypełnili kwestionariusz). Średni wiek chorych z ciężką postacią hemofilii wynosił 37,6 lat (odchylenie standardowe 14,6 lat), zaś chorych z umiarkowaną i lekką postacią hemofilii 46,1 lat z odchyleniem standardowym 17,6 lat. Pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Mediana jakości życia dla chorych na ciężką postać hemofilii wyniosła 0,66 (0,48; 1,0), zaś dla chorych na umiarkowaną lub lekką postać hemofilii 0,85 (0,17; 1,0). Publikacja zawiera również jakość życia dla populacji generalnej oszacowaną na

podstawie 1466 kwestionariuszy wypełnionych przez mieszkańców Wielkiej Brytanii. Mediana jakości życia w populacji generalnej wyniosła 1,0 (0,23; 1,0).

W publikacji *Miners 2002* populacja chorych jest tożsama z populacją z publikacji *Miners 1999*. Użyteczność przedstawiono w dwóch stanach uwzględnionych w analizie podstawowej: leczenie na żądanie oraz profilaktyka pierwotna. Dodatkowo zaprezentowano użyteczność osób z populacji generalnej. Użyteczność w publikacji przedstawiono za pomocą funkcji z jednym parametrem (wiek chorego).

Publikacja *Colombo 2011* jest analizą ekonomiczną, która bazuje na użytecznościach zaczerpniętych z publikacji *Miners 2002*.

Publikacja *Szende 2003* opisuje użyteczności oszacowane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D z dwóch badań. Pierwsze z nich to badanie *Tripoli 2001* obejmujące 67 chorych, w którym oszacowane zostały średnie użyteczności z podziałem na przedziały wiekowe. Wśród wszystkich chorych, 44 było chorych na hemofilię typu A. Ciężką postać hemofilii miało 32 badanych, umiarkowaną 15 badanych, zaś lekką 9 badanych. 51 badanych (91%) charakteryzowało się zainfekowaniem wirusem HCV, zaś 12 (21%) wirusem HIV. Użyteczności wyniosły 0,81 (odchylenie standardowe 0,16), 0,7 (sd=0,23) oraz 0,49 (sd=0,3) odpowiednio dla chorych z przedziałów wiekowych 15-30 lat, 31-45 lat oraz powyżej 45 lat. Drugim opisanym badaniem było badanie pochodzące z publikacji *Miners 1999*.

Publikacja *Ujil 2013* opisuje badanie obejmujące 80 chorych na ciężką hemofilię oraz 40 chorych na umiarkowaną hemofilię. Na hemofilię typu A chorowało 105 badanych (88% ogółu). Mediana wieku chorych to 24 lata (zakres wiekowy od 12 do 37 lat u pacjentów z ciężką hemofilią oraz od 13 do 38 lat u pacjentów z umiarkowaną hemofilią). Większość pacjentów rozpoznano przed ukończeniem 1 roku życia (mediana 0,6 lat). Użyteczność chorych na ciężką postać hemofilii oszacowano na 0,8 (0,72; 1), zaś chorych na postać umiarkowaną na 0,92 (0,72; 1).

W publikacji *Ujil 2014* wzięło udział 75 chorych, z czego 56 wypełniło kwestionariusze EQ-5D oraz SF-36. Wśród wszystkich chorych, 67 chorowało na hemofilię typu A, co stanowiło 89% wszystkich badanych. Mediana wieku chorych wyniosła 14,8 lat (zakres od 3,1 do 35,5 lat). Mediana użyteczności wyniosła w tym badaniu 0,83 (0,7; 1,0). Podane zostały również użyteczności z podziałem na wiek w momencie wystąpienia pierwszego krwawienia. W grupie chorych, u których pierwsze krwawienie pojawiło się w wieku poniżej 5 lat i poziom aktywności czynnika krzepnięcia jest niższy niż 2 IU/dL użyteczność wynosi 0,81 (0,69;

0,92). W przypadku chorych, u których pierwsze krwawienie wystąpiło po ukończeniu 5. roku życia, użyteczność wyniosła 0,86 (0,81; 1,0).

W publikacji *Noone 2013* przedstawiono wyniki badania oceniającego jakość życia chorych na ciężką postać hemofilii typu A, B lub choroby Willebranda w sześciu krajach: Francji, Holandii, Irlandii, Kanadzie, Polsce i Wielkiej Brytanii. Pomiar jakości życia wykonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W badaniu uwzględniono ankiety od 116 chorych z ciężką hemofilią. Przeciętny wiek ankietowanych wynosił 27 lat i 91,3% z nich miało chorobę na hemofilię A. Wyniki badania zaprezentowano z uwzględnieniem podziału na sposób przyjmowania czynników krzepnięcia: tylko na żądanie, profilaktyka przez mniej niż połowę życia, profilaktyka przez ponad połowę życia, profilaktyka przez całe życie oraz w podgrupie chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem (stosujących terapię indukcji tolerancji immunologicznej). Wyniki jednoznacznie wskazują, że chorzy stosujący profilaktykę, mają wyższą jakość życia od chorych stosujących leczenie na żądanie.

Publikacja *Lippert 2005* jest analizą ekonomiczną w której badano opłacalność kosztową profilaktyki z leczeniem na żądanie stosowanych u chorych z hemofilią typu A lub B. W publikacji przedstawiono wyniki badania jakości życia przeprowadzonego za pomocą kwestionariusza Short Form-6D. W związku z powyższymi wynikami tych nie brano pod uwagę. Ponadto w publikacji przedstawiono także wyniki z innych źródeł, tj. badania *Trippoli 2001*.

Publikacja *Farrugia 2013* jest analizą ekonomiczną, w której badano opłacalność kosztową profilaktyki z leczeniem na żądanie stosowanych u chorych z ciężką hemofilią typu A. Dane do modelu zaczerpnięto z opisanych powyżej publikacji: *Noone 2013* oraz *Lippert 2005*.

Publikacja *Kleijn 2014* zawiera wyniki badania jakości życia przeprowadzonego na próbie obejmującej 22 holenderskich pacjentów chorych na hemofilię, którzy przeszli zabiegi chirurgiczne stawów np. wymianę stawu kolanowego, biodrowego, artrodezę stawu skokowego. Przeciętny wiek pacjentów wynosił 62,2 lata. Mediana czasu pomiędzy zabiegiem chirurgicznym a oceną jakości życia wyniosła 12 lat. Przeciętna jakość życia chorych mierzona za pomocą EQ-5D wyniosła 0,73 ($\pm 0,18$) podczas gdy norma dla mężczyzn w wieku 50-59 lat w Holandii wynosi 0,84 ($\pm 0,17$).

Publikacja *Osooli 2017* przedstawia wyniki badania jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Badano 173 mieszkańców pochodzących z Niemiec, Norwegii oraz Szwecji

cierpiących na ciężką hemofilię typu A. Z badań wynika, iż chorzy stosujący profilaktykę mają wyższą jakość życia, niż ci leczeni epizodycznie.

Jakość życia wyznaczona metodami pośrednimi

W publikacji *Naraine 2002* przedstawiono wyniki analizy preferencji przeprowadzonej za pomocą metody loterii (ang. *standard gamble* – SG). W badaniu wzięło udział 30 zdrowych dorosłych, 30 rodziców dzieci chorych na hemofilię oraz 28 dorosłych chorych na hemofilię. W podgrupach rodziców oraz chorych na hemofilię

Ocenię poddano siedem stanów:

- ⊕ Leczenie na żądanie
- ⊕ Krwawienie do stawu docelowego
- ⊕ Profilaktyka (niskie dawki)
- ⊕ Profilaktyka (umiarkowane dawki)
- ⊕ Profilaktyka (wysokie dawki)
- ⊕ Profilaktyka (wysokie dawki), konieczne założenie portu dożylnego
- ⊕ Profilaktyka (wysokie dawki), konieczne założenie portu dożylnego, infekcja

W analizie najwyższą użyteczność przypisano do profilaktyki (przy czym jedynie dorośli chorzy na hemofilię wyrazili różne preferencje w zależności od dawkowania czynników krzepnięcia), natomiast najniższą użyteczność przypisano krwawieniom do stawów docelowych.

Użyteczności z publikacji *Naraine 2002* zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej *Riserbough 2008* również odnalezionej w ramach przeglądu do jakości życia.

W publikacji *Wasserman 2005* przedstawiono wyniki analizy preferencji przeprowadzonej za pomocą metody SG. Analizę przeprowadzono w populacji chorych na hemofilię typu A lub B. W badaniu uwzględniono zarówno chorych dorosłych jak i dzieci, przy czym u ponad połowy chorych odnotowano ciężką postać hemofilii. Przeciętny wiek wśród dzieci wynosił 10 lat, natomiast wśród dorosłych 35 lat. Obie podgrupy liczyły 64 chorych. Ocenię preferencji poddano następujące stany:

- ⊕ Łagodna hemofilia
- ⊕ Umiarkowana hemofilia
- ⊕ Ciężka hemofilia – leczenie na żądanie
- ⊕ Ciężka hemofilia – profilaktyka
- ⊕ Ciężka hemofilia powikłana inhibitorem

- ⊕ Ciężka hemofilia – leczenie na żądanie, poważna choroba stawów, zakażenie wirusem HCV
- ⊕ Ciężka hemofilia – leczenie na żądanie, poważna choroba stawów, zakażenie wirusem HIV
- ⊕ Ciężka hemofilia – leczenie na żądanie, poważna choroba stawów, zakażenie HIV
- ⊕ Ciężka hemofilia – leczenie na żądanie, poważna choroba stawów, choroba wątroby zakażenie HIV
- ⊕ Ciężka hemofilia – leczenie na żądanie, poważna choroba stawów, przewlekła niewydolność wątroby, zakażenie HIV

Ponadto w publikacji przedstawiono także wyniki badania za pomocą metody VAS (ang. *visual analogue scale*). Wyniki te nie są brane pod uwagę w niniejszej analizie.

Preferencje oszacowane za pomocą metody SG wskazują, że jakość życia chorych obniża się w ciężkiej hemofilii w stosunku do hemofilii umiarkowanej i łagodnej. Należy zwrócić na uwagę, że w ciężkiej hemofilii dorośli ocenili jakość życia na profilaktyce niżej niż w leczeniu na żądanie, natomiast w podgrupie dzieci to profilaktyka charakteryzowała się wyższym wynikiem. Ten nietypowy wynik w grupie dorosłych wydaje się być niewiarygodny, w świetle przedstawionych wyników w skali VAS. W przypadku oceny jakości życia w grupie dorosłych, jak i dzieci za pomocą skali VAS, profilaktyka miała wyższy wynik. Autorzy publikacji nie odnieśli się do tej rozbieżności. Jedną z przyczyn, może być jednak wyższa skłonność do ryzyka dorosłych niż dzieci. Autorzy sugerują, że w związku z dłuższą ekspozycją na hemofilię i jej powikłania dorośli mogą być skłonni podejmować większe ryzyko w celu uniknięcia niektórych stanów zdrowia.

Publikacja *Mackensen 2016* jest badaniem jakości życia, którego celem było porównanie specyficznego instrumentu Haem-A-Qol i ogólnego EQ-5D. W badaniu wzięło udział 133 chorych, którzy ocenieni zostali za pomocą obu metod. Chorzy byli oceniani w trzech grupach: profilaktyka zindywidualizowana, dawkowanie co tydzień oraz leczenie na żądanie. Przeciętny wiek pacjentów wynosił 36 lat (mediana 32 lata).

Jakość życia z przeglądów systematycznych

Publikacja *Grosse 2015* jest przeglądem systematycznym. Przedstawiono w nim wyniki różnych badań oceniających jakość życia dla chorych na hemofilię. Badania w tym przeglądzie zawierały zarówno wyniki dla chorych stosujących profilaktykę oraz leczenie na żądanie, jak również chorych w różnych grupach wiekowych oraz chorych z inhibitorem jak i bez inhibitora. Po odrzuceniu badań niezgodnych z kryteriami włączenia do niniejszego przeglądu (np. badań dla chorych z inhibitorem, badań nie zawierających wyników dla

chorych stosujących profilaktykę), stwierdzono, że pozostały jedynie publikacje będące duplikatami badań przedstawionych powyżej. W związku z tym z publikacja Grosse 2015 nie zawierała dodatkowych wyników badań.

Tabela 47.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Miners 1999</i>	EQ-5D	Ciężka hemofilia	0,66	(0,48; 1,0)	67
		Umiarkowana lub lekka hemofilia	0,85	(0,17; 1,0)	101
		Populacja generalna	1,00	(0,23; 1,0)	1466
<i>Miners 2002</i>	EQ-5D	Leczenie na żądanie	$0,84 + (-0,006 * \text{wiek})$	$(0,74-0,94) + (-0,008-(-0,004)) * \text{wiek}$	b.d.
		Profilaktyka pierwotna	$1,05 + (-0,006 * \text{wiek})$	$(0,94-1,16) + (-0,008-(-0,004)) * \text{wiek}$	
		Populacja generalna	$1,03 + (-0,003 * \text{wiek})$	$(1,0-1,06) + (-0,003 * \text{wiek})$	
<i>Noone 2013</i>	EQ-5D	Profilaktyka, całe życie	0,866	b.d.	116
		Profilaktyka, >50% życia	0,812	b.d.	
		Profilaktyka <50% życia	0,755	b.d.	
		Leczenie na żądanie, całe życie	0,619	b.d.	
<i>Szende 2003</i>	EQ-5D	15-30 lat	0,81	(0,65; 0,97)	56
		31-45 lat	0,7	(0,47; 0,93)	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		Powyżej 45 lat	0,49	(0,19; 0,79)	
Ujil 2013	EQ-5D	Ciężka hemofilia	0,8	(0,72; 1,0)	80
		Umiarkowana hemofilia	0,92	(0,72; 1,0)	40
Ujil 2014	EQ-5D	Pierwsze krwawienie do 5. roku życia i aktywność czynnika krzepnięcia do 2 IU/dL	0,81	(0,69; 0,92)	15
		Pierwsze krwawienie powyżej 5. roku życia	0,86	(0,81; 1,0)	60
Kleijn 2014	EQ-5D	Hemofilia po przebyciu operacji wymiany lub artrodezy stawów	0,73	±0,18	22
Mackensen 2016	EQ-5D	Zindywidualizowana profilaktyka	0,8	±0,2	96
		Dawkowanie co tydzień	0,8	±0,1	20
		Leczenie na żądanie	0,8	±0,2	17
Osooli 2017	EQ-5D	Rozpoczęta profilaktyka, wiek ≤ 3	1,0	(0,796; 1,0)	60
		Rozpoczęta profilaktyka, wiek < 3	0,727	(0,691; 1,0)	101
		Leczenie epizodyczne (na żądanie)	0,718	(0,587; 0,823)	12

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

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

16.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na hemofilię A²⁰;
- ⊕ **interwencja:** rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z pozbawieniem domeny B (BDDrFVIII), stosowany jako profilaktyka pierwotna lub wtórna, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w projekcie *Programu lekowego*;
- ⊕ **komparatory:**
 - ⊕ osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII (pdFVIII) w profilaktyce wtórnej w populacji chorych na hemofilię;
 - ⊕ rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (rFVIII) w profilaktyce pierwotnej w populacji chorych na hemofilię;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

²⁰ W przeglądzie włączano również publikacje, w których oceniano jakość życia chorych na hemofilię A i B. Nie uwzględniano jednak publikacji w których oceniano jakość życia wyłącznie chorych na hemofilię B.

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

16.5.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 48.

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

■	■	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 30.05.2017

Tabela 49.

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

■	■	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 30.05.2017

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z

problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 50.

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

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 30.05.2017

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

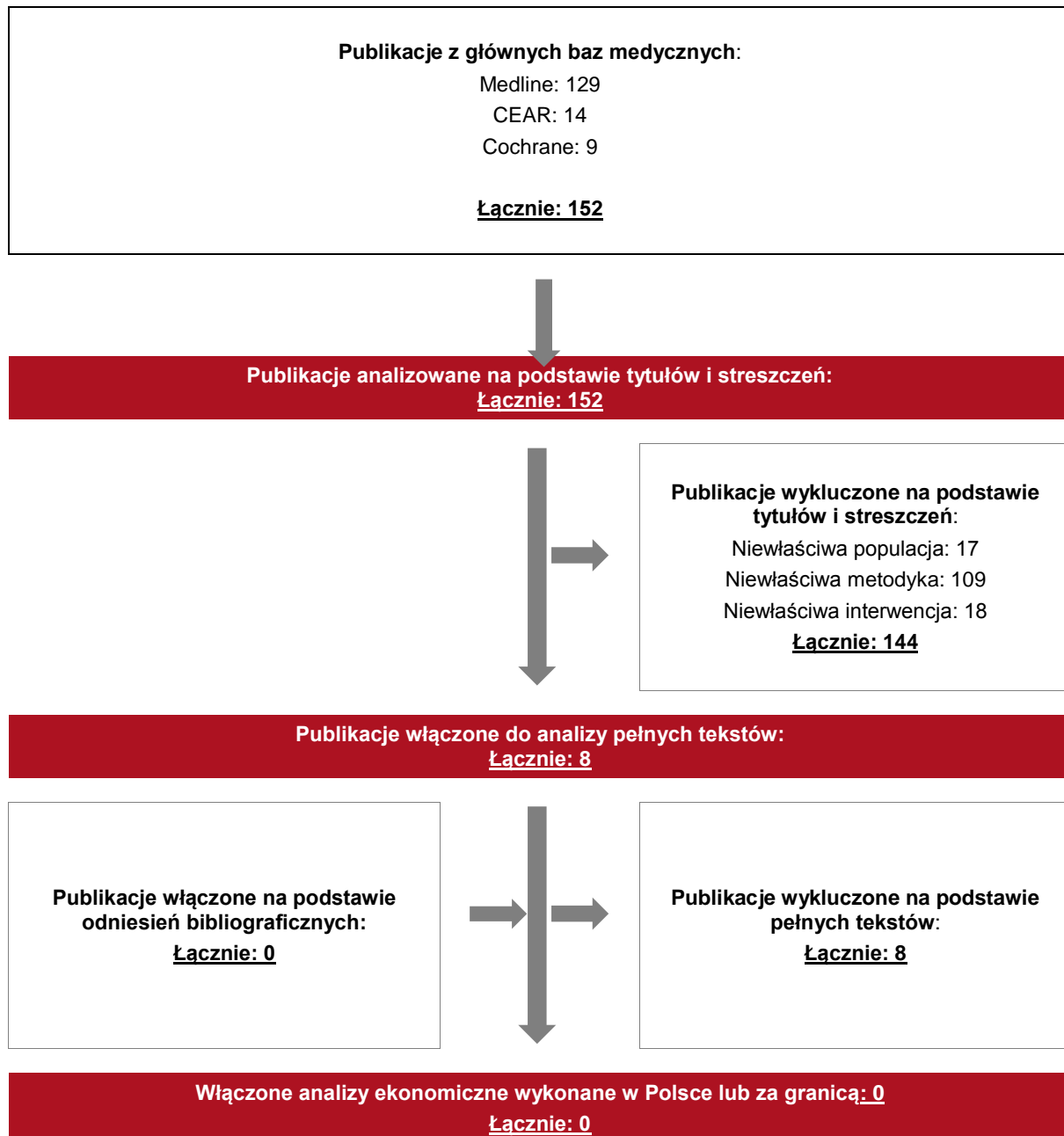
16.5.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.5.1.

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

Rysunek 9.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [58]

16.5.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 150 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 127 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 14 publikacji.
- ⊕ W bazie Cochrane odnaleziono 9 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji prezentującej wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 51.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.5.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz	TAK, rozdział 10.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<p>porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	<p>dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią</p>	<p>NIE, w przypadku braku różnic przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej</p>
5.2.	<p>dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)</p>	n/d
6.	<p>Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności</p>	NIE, analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów
7.	<p>Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)</p>	TAK, rozdział 10
7.1.	<p>Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero</p>	Nie, analizę wykonywano techniką minimalizacji kosztów
8.	<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i>, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	TAK,
8.1.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów</p>	TAK, rozdział 10

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 10
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 12.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.4 i 8.9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności,	TAK, rozdział 11., rozdział 12.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK, wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy publicznej
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

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

17. Spis tabel

Tabela 1. Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach	38
Tabela 2. Ceny opakowań leku ReFacto AF[®]	39
Tabela 3. Koszt czynników krzepnięcia VIII w przeliczeniu na j.m.	41
Tabela 4. Dawkowanie czynników krzepnięcia VIII w profilaktyce krwawień	44
Tabela 5. Koszt leków (stosowanych w profilaktyce) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie	44
Tabela 6. Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN)	45
Tabela 7. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN)	46
Tabela 8. Dane wykorzystane do korekty przeżycia chorych na hemofilię	50
Tabela 9. Przeciętna masa ciała	51
Tabela 10. Liczba chorych stosujących czynniki rekombinowane w profilaktyce pierwotnej w latach 2010-2016	53
Tabela 11. Struktura chorych stosujących czynniki rekombinowane w latach 2010-2017	54
Tabela 12. Liczba chorych stosujących czynniki osoczopochodne w latach 2009-2017	55
Tabela 13. Struktura wieku chorych stosujących czynniki osoczopochodne w ramach profilaktyki pierwotnej w latach 2009-2017	56
Tabela 14. Struktura wieku chorych w Programie lekowym latach 2009-2016	56
Tabela 15. Stosunek chorych stosujących profilaktykę pierwotną do profilaktyki wtórnej w zależności od wieku	57
Tabela 16. Przeciętne nieskorygowane zapotrzebowanie na czynniki krzepnięcia	58
Tabela 17. Roczne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia na kilogram masy ciała (j.m./kg m.c.)	58

Tabela 18. Roczne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia w pełnej populacji	59
Tabela 19. Roczne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia w populacji 0-18 lat	60
Tabela 20. Roczne zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia w populacji 18-26 lat	60
Tabela 21. Parametry funkcji użytej do modelowania jakości życia	61
Tabela 22. Jakość życia wykorzystana w analizie wrażliwości	62
Tabela 23. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	64
Tabela 24. Raport z walidacji modelu ekonomicznego	67
Tabela 25. Efekty zdrowotne w populacji 0-18 lat	69
Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej w populacji 0-18 lat	70
.....	70
.....	70
.....	71
.....	71
Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji 0-18 lat	72
Tabela 32.	72
Tabela 33.	73
Tabela 34. Parametry użyte w analizie wrażliwości w modelu CMA wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	76
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w wersji bez uwzględnienia RSS	79
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w wersji z uwzględnieniem RSS	82

		85
Tabela 38.		87
		90
Tabela 40.		93
Tabela 41.		98
Tabela 42.	Wyniki analizy progowej w populacji 0-18 lat	101
Tabela 43.	Wyniki analizy progowej w populacji 18-26 lat	105
Tabela 44.	Ceny leków zawierających czynnik krzepnięcia VIII uwzględnione w analizie (PLN)	115
Tabela 45.	Liczba zrefundowanych opakowań czynników krzepnięcia VIII od stycznia 2016 roku do lutego 2017 roku	118
Tabela 46.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	126
Tabela 47.	Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	133
Tabela 48.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	136
Tabela 49.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	136

Tabela 50. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych137

Tabela 51. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....139

Tabela 52. Tablice trwanie życia w populacji generalnej (dane GUS).....143

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura *Programu lekowego*.....25

Rysunek 2. Struktura *Programu narodowego*.....27

Rysunek 3. Schemat modelu ekonomicznego48

Rysunek 4. Struktura ludności względem wieku48

Rysunek 5. Rozkład wieku w populacji 0-18 lat49

Rysunek 6. Rozkład wieku w populacji 18-26 lat49

Rysunek 7. Krzywa przeżycia nowo narodzonych chorych na ciężką hemofilię51

Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych127

Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą138

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku BeneFIX (nonacog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)” – Analiza weryfikacyjna, AOTM-OT-4351-27/2014
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku NovoEight (turoctocog Alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” – Analiza weryfikacyjna, AOTM-OT-4351-16/2015
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” – Analiza weryfikacyjna, AOTM-OT-4351-6/2012
 4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Nuwiq (simoktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)” – Analiza weryfikacyjna, AOTM-OT-4351-26/2015
 5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych, wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016.
 6. Binowski G., Dzik M., Zabielska A. i in., *ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w profilaktyce krwawień u dzieci i dorosłych do ukończenia 26 r.ż. chorych na hemofilię typu A do ukończenia 26 roku życia – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
 7. Blatny J., Komrska V., Blazek B., i in., *Use of rFVIII in PUPs is not associated with increased inhibitor incidence – Czech experience*, Czech National Haemophilia Programme 2014, <http://cnhp.registry.cz/res/file/vysledky/poster-EAHAD-2014.pdf> (data dostępu: 18.05.2016)
 8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Advate[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunate[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
-

-
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoEight[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego ReFacto AF[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 12. Collins P. W., Palmer B. P., Chalmers E. A. i in., *Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011*, Blood 2014;124 (23): 3389-3397
 13. Colombo G.L., Matteo S., Mancuso M.E. I in., *Cost–utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A*, Clinicoecon Outcomes Res. 2011; 3: 55–61.
 14. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
<http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> (data dostępu: 15.09.2016 r.)
 15. Courter S. G., Bedrosian C. C., *Clinical Evaluation of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII in Previously Untreated Patients*, Seminars in Hematology 2001, 38 (2): 52-59
 16. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 17. Dane refundacyjne NFZ za rok 2015 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> (data dostępu: 15.09.2016)
 18. Dane refundacyjne NFZ za rok 2016 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html> (data dostępu: 25.04.2017)
 19. Dane refundacyjne NFZ za styczeń 2017 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6988.html> (data dostępu: 25.04.2017)
 20. Dane refundacyjne NFZ za luty 2017 <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6998.html> (data dostępu: 06.06.2017)
 21. Di Paola J., Smith M. P., Klamroth R. i in., *ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A*, Haemophilia 2007, 13: 124-130
 22. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2014/24/UE z dnia 26 lutego 2014 r. w sprawie zamówień publicznych, uchylająca dyrektywę 2004/18/WE https://www.uzp.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0032/27959/Dyrektywa20klasyczna_26.02.2014.pdf
-

-
23. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products*, 21 May 2015, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf (data dostępu: 09.05.2017 r.)
 24. Farrugia A., Cassar J., Kimber M.C. i in., *Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment*, *Haemophilia* 2013, Jul; 19(4)
 25. Główny Urząd Statystyczny, Baza demograficzna, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/StartIntro.aspx> (data dostępu: 31.08.2016)
 26. Główny Urząd Statystyczny, Piramida ludności, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/> (data dostępu: 31.08.2016)
 27. Gouider E., Rauchensteiner S., Andreeva T. i in., *Real-life evidence in evaluating effectiveness of treatment in Haemophilia A with a recombinant FVIII concentrate: A non-interventional study in emerging countries*, *Haemophilia* 2015, 21: 167-175
 28. Gouw S. C., van der Born J. G., Ljung R. i in., *Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A*, *New England Journal of Medicine* 2013, 368: 231-239
 29. Grosse S., Chaugule S., Hay J., *Estimates of utility weights in hemophilia: implications for cost-utility analysis of clotting factor prophylaxis.*, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2015, 15(2), 267-283
 30. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (dostęp online: 17.05.2016)
 31. Kessler C. M., Gill J. C., White II G. C. i in., *B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study*, *Haemophilia* 2005, 11: 84-91
 32. Kleijn P., Suiter D., Vogely H., i in., *Long-term outcome of multiple joint procedures in haemophilia*, *Haemophilia* 2014, 20(2):276-81
 33. ██████████ i in., *ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w profilaktyce krwawień u dzieci i dorosłych do ukończenia 26 r.ż. chorych na hemofilię typu A – analiza problemu decyzyjnego*
 34. ██████████ i in., *ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w profilaktyce krwawień u dzieci i dorosłych do ukończenia 26 r.ż. chorych na hemofilię typu A – analiza kliniczna*
-

-
35. Lippert B., Berger K., Berntorp E. i in., *Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment*, Blood Coagulation & Fibrinolysis 2005, 16(7), pp. 477-485
36. [REDACTED]
37. Łoś-Rycharska E., Adamska I., Swincow G., i in., *Średnia masa ciała dzieci w wieku do 18 miesięcy życia karmionych naturalnie i mlekiem modyfikowanym*, Wiadomości lekarskie 2006, LIX, 5-6
38. Mackensen S., Eldar-Lissai A., Auguste P., i in., *Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials.*, Haemophilia. 2016 Dec 27. doi: 10.1111/hae.13140. [Epub ahead of print]
39. Martinowitz U., Bjerre J., Brand B. i in., *Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE) – an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A*, Haemophilia November 2011, 17 (6): 854-859
40. Miners A., Sabin C., Tolley K. i in., *Cost-utility of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia*, Pharmacoeconomics 2002, 20(11), pp. 759-774
41. Miners A., Sabin C., Tollez K. i in., *Assessing health related quality of life in individuals with haemophilia*, Haemophilia 1999, 5, 378-385
42. Naraine V.S. i in., *Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique*, Haemophilia. 2002 Mar; 8(2):112-20.
43. Narodowe Centrum Krwi, *Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych* <http://www.nck.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Wyniki-raportu-Jednostki-Koordynuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf> (dostęp online 17.05.2016)
44. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Endoprotezoplastyka stawowa w 2012 r.*
45. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2014 roku*, <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html> (dostęp online 5.07.2016)
-

46. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Wydatki Narodowego funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009*,
47. *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*
48. *Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011*
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
50. Noone D., O'Mahony B., Van Dijk J. i in., *A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries*, *Haemophilia* 2013, 19(1), pp. 44-50
51. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
52. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html> (data dostępu: 20.05.2016r.)
53. Ogden C.L., Fryar C.D., Carroll M.D., i in., *Mean body weight, height, and body mass index*, *United States 1960-2002*, 2004 Oct 27; (347): 1-17
54. Osooli M., Steen Carlsson K., Baghaei F., *The association between health utility and joint status among people with severe haemophilia A: findings from the KAPPA register*, *The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 2017, 1-8
55. Plug I., Van der Bom J., Peters M. i in., *Mortality and causes of death in patients with hemophilia 1992-2001: a prospective cohort study*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4(3), pp. 510-516
56. Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię, *Biuletyn Informacyjny*, 1(35), 2010 <http://idn.org.pl/hemofilia/biuletyn35.pdf> (data dostępu: 5.04.2016)

-
57. Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię, *Biuletyn Informacyjny*, 1(41), 2011
<http://idn.org.pl/hemofilia/biuletyn41.pdf> (data dostępu: 5.04.2016)
 58. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 16.05.2017)
 59. Projekt Programu lekowego Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-D 66, D 67)
 60. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.
<http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujace/zapobieganie-krwawieniom-u-dzieci-z-hemofilia-a-i-b-protokoły,7.html> (dostęp online 16.05.2017)
 61. *Raport waga i nadwaga Polaków*
http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
 62. Recht M., Nemes L., Matysiak M. i in., *Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII*, *Haemophilia* 2009, 15: 869-880
 63. Risebrough N, Oh P., Blanchette V. i in., *Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A*, *Haemophilia*. 2008 Jul;14(4)
 64. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 stycznia 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych, Dz.U. 2010 nr 5 poz. 29,
<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20100050029+2010%2401%2415&min=1>
 65. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 12.01.2014 r.)
-

-
66. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r.w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2013/1565/1> (dostęp online: 05.07.2016)
 67. Strona internetowa *Hemofilia.org* <http://idn.org.pl/hemofilia/j.htm> (dostęp online 16.05.2017)
 68. Szende A., Schramm W., Flood E. i in., *Health-related quality of life assessment in adult haemophilia patients: a systematic review and evaluation of instruments*, Haemophilia. 2003 Nov;9(6):678-87
 69. Uijl I., Biesma D., Grobbee D. i in., Outcome in moderate haemophilia, Blood Transfus. 2014 Jan; 12 Suppl 1: s.330-6
 70. Uijl I., Biesma D., Grobbee D. i in., *Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal?*, Blood Transfus. 2013 Jul; 11(3): 364–369.
 71. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 72. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 73. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 74. Walsh C., Valentino L., *Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices*, Haemophilia 2009, 15(5), 1014-1021
 75. Wasserman J., Aday L.A., Begley C.E. i in., *Measuring health state preferences for hemophilia: development of a disease-specific utility instrument*, Haemophilia. 2005 Jan;11(1):49-57
 76. World Federation of Hemophilia, *Wytyczne leczenia hemofilii*, wydanie Polskie: Polskie Stowarzyszenie Chorych Na Hemofilię, <http://idn.org.pl/hemofilia/Wytyczne-leczenia-hemofilii.pdf> (data dostępu 02.09.2016)
 77. Zakład Zamówień Publicznych Przy Ministrze Zdrowia, Ogłoszenie o przetargu numer ZZP-155/15 z dnia 03-10-2015 http://www.zzpprzyz.mz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1194&pg=ogl_o_wyniku_post (data dostępu 13.09.2016)
-

-
78. Zakład Zamówień Publicznych Przy Ministrze Zdrowia, Ogłoszenie o przetargu numer **ZZP-96/16** z dnia 30-03-2016 http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1302&pg=ogl_o_wyniku_post (data dostępu 13.09.2016)
 79. Zakład Zamówień Publicznych Przy Ministrze Zdrowia, Ogłoszenie o przetargu numer **ZZP-103/16** z dnia 27-04-2016 <http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1362> (data dostępu 13.09.2016)
 80. Zarządzenie nr 14/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 81. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
-