



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1.

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Pfizer Polska Sp. z o. o

Warszawa, 23 października 2017

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

23 października 2017 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4351.39.20167.AKP.4. Pierwotnie analiza została zakończona 22 czerwca 2017 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Wnioski końcowe.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy.
[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	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	12
2. Analiza wpływu na budżet	12
2.1. Metodyka analizy	12
2.1.1. Grupy wiekowe	13
2.2. Horyzont czasowy.....	14
2.3. Perspektywa	15
2.4. Scenariusze porównywane	15
2.5. Populacja.....	17
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	17
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	18
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	22
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	23
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	26
2.6. Analiza kosztów	27
2.6.1. Refacto AF [®] (moroktokog alfa)	27
2.6.2. Koszty czynników krzepnięcia	29
2.6.3. Koszty diagnostyki i monitorowania	32
2.6.4. Zużycie technologii medycznych w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet	33
2.6.5. Podsumowanie kosztów	44
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	45

3. Wyniki analizy.....	47
3.1. Aktualne wydatki budżetowe	47
3.2. Prognozowane wydatki budżetowe	48
3.2.1. Populacja 0-18 lat.....	49
3.2.2. Populacja 18-26 lat.....	54
3.2.3. Pełna populacja.....	56
4. Analiza wrażliwości	62
4.1. Populacja 0-18 lat	65
4.2. Populacja 18-26 lat	76
4.3. Pełna populacja	81
5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	86
6. Aspekty etyczne i społeczne	86
7. Założenia i ograniczenia	88
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	89
9. Załączniki	91
9.1. Dane refundacyjne NFZ	91
9.2. Założenia dotyczące kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.....	96
9.3. Prognozowana liczba opakowań leku ReFacto AF [®] dostarczona na rynek w kolejnych latach refundacji.....	97
9.4. Opis Programu lekowego.....	99
9.5. Projekt wnioskowanego <i>Programu lekowego</i>	102
9.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	108
10. Spis tabel	110
11. Spis rysunków	112
12. Bibliografia.....	114

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
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
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
j.m.	jednostka międzynarodowa
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPLH	Narodowy Program Leczenia Hemofilii
pdFVIII	osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII
rFVIII	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej, obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od marca 2018 roku do lutego 2021 roku włącznie, przy czym:

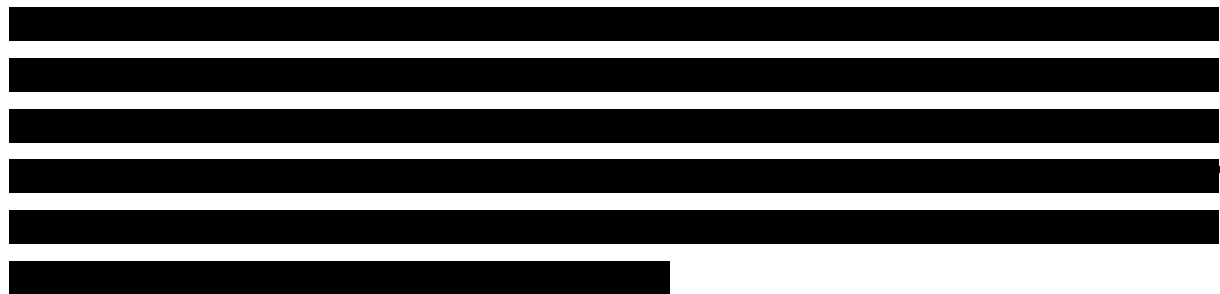
- ⊗ I rok refundacji obejmuje okres od marca 2018 do lutego 2019,
- ⊗ II rok refundacji obejmuje okres od marca 2019 do lutego 2020,
- ⊗ III rok refundacji obejmuje okres od marca 2020 do lutego 2021.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na hemofilię typu A do ukończenia 26 roku życia.. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: analiz weryfikacyjnych Agencji dla leków BeneFIX[®], Recombinate[®], NovoEight[®] oraz Nuwiq[®] i Elocta[®]), protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B*, raportów Narodowego Centrum Krwi i Narodowego Funduszu Zdrowia XXXXXXXXXX

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w rozbiciu na trzy grupy wiekowe:

- ⊗ 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 (dalej 0-26 lat).
-

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której moroktokog alfa nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu hemofilii typu A stosowane są komparatory: rekombinowane czynniki krzepnięcia (np. oktokog alfa, turoktokog alfa) oraz ludzki czynnik krzepnięcia VIII otrzymany z ludzkiego osocza. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której moroktokog alfa stosowany w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.



Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie:

- ⊕ kosztu czynników krzepnięcia,
- ⊕ kosztu diagnostyki i monitorowania skuteczności leczenia.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego.

Wydatki płatnika publicznego określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego, czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.



[Redacted text block]

WYNIKI

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[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]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu moroktokogu alfa (ReFacto AF[®]) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach programu lekowego, w zapobieganiu krwawieniom u chorych (do ukończenia 26 roku życia) na hemofilię typu A. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje wzrost łącznych wydatków płatnika w horyzoncie analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]. Podkreślić jednak należy, że finansowanie moroktokogu alfa przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Na podstawie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa moroktokogu alfa można wnioskować, że lek ten skutecznie redukuje częstość występowania krwawień, a ogólna ocena jego skuteczności i satysfakcji z leczenia przez lekarza lub pacjenta jest wysoka. Odpowiednio dobrana terapia

do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych.

[Redacted text block consisting of five horizontal black bars]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia



Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A, w wieku do ukończenia 26 r.ż., w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: analiz weryfikacyjnych Agencji dla leków BeneFIX[®] [2], Recombinate[®] [6], NovoEight[®] [4] oraz Nuwiq[®] [5]), protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B* [27], raportu, raportów Narodowego Centrum Krwi i Narodowego Funduszu Zdrowia [20, 23] 

2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od marca 2018 roku.
3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (oktokog alfa, turoktokog alfa oraz ludzki czynnik krzepnięcia VIII otrzymany z ludzkiego osocza).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera i oznaczają to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

Dodatkowo wyniki analizy wpływu na budżet 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

2.1.1. Grupy wiekowe

W populacji 0-18 lat oszacowano wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A w wieku od 0 do 17 r.ż. i

kontynuowania leczenia do osiągnięcia przez nich pełnoletności. Rozkład chorych względem wieku wynika z rozkładu wieku w pełnej populacji i jest estymowany na podstawie danych z populacji generalnej z Głównego Urzędu Statystycznego [15, 16].

W populacji 18-26 lat oszacowano wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A w wieku od 18 do 25 r.ż. i kontynuowania leczenia do ukończenia 26 r.ż. Rozkład chorych względem wieku wynika z rozkładu wieku w pełnej populacji i jest estymowany na podstawie danych z populacji generalnej z Głównego Urzędu Statystycznego [15, 16].

[15, 16].

W pełnej populacji oszacowano wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A (dzieci i dorosłych) i kontynuowania przez nich leczenia ukończenia 26 roku życia. Rozkład chorych względem wieku w tej populacji determinuje odpowiadające rozkłady w podgrupach i jest estymowany na podstawie danych z populacji generalnej z Głównego Urzędu Statystycznego [15, 16].

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem 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 (zwanym dalej Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań)*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 30].

W niniejszej analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od marca 2018 roku do lutego 2021 roku włącznie, przy czym:

- ⊗ I rok refundacji obejmuje okres od marca 2018 do lutego 2019,
- ⊗ II rok refundacji obejmuje okres od marca 2019 do lutego 2020,

- ⊗ III rok refundacji obejmuje okres od marca 2020 do lutego 2021.

Uzasadnieniem przyjęcia 3-letniego horyzontu czasowego jest fakt, że jest to okres wystarczający do ustabilizowania się rynku sprzedaży (zwłaszcza w przypadku leków refundowanych w ramach programów lekowych, gdzie utworzony zostaje nowy standard terapeutyczny), a tym samym przedstawienia wszystkich konsekwencji finansowych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej dla płatnika publicznego.

2.3. Perspektywa

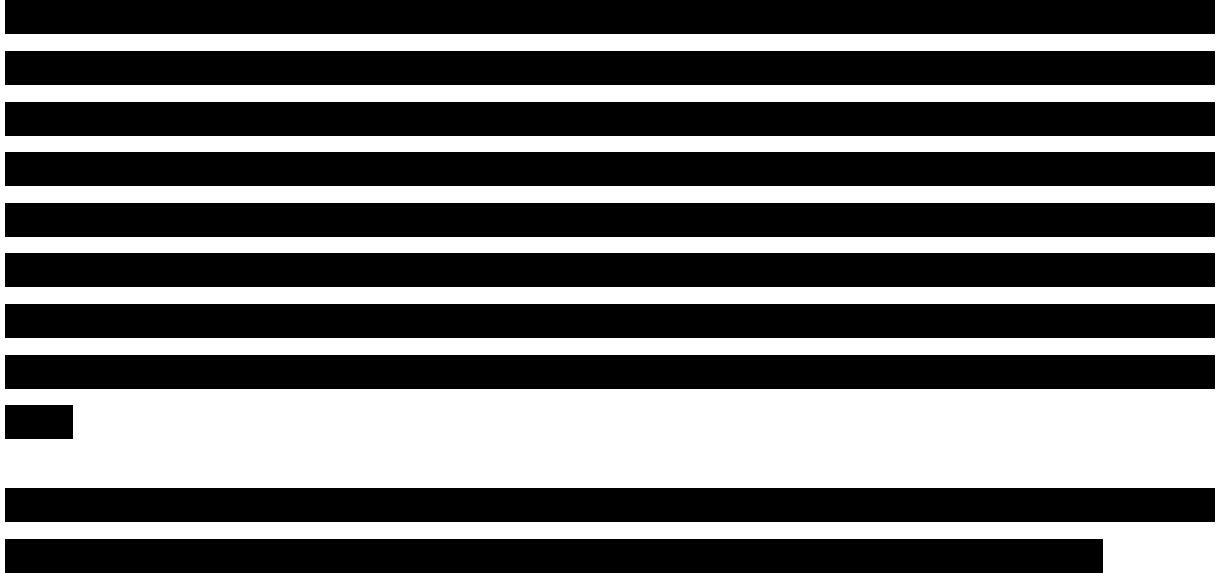
Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [34]). Ze względu na brak lub znikomość różniących kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców w analizowanym wskazaniu przyjęto, że wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy będą tożsame.

2.4. Scenariusze porównywane

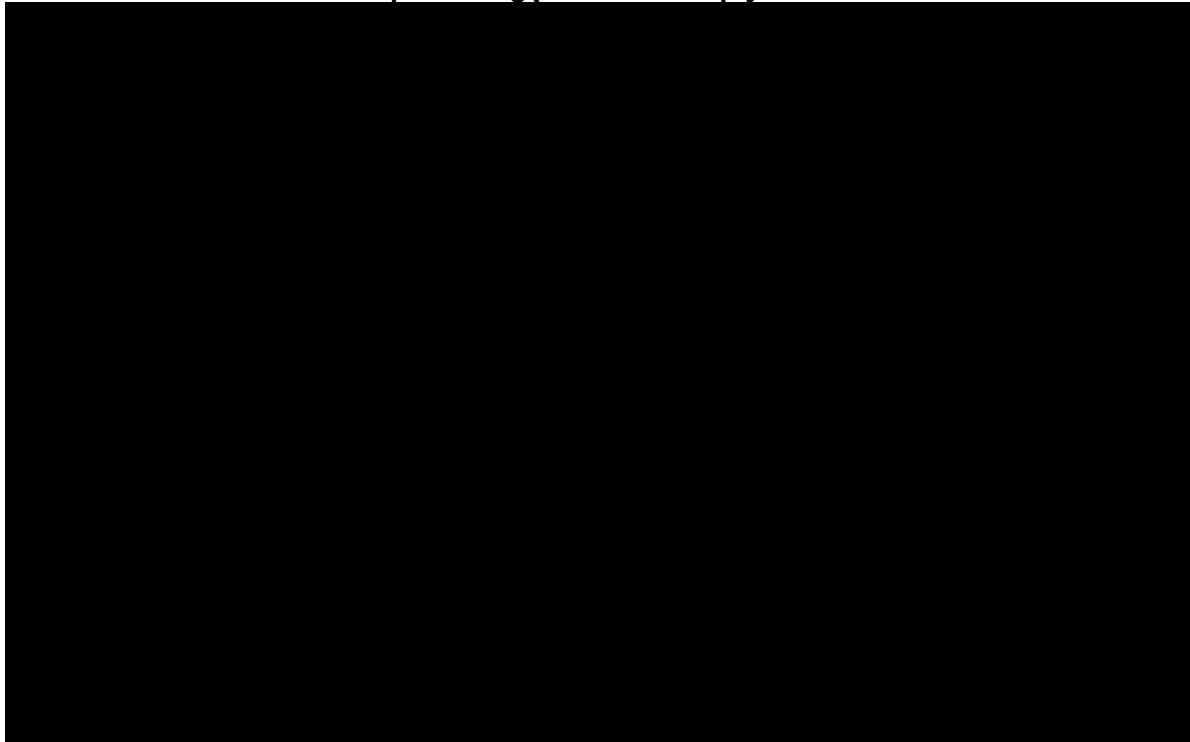
W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 roku*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [24]).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię A w ramach rozszerzonego istniejącego programu lekowego B.15 *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B* (ICD-10 D 66, D 67) zwanego dalej *Programem lekowym*. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej 1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 9.2).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami (tj. scenariuszem nowym i istniejącym).



Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego ReFacto AF[®]* [10], moroktokog alfa wskazany jest w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u chorych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika krzepnięcia VIII). ReFacto AF może być stosowany u dorosłych i dzieci w każdym wieku, w tym także u noworodków.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych z analiz weryfikacyjnych Agencji dla leków oraz Nuwiq[®] [5] i Elocta[®] [3] oraz *Narodowego programu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018* [21], zgodnie z którymi w rejestrze prowadzonym przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (dalej IHiT) w Warszawie zarejestrowanych było:

- ⊗ 2 263 chorych od lipca do września 2013.
- ⊗ 2 385 chorych w listopadzie 2015 roku

Oznacza to, że populacja chorych na hemofilię wzrastała w przeciętnym tempie 50,5 chorych na rok. Przy założeniu utrzymania tego tempa wzrostu oszacowano wielkość populacji obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w kolejnych latach.

Profilaktyka krwawień ma szczególne znaczenie dla chorych na ciężką postać hemofilii. W *Analizie Weryfikacyjnej Agencji dla leku Nuwiq[®]* oraz *Elocta[®]* podano, że ciężka hemofilia występuje u 53,7% chorych na hemofilię typu A. Wyłączając chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem oszacowano na podstawie danych IHiT udostępnionych w *Narodowym programie leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018*, że ciężka hemofilia dotyczy 46,4% chorych. Biorąc pod uwagę, że odsetek chorych z hemofilią A może ulegać niewielkim zmianom w czasie w analizie uwzględniono średnią wartość wynoszącą **50,0%**.

Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

Rok prognozy	Średnia wielkość populacji	W tym liczba chorych na ciężką postać hemofilia A
2015	2 385	1 102*
2016	2 435	1 217
2017	2 486	1 242
2018	2 536	1 267
2019	2 587	1 292
2020	2 637	1 317
2021	2 688	1 343

*źródło: *Narodowy program leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018* [21] (pozostałe wartości estymowane)

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym obejmuje pacjentów w wieku 0-26 lat a zatem jest mniejsza od populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia może być zastosowana, wskazanej w rozdziale 2.5.1 (patrz Tabela 1).

Należy zwrócić uwagę, że według interpretacji treści projektu *Programu lekowego* dokonanej przez autorów analizy wpływu na budżet wszyscy chorzy na hemofilię typu A do ukończenia 26 r.ż. stanowią populację docelową bez względu na postać hemofilii. Wynika to z faktu, że każda osoba chorująca na hemofilię może mieć krwawienia do stawów i wymagać zastosowania profilaktyki. Niemniej jednak chorzy na umiarkowaną i łagodną hemofilię mają niższą częstość krwawień w związku z czym w praktyce klinicznej nie będą stosować profilaktyki równie często co chorzy na ciężką postać hemofilii. W związku z tym oszacowanie populacji przedstawionej w rozdziale 2.5.1 może nie odzwierciedlać liczby chorych leczonych zarówno w wariantcie istniejącym (obejmującym *Program lekowy* oraz *Narodowy Program Leczenia Hemofilii*) jak i w wariantcie nowym (w którym chorzy leczeni będą w nowym rozszerzonym *Programie lekowym*).



W tabeli poniżej przedstawiono liczbę chorych na hemofilię A stosujących profilaktykę, przy założeniu, że powyższy odsetek będzie stały w czasie.

Tabela 2.
Oszacowanie liczby chorych stosujących profilaktykę

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

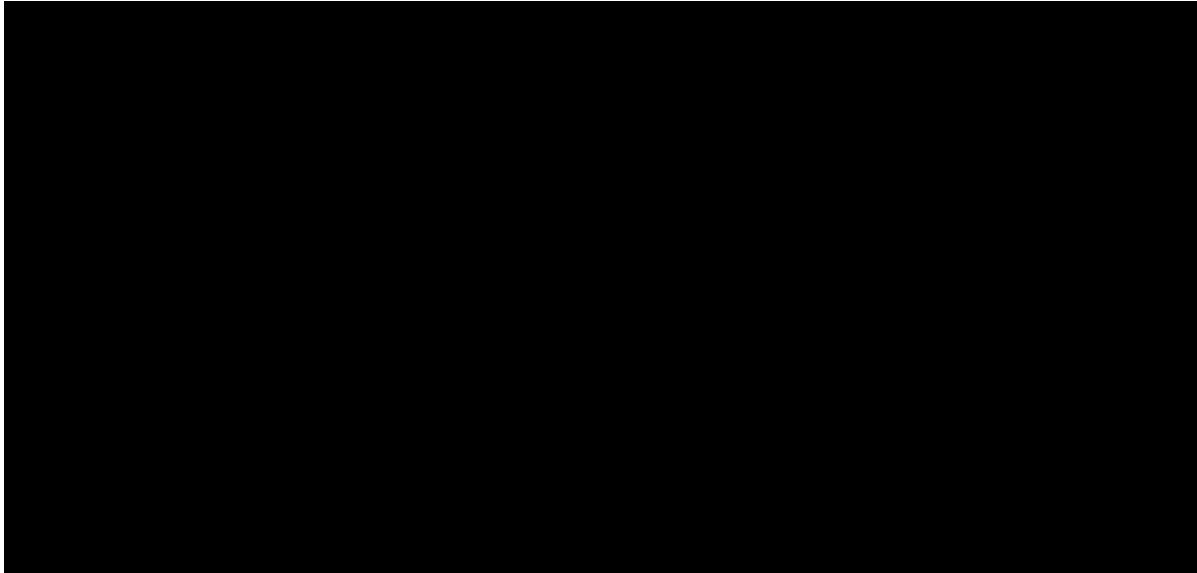
2.5.2.1. Liczba chorych w populacji docelowej w wieku 0-18 lat


Na podstawie danych dotyczących liczby osób w wieku 0-18 lat z lat 2010-2014 z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii opublikowanych w *Analizie Weryfikacyjnej (dalej AWA) leku Nuwioq[®]* [5] oszacowano liczbę dzieci stosujących profilaktykę w horyzoncie czasowym analizy. Ze sposobu prezentacji danych (następny przedział wiekowy to 15-19 a kolejny to 20-24) wynika, że przedział 0-18 jest zdefiniowany inaczej niż w niniejszej analizie i obejmuje także 18-latków. W niniejszej analizie przedział 0-18 obejmuje jedynie osoby do ukończenia 18 roku życia. W związku z tym od liczby osób podanej w AWA Nuwioq[®] odjęto odsetek 18-latków oszacowany na podstawie danych dotyczących populacji polski z *Bazy Demografia* [15] Głównego Urzędu Statystycznego (dalej GUS). Na otrzymanej w ten sposób liczbie osób w wieku 0-18 lat wykonano regresję za pomocą trendów: liniowego, wykładniczego, potęgowego oraz logarytmicznego. Wszystkie modele charakteryzowały się wysokim dopasowaniem do danych (współczynnik R² powyżej 0,88). Prognozę wykonano za pomocą modelu potęgowego o najwyższym współczynniku R² wynoszącym 0,969, opisanego równaniem:

$$y = 694,48 \cdot x^{-0,089}$$

Prognozę liczby dzieci chorych na hemofilię A w horyzoncie czasowym analizy przedstawiono na wykresie poniżej:

Rysunek 2.
Liczba dzieci chorych na hemofilię A w latach 2010-2020






W kolejnym kroku wyznaczono liczbę dzieci stosujących profilaktykę w ramach *Programu lekowego*. Uwzględniono, że profilaktykę stosują dzieci z ciężką hemofilią (odsetek przedstawiony w rozdziale 2.5.1. 











Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Liczba dzieci chorych na hemofilię A stosujących profilaktykę w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet

[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							

2.5.2.2. Liczba chorych w populacji docelowej w wieku 18-26 lat

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 4.
Liczba dorosłych chorych na hemofilię A stosujących profilaktykę w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet

|--|--|--|--|--|--|--|--|

2.5.2.3. Liczba chorych w populacji docelowej w wieku 0-26 lat

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dzieci i dorosłych stosujących profilaktykę wtórną, wyznaczoną jako sumę oszacowań z tabel w rozdziałach 2.5.2.1 i 2.5.2.2 (patrz Tabela 3, Tabela 4):

Tabela 5.
Liczba chorych na hemofilię A w wieku 0-26 lat stosujących profilaktykę w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

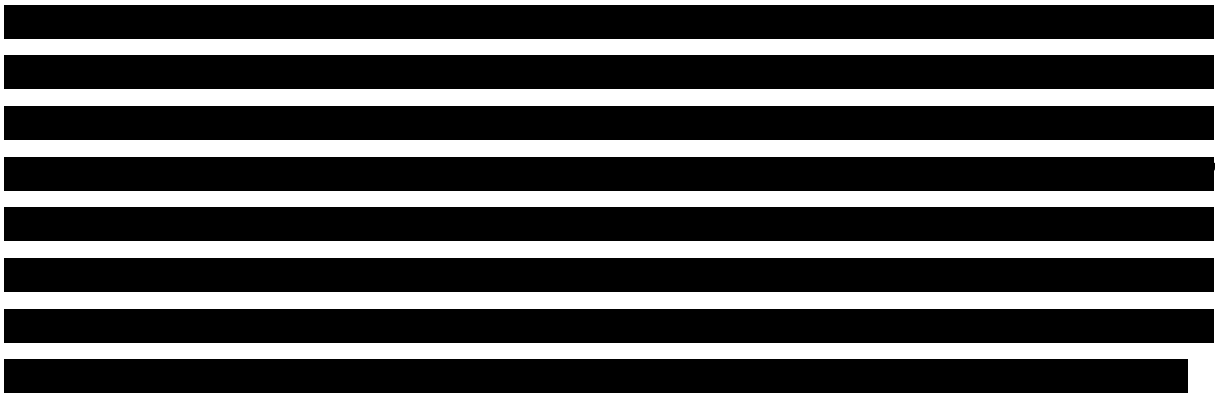
Obecnie moroktokog alfa nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w związku z czym zasadne jest założenie, że populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana liczy 0 chorych.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Jak wskazano w rozdziale 2.5.1 populacja docelowa formalnie obejmuje wszystkich chorych na hemofilię typu A w wieku 0-26 lat, jednakże biorąc pod uwagę dobrowolność stosowania profilaktyki należy przypuszczać, tylko część z nich będzie ją stosować. Liczbę chorych stosujących profilaktykę przedstawiono w rozdziale 2.5.2.3 (patrz Tabela 5). Przyjęto, że nie dojdzie do zwiększenia liczebności populacji indukowanej dostępnością nowej technologii na rynku tj. przejęcia udziałów od chorych dotychczas nieleczonych, ponieważ skuteczność i profil bezpieczeństwa czynników krzepnięcia są porównywalne.

2.5.4.1. Udziały w rynku

[Redacted content]



Rysunek 3.
Przejęcie rynku przez ReFacto AF[®] od leku Advate[®]

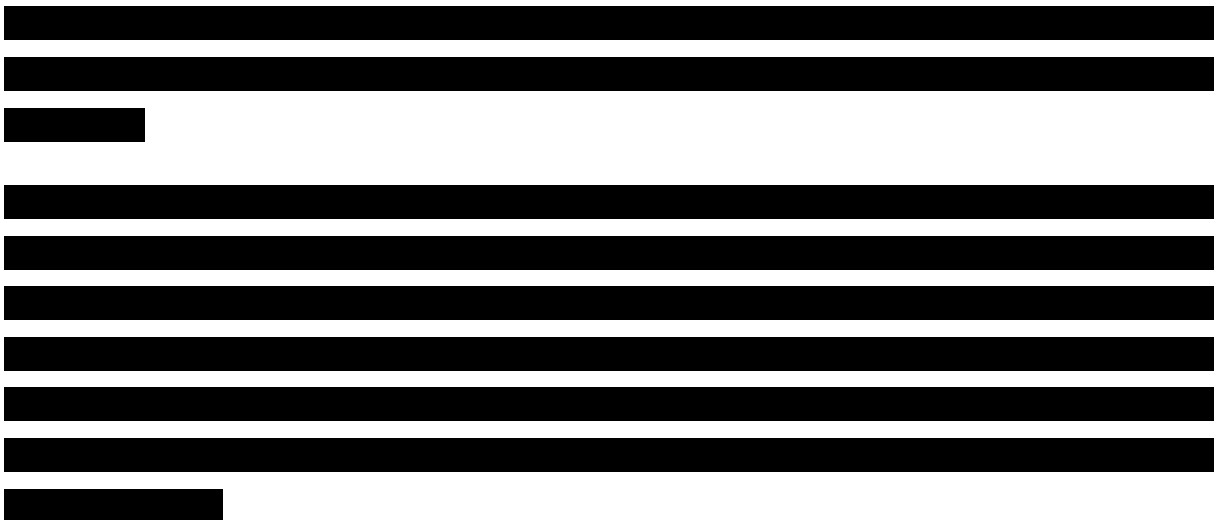
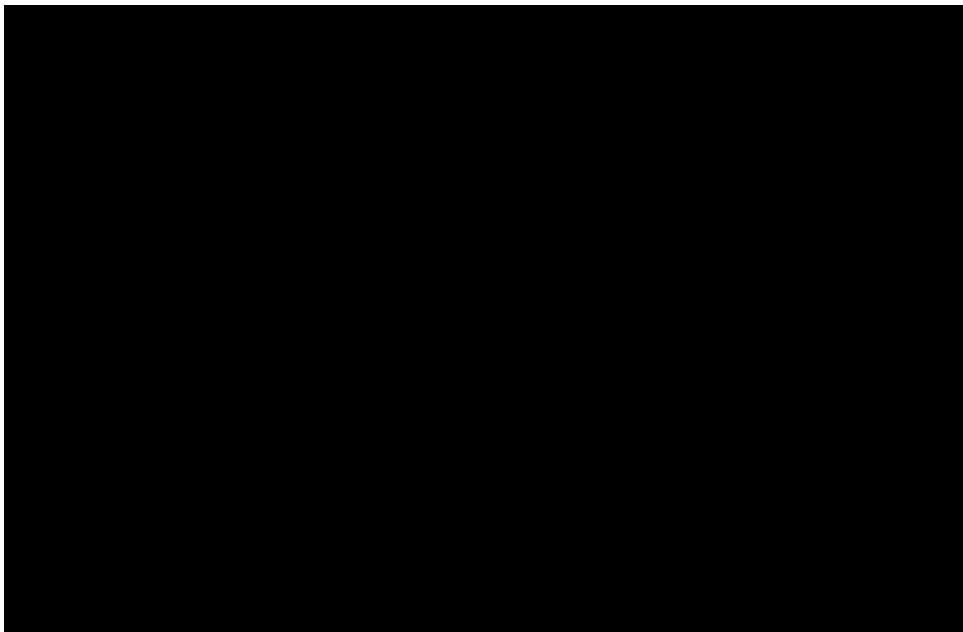


Tabela 6.
Przejęcie rynku przez ReFacto AF[®] od leku czynników rekombinowanych dostępnych obecnie

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną w kolejnych latach refundacji.

Liczbę chorych w kolejnych latach refundacji wyznaczono jako średnią ważoną liczbę chorych z lat 2018-2021. W tabeli poniżej przedstawiono łączną liczbę chorych, którzy będą stosować lek ReFacto AF[®], przy założeniu, że Minister zdrowia wyda decyzję o refundacji:

Tabela 7.
Łączna liczba chorych stosująca lek ReFacto AF[®] w scenariuszu nowym

Region	2018	2019	2020	2021
Łódzkie				
Łódź	1	1	1	1
Łódzkie	1	1	1	1
Łódzkie	1	1	1	1
Śląskie				
Śląskie	1	1	1	1
Śląskie	1	1	1	1
Śląskie	1	1	1	1
Małopolskie				
Małopolskie	1	1	1	1
Małopolskie	1	1	1	1
Małopolskie	1	1	1	1
Województwo Śląskie				
Województwo Śląskie	1	1	1	1
Województwo Śląskie	1	1	1	1
Województwo Śląskie	1	1	1	1

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji moroktokogu alfa, lek ten nie będzie stosowany.

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [7]. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty czynników krzepnięcia,
- ⊗ koszty diagnostyki i monitorowania.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich np. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 8.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 8.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami.

2.6.1. 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 content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6.2. 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* i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

2.6.2.1. 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* [24]. Koszt

moroktokogu alfa wyznaczono na podstawie charakterystyki cenowej przedstawionej w rozdziale 2.6.1.

W tabeli poniżej przedstawiono przeciętny koszt płatnika publicznego za jednostkę wyznaczony na podstawie wartości refundacji z ubiegłego roku, cen przetargowych oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Tabela 10.

Koszt czynników krzepnięcia VIII w przeliczeniu na j.m.

Biorąc pod uwagę, że czynniki krzepnięcia są sprzedawane w centralnych przetargach w których głównym kryterium wyboru jest cena (waga kryterium 60%) w analizie podstawowej przyjęto, że cenę rynkową czynników krzepnięcia stanowią najniższe ceny przetargowe dla czynników osoczopochodnych i rekombinowanych,

Należy podkreślić, że w związku z dzieleniem przetargów na części zgodnie z art. 65 Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2014.24/UE z dnia 26 lutego 2014 r. w sprawie zamówień publicznych, uchylającej dyrektywę 2004/18/WE [14], część przetargu może zostać wygrana przez czynnik o cenie wyższej od ceny rynkowej. Oznacza to, ceny czynników przyjęte do analizy są najbardziej konserwatywne.

2.6.2.2. 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 11.
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 12.
Koszt leków (stosowanych w profilaktyce) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie

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

2.6.3. Koszty diagnostyki i monitorowania

W celu określenia diagnostyki i monitorowania stanu zdrowia chorych posłużono się projektem *Programu lekowego* [26]. Ocena skuteczności leczenia polega na wykonaniu:

- RTG¹ stawów – nie częściej niż raz w roku,
- USG² stawów – nie rzadziej niż raz w roku,
- NMR³ w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów,

oraz badań morfologicznych związanych z prowadzeniem rejestru krwawień dla danego pacjenta. Na podstawie *Zarządzenia NFZ 14/2017/DGL* [38] 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 13.
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	60	52	3 120	4 160

¹ RTG - badanie promieniami rentgena

² USG – badanie za pomocą ultrasonografu

³ NMR – badanie za pomocą rezonansu magnetycznego

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt całkowity (PLN)	Koszt roczny średni (PLN)
	hemofilii				
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* [36]. 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, immunolog⁴. W związku z tym w analizie przyjęto, że chory raz w roku 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* [41]. Na podstawie *Informatora o umowach* [17] uwzględniono cenę punktu wynosząco 9 PLN. W związku z powyższym koszt monitorowania dorosłych wyceniono na 378 PLN rocznie.

2.6.4. Zużycie technologii medycznych w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet

W ramach scenariuszy istniejącego i nowego zaistniała konieczność ustalenia liczby chorych stosujących poszczególne czynniki krzepnięcia w ramach profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej w kolejnych latach horyzontu analizy. Aby wyznaczyć liczbę chorych stosujących profilaktykę pierwotną posłużono się modelem do oceny struktury *Programu lekowego* w latach 2009-2016 opisany w *Analizie ekonomicznej* [7]. Wykonano prognozę całkowitej liczby dzieci

⁴ W niezwykle rzadkich przypadkach nabytej hemofilii u kobiet może być także wymagana wizyta u ginekologa

leczonych w *Programie lekowym* oraz liczby chorych stosujących czynniki rekombinowane w scenariuszu istniejącym, tj. w latach 2018-2021 przy założeniu, że Minister Zdrowia nie wyda decyzji dotyczącej refundacji leku ReFacto AF. Zaprognozowane dane pozwoliły obliczyć liczbę dzieci stosujących czynniki osoczopochodne w horyzoncie analizy, a także - znając całkowitą liczebność populacji docelowej (patrz Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5) - liczbę dorosłych chorych stosujących profilaktykę wtórną czynnikami osoczopochodnymi.

W każdej grupie chorych (dzieci: profilaktyka pierwotna czynnikami osoczopochodnymi, pierwotna czynnikami rekombinowanymi, wtórna czynnikami osoczopochodnymi; dorośli do 26 roku życia: wtórna czynnikami osoczopochodnymi) wyznaczono jednocześnie strukturę populacji względem wieku.

Dzięki znajomości struktury populacji możliwe stało się oszacowanie zapotrzebowania na czynniki krzepnięcia z uwzględnieniem różnic w dawkowaniu wynikających z wieku i masy ciała. Zużycie technologii medycznych wyznaczono uwzględniając następujące założenia:

Zapotrzebowanie na czynniki krzepnięcia w roku t wyznaczono ze wzoru:

- ⊗ W populacji dzieci stosujących czynniki rekombinowane w profilaktyce pierwotnej:

$$rFVIII_t^{pp} = \sum_{w=0}^{17} L_{w,t}^{pp} \cdot d_w^{pp} \cdot m_w$$

- ⊗ W populacji dzieci stosujących czynniki osoczopochodne w profilaktyce pierwotnej:

$$pdFVIII_t^{pp} = \sum_{w=0}^{17} L_{w,t}^{pp} \cdot d_w^{pp} \cdot m_w$$

- ⊗ W populacji dzieci stosujących czynniki osoczopochodne w profilaktyce wtórnej:

$$pdFVIII_t^{pw} = \sum_{w=0}^{17} L_{w,t}^{pw} \cdot d_w^{pw} \cdot m_w$$

- ⊗ W populacji dorosłych do 26 r.ż. stosujących czynniki osoczopochodne w profilaktyce wtórnej:

$$pdFVIII_t^d = \sum_{w=18}^{26} L_{w,t}^d \cdot d_w^{pw} \cdot m_w$$

Gdzie:

$L_{w,t}^*$ – liczba chorych w roku t stosujących profilaktykę * w wieku w .

d_w^* – dawkowanie stosowane w profilaktyce * chorych w wieku w .

m_w – masa ciała chorych w wieku w

Zapotrzebowanie na badania diagnostyczne oszacowano zgodnie z liczbą chorych leczonych w ramach *Programu lekowego* (tj. chorych o zryczałtowanym rocznym koszcie monitorowania) oraz liczbą chorych leczonych w ramach *Narodowego programu leczenia hemofilii* (tj. chorych, u których koszt monitorowania oszacowano w oparciu o wytyczne WHO).

2.6.4.1. Struktura populacji docelowej względem rodzaju stosowanych czynników

Dorośli chorzy na hemofilię A mogą obecnie stosować tylko czynniki osoczopochodne, natomiast dzieci chore na hemofilię A mogą otrzymywać czynniki rekombinowane lub osoczopochodne. W związku z tym zaistniała konieczność wyznaczenia struktury chorych ze względu na typ stosowanych czynników. Najłatwiej tego dokonać szacując liczbę chorych stosujących czynniki rekombinowane i odejmując ją od liczby dzieci stosujących profilaktykę.

Liczbę chorych stosujących czynniki rekombinowane oszacowano na podstawie danych z AWA Nuwioq[®] (dla okresu 2010-2014) oraz [REDACTED]

[REDACTED] Dane te przedstawiono w na wykresie poniżej. Należy zwrócić uwagę, że w latach 2012-2014 dane z obu publikacji są zbliżone co wzmacnia ich wiarygodność.

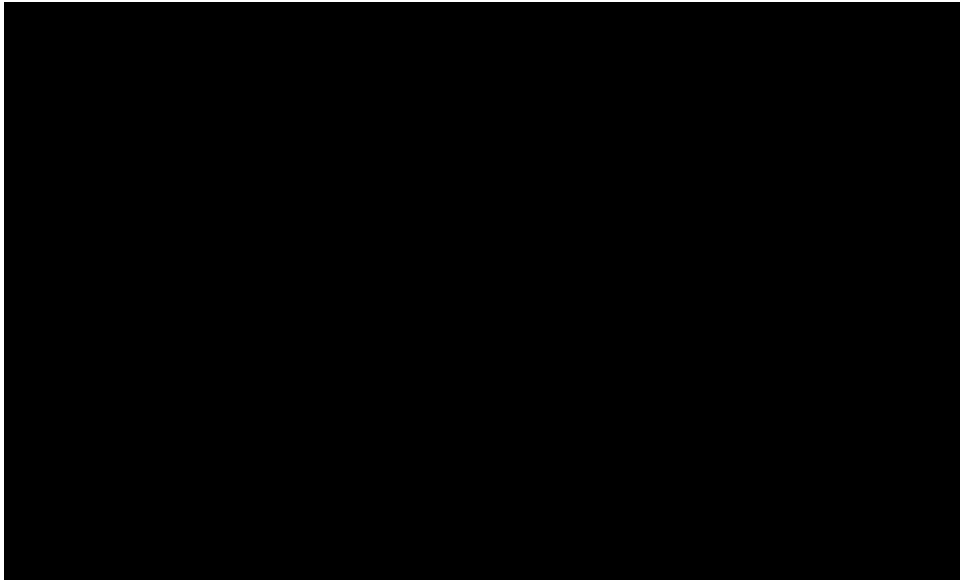
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 4.
Liczba dzieci stosujących czynniki rekombinowane w profilaktyce pierwotnej w latach 2010-2016.



Na otrzymanej w ten sposób liczbie dzieci stosujących czynniki rekombinowane wykonano regresję za pomocą trendów: liniowego, wykładniczego, potęgowego oraz logarytmicznego. Najlepszym dopasowaniem charakteryzował się model wykładniczy (współczynnik R^2 powyżej 0,9645) jednak ze względu na wzrost wykładniczy nie dawał on realistycznych prognoz – prognozowane wartości wzrastały powyżej całkowitej liczby dzieci w tym okresie. W związku z powyższym prognozę w wariancie prawdopodobnym wykonano za pomocą modelu potęgowego o drugim najwyższym współczynniku R^2 wynoszącym 0,9628, opisanego równaniem:

$$y = 13,297 \cdot x^{0,888}$$

W wariancie minimalnym do prognozy wykorzystano trend logarytmiczny, który charakteryzował się również dobrym dopasowaniem (R^2 wynoszącym 0,8363) dany równaniem:

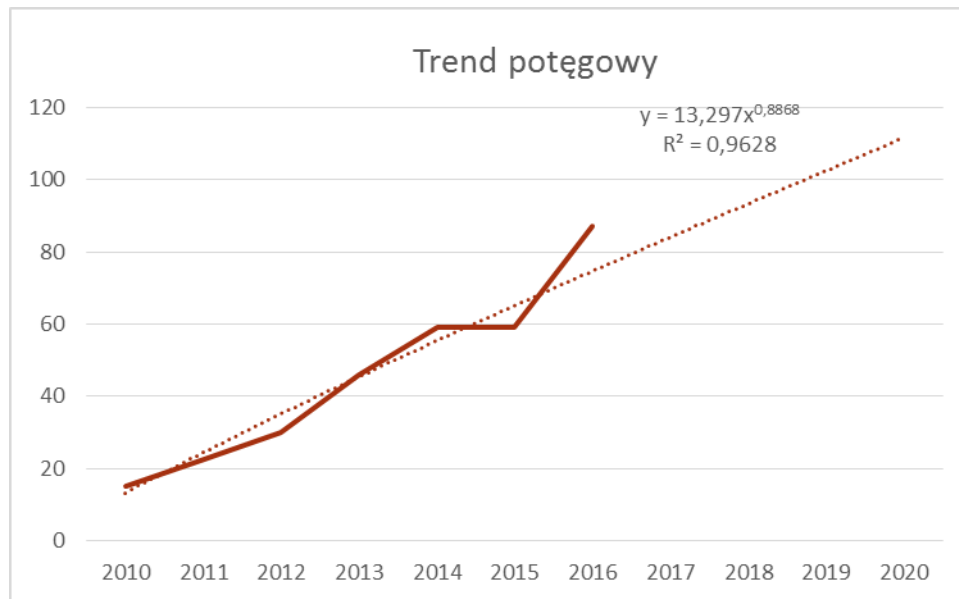
$$y = 33,546 \cdot \ln(x) + 4,6448$$

Natomiast w wariancie maksymalnym wykorzystano trend liniowy (R^2 wynoszącym 0,9538) dany równaniem:

$$y = 11,357x + 0,0714$$

Prognozę liczby dzieci chorych stosujących czynniki rekombinowane w horyzoncie czasowym analizy przedstawiono na wykresie poniżej:

Rysunek 5.
Liczba dzieci chorych stosujących czynniki rekombinowane w latach 2010-2020 (wariant prawdopodobny)



Rysunek 6.
Liczba dzieci chorych stosujących czynniki rekombinowane w latach 2010-2020 (wariant minimalny)

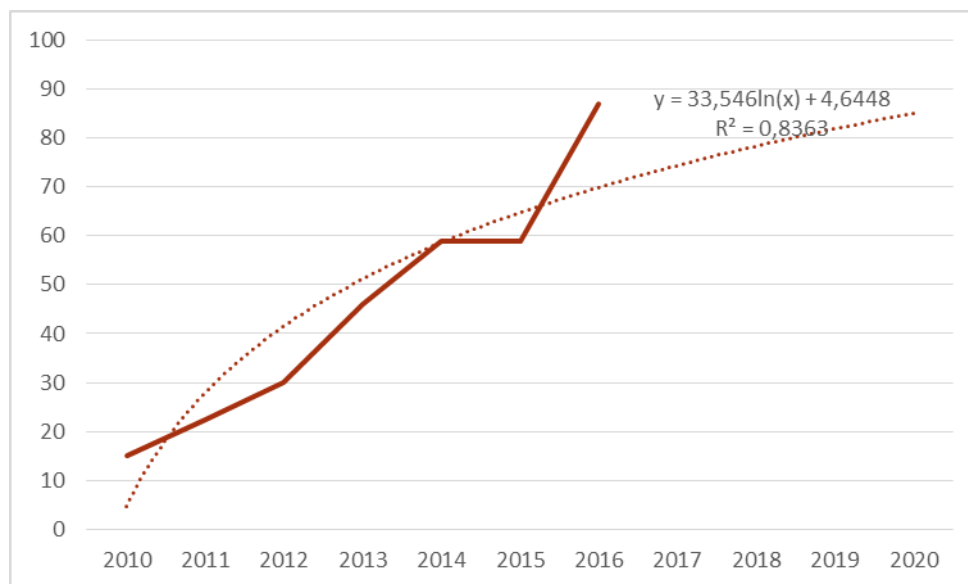


Tabela 16.
Struktura populacji docelowej ze względu na wiek, typ stosowanych czynników oraz rok refundacji w scenariuszu istniejącym w wariancie maksymalnym

Rok	Czynnik I			Czynnik II			Czynnik III		
	Wiek 1		Wiek 2	Wiek 1		Wiek 2	Wiek 1		Wiek 2
	0-17	18-64	65+	0-17	18-64	65+	0-17	18-64	65+
2019	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2020	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2021	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2022	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2023	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2024	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2025	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2026	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2027	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2028	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2029	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2030	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2031	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2032	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2033	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2034	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2035	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2036	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2037	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2038	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2039	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2040	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2041	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2042	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2043	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2044	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2045	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2046	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2047	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2048	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2049	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2050	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Następnie oszacowano analogiczną strukturę dla scenariusza nowego, zakładając przejęcie części rynku przez lek ReFacto AF[®] (patrz Tabela 6). Tabele zawierające strukturę dla scenariusza nowego znajdują się w dokumencie elektronicznym z obliczeniami.

2.6.4.2. Zapotrzebowanie na czynniki krzepnięcia

W tabelach poniżej przedstawiono zapotrzebowanie na czynniki krzepnięcia w scenariuszu istniejącym oraz nowym⁵. Zapotrzebowanie wyznaczono uwzględniając dawkowanie wskazane w profilaktyce pierwotnej i wtórnej (rozdział 2.6.2.2), dane dotyczące masy ciała w zależności od wieku (patrz *Analiza ekonomiczna* [7]) oraz symulację struktury populacji chorych stosujących profilaktykę (ze względu na wiek i rodzaj profilaktyki) opisaną w rozdziale 2.6.4.1 oraz *Analizie ekonomicznej*. W scenariuszu nowym uwzględniono ponadto przejście rynku przez *ReFacto AF[®]* od czynników osoczopochodnych i rekombinowanych (patrz rozdział 2.5.4.1).

⁵ Wszystkie zaprezentowane wartości dotyczą pełnej populacji chorych

2.6.4.3. Zapotrzebowanie na badania diagnostyczne

Zapotrzebowania na badania diagnostyczne oszacowano uwzględniając liczbę chorych stosujących profilaktykę oraz udziały w rynku technologii medycznych. W scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym wyznaczono liczbę chorych stosujących profilaktykę w ramach *Programu lekowego* oraz w ramach *Narodowego Programu Leczenia Hemofilii*. Wyniki⁶ przedstawiono w tabelach poniżej:

Tabela 19.
Zapotrzebowanie na badania diagnostyczne w scenariuszu istniejącym

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 20.
Zapotrzebowanie na badania diagnostyczne w scenariuszu nowym

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

2.6.5. Podsumowanie kosztów

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Tabela 21.
Podsumowanie kosztów

⁶ Wszystkie zaprezentowane wyniki dotyczą pełnej populacji chorych









Kategoria kosztowa	Wartość	Źródło
Koszt czynników krzepnięcia za j.m.	Tabela 10	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [24], Dane refundacyjne NFZ [13], Dane od Zamawiającego [12]
Roczny koszt monitorowania w Programie lekowym	4 160 PLN	Zarządzenia NFZ 71/2015/DGL [38]
Roczny koszt monitorowania chorych poza Programem lekowym	378 PLN	World Federation of Hemophilia 2012 [36], Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ [41], Informator o umowach [17]

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej, które posłużyły wyznaczeniu przeciętnych kosztów leczenia w zależności od technologii medycznej oraz wieku pacjenta. Nie są to parametry bezpośrednio wykorzystywane w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, jednak w sposób pośredni wpływają na nią.

Tabela 22.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet


Parametr	Wartość podstawowa	Źródło
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba tygodni w roku	52,18	Założenie
Limit finansowania rFVIII (PLN/j.m.)	2,78	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [24]
Roczny koszt monitorowania	W Programie lekowym	4 160,00
	Poza Programem lekowym	378,00
Dawkowanie profilaktyka (j.m./kg m.c.)	BDDrFVIII, rFVIII, pdFVIII	32,50
		Program lekowy B.15

Parametr		Wartość podstawowa	Źródło
Częstość dawkowania w profilaktyce pierwotnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	Do 2 roku życia	2,00	Program lekowy B.15
	Powyżej 2 roku życia	2,50	Program lekowy B.15
Korekta dawki czynnika w krzepnięciu	w programie lekowym	17%	Założenie
	w programie narodowym	23%	Założenie
Masa ciała (kg)	0-1	7,72	Łoś-Rycharska 2006 [19] Łoś-Rycharska 2006, Odgen 2004 oraz Raport waga i nadwaga Polaków
	1-2	13,70	
	2-3	15,90	
	3-4	18,50	
	4-5	21,30	
	5-6	23,50	
	6-7	27,20	
	7-8	32,70	
	8-9	36,00	
	9-10	38,60	
	10-11	43,70	
	11-12	50,40	
	12-13	53,90	
	13-14	63,90	
	14-15	68,30	
	15-16	74,40	
	16-17	75,60	
	17-18	75,60	
18-30	76,10		
Odsetek chorych z ciężką postacią hemofilii		50,5%	Oszacowania na podstawie AWA Nuwiq [®] [5]
			
			

3. Wyniki analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

3.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe (tj. wydatki na rok 2017), związane z leczeniem populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej. Uwzględniono koszt czynników krzepnięcia na podstawie cen przetargowych i kosztu monitorowania. 

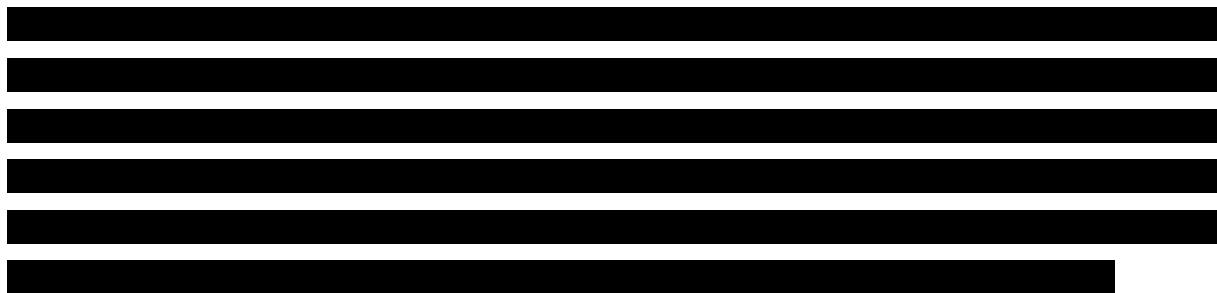







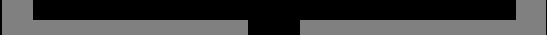
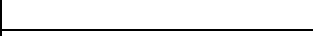







Tabela 23.
Aktualne wydatki budżetowe

I		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

I	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Obecnie moroktokog alfa nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

3.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 25.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS w profilaktyce pierwotnej u chorych wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (PLN)

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3		
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3
Grupa 1									
01	01.1	01.2	01.3	01.4	01.5	01.6	01.7	01.8	01.9
02	02.1	02.2	02.3	02.4	02.5	02.6	02.7	02.8	02.9
03	03.1	03.2	03.3	03.4	03.5	03.6	03.7	03.8	03.9
Grupa 2									
04	04.1	04.2	04.3	04.4	04.5	04.6	04.7	04.8	04.9
05	05.1	05.2	05.3	05.4	05.5	05.6	05.7	05.8	05.9
06	06.1	06.2	06.3	06.4	06.5	06.6	06.7	06.8	06.9
Grupa 3									
07	07.1	07.2	07.3	07.4	07.5	07.6	07.7	07.8	07.9
08	08.1	08.2	08.3	08.4	08.5	08.6	08.7	08.8	08.9
09	09.1	09.2	09.3	09.4	09.5	09.6	09.7	09.8	09.9
Grupa 4									
10	10.1	10.2	10.3	10.4	10.5	10.6	10.7	10.8	10.9
11	11.1	11.2	11.3	11.4	11.5	11.6	11.7	11.8	11.9

Tabela 27.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (profilaktyka wtórna i pierwotna łącznie) (PLN)

Kod	Kategoria			Podkategoria			Podtyp		
	Podtyp 1	Podtyp 2	Podtyp 3	Podtyp 4	Podtyp 5	Podtyp 6	Podtyp 7	Podtyp 8	Podtyp 9
Grupa 1									
1.1	1.1.1	1.1.2	1.1.3	1.1.4	1.1.5	1.1.6	1.1.7	1.1.8	1.1.9
1.2	1.2.1	1.2.2	1.2.3	1.2.4	1.2.5	1.2.6	1.2.7	1.2.8	1.2.9
1.3	1.3.1	1.3.2	1.3.3	1.3.4	1.3.5	1.3.6	1.3.7	1.3.8	1.3.9
Grupa 2									
2.1	2.1.1	2.1.2	2.1.3	2.1.4	2.1.5	2.1.6	2.1.7	2.1.8	2.1.9
2.2	2.2.1	2.2.2	2.2.3	2.2.4	2.2.5	2.2.6	2.2.7	2.2.8	2.2.9
2.3	2.3.1	2.3.2	2.3.3	2.3.4	2.3.5	2.3.6	2.3.7	2.3.8	2.3.9
Grupa 3									
3.1	3.1.1	3.1.2	3.1.3	3.1.4	3.1.5	3.1.6	3.1.7	3.1.8	3.1.9
3.2	3.2.1	3.2.2	3.2.3	3.2.4	3.2.5	3.2.6	3.2.7	3.2.8	3.2.9
3.3	3.3.1	3.3.2	3.3.3	3.3.4	3.3.5	3.3.6	3.3.7	3.3.8	3.3.9

Tabela 30.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)

Kod	Kategoria			Podkategoria			Wartość		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Grupa 1									
1.1	1.1.1	1.1.2	1.1.3	1.1.4	1.1.5	1.1.6	1.1.7	1.1.8	1.1.9
1.2	1.2.1	1.2.2	1.2.3	1.2.4	1.2.5	1.2.6	1.2.7	1.2.8	1.2.9
1.3	1.3.1	1.3.2	1.3.3	1.3.4	1.3.5	1.3.6	1.3.7	1.3.8	1.3.9
Grupa 2									
2.1	2.1.1	2.1.2	2.1.3	2.1.4	2.1.5	2.1.6	2.1.7	2.1.8	2.1.9
2.2	2.2.1	2.2.2	2.2.3	2.2.4	2.2.5	2.2.6	2.2.7	2.2.8	2.2.9
2.3	2.3.1	2.3.2	2.3.3	2.3.4	2.3.5	2.3.6	2.3.7	2.3.8	2.3.9
Grupa 3									
3.1	3.1.1	3.1.2	3.1.3	3.1.4	3.1.5	3.1.6	3.1.7	3.1.8	3.1.9
3.2	3.2.1	3.2.2	3.2.3	3.2.4	3.2.5	3.2.6	3.2.7	3.2.8	3.2.9
3.3	3.3.1	3.3.2	3.3.3	3.3.4	3.3.5	3.3.6	3.3.7	3.3.8	3.3.9

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zmianę wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego (oraz z perspektywy wspólnej).

[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]

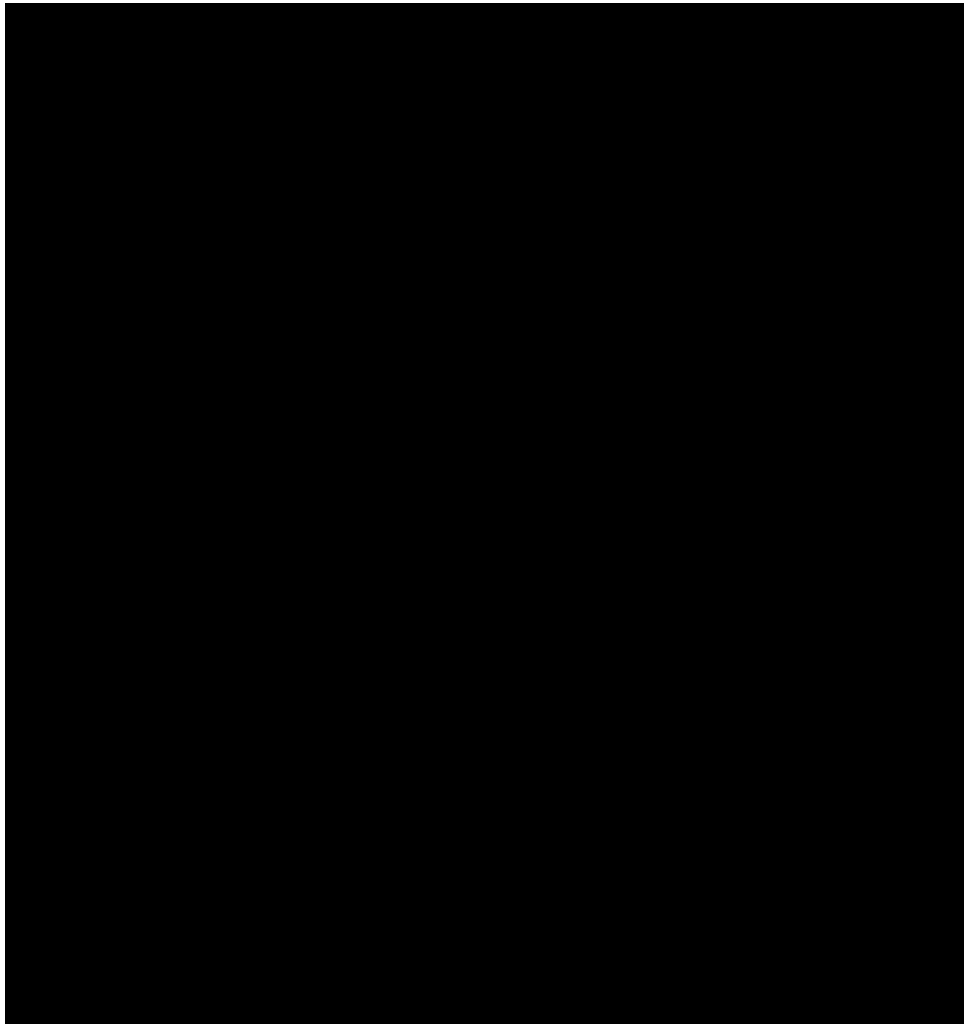
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 8.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, populacja 0-18 lat, chorzy wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi, profilaktyka pierwotna



4. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Źródło
----------	---	--	--------

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
Dawkowanie czynników krzepnięcia w profilaktyce (j.m. /kg m.c.)		32,5	min	25,0	Program lekowy [26]
		32,5	maks	40,0	
██████████	██████████	██████████	██	██	██████████
██████████	██████████	██████████	██	██	
██████████	██████████	██████████	██	██	
██████████	██████████	██████████	██	██	
██████████		██	██	██	██████████
		██	██	██	
██████████		██	██	██	██████████
		██	██	██	
Przeciętny koszt monitorowania w Programie lekowym (PLN)		4160,0	min	3120,0	Zarządzenie NFZ 71/2015/DGL [38]
Przeciętny koszt monitorowania w Programie lekowym (PLN)		4160,0	maks	5200,0	
Koszt monitorowania poza programem (PLN)		378,0	wartość alternatywna	0,0	Założenie konserwatywne
Częstość dawkowania w profilaktyce pierwotnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	do ukończenia 2 r.ż	2,0	min	1	Program lekowy
Częstość dawkowania w profilaktyce pierwotnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	do ukończenia 2 r.ż	2,0	maks	3	
Częstość dawkowania w profilaktyce pierwotnej (liczba dawek w ciągu tygodnia)	powyżej 2 r.ż	2,5	min	2	
Częstość dawkowania 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 dawkowania 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	■	■	■	Założenie konserwatywne
	w programie narodowym	■	■	■	

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS (w profilaktyce pierwotnej, chorych wcześniej niestosujących czynników osoczopochodnych)

4.3. Pełna populacja

Tabela 37.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji z RSS

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

5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A do ukończenia 26 roku życia, w ramach *Programu lekowego* spowoduje, że część chorych dotychczas leczonych w ramach *Narodowego Programu Leczenia Hemofilii* przystąpi do leczenia w ramach *Programu lekowego*. Należy jednak zwrócić uwagę, że chorzy na hemofilię stosują obecnie profilaktykę w związku z czym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych ograniczy się jedynie do przeniesienia ciężaru jej finansowania ze środków zapewnianych przez Ministerstwo Zdrowia na budżet NFZ. Nie należy spodziewać się wystąpienia innych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

6. Aspekty etyczne i społeczne

Waga problemu zdrowotnego, jakim jest hemofilia dla społeczeństwa została przedstawiona w *Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018* [21].

Chorzy na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne stanowią małą liczbowo grupę i są niewielką częścią ogólnej populacji. Jeżeli jednak uwzględniona zostanie konieczność częstych przyjęć tych chorych do szpitali, bardzo wysokie koszty ich leczenia i trudności w rehabilitacji, to zagadnienie dotyczące stosunkowo niewielkiej grupy osób urasta do problemu społecznego. Życie i zdrowie chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne zależy w głównej mierze od dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia. Miernikiem zabezpieczenia chorych na hemofilię, jak to wskazano powyżej, jest wskaźnik zużycia czynnika VIII w przeliczeniu na 1 mieszkańca rocznie. Przy odpowiednim poziomie zaopatrzenia można zapewnić: leczenie w warunkach domowych, przeprowadzenie większości planowych zabiegów chirurgicznych, długo- i krótkoterminową profilaktykę,

immunotolerancję w przypadku wystąpienia inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia. Dużym osiągnięciem było wdrożenie w Polsce w 2008 r. profilaktyki krwawień u dzieci w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego pn. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, dzięki któremu w przyszłości ograniczona zostanie liczba chorych niepełnosprawnych w następstwie ciężkich powikłań hemofilii. Ponadto zredukowana zostanie liczba niezwykle kosztownych, ortopedycznych zabiegów naprawczych (wszczepianie endoprotez), jakie przeprowadza się u dorosłych z zaawansowaną artropatią hemofilową. Zmniejszy się także liczba hospitalizacji i kosztownych w tej grupie chorych zabiegów kinezyterapii. Wreszcie zmniejszy się odsetek zgonów wywołanych ciężkimi, samoistnymi i pourazowymi wylewami krwi, np. krwawieniami śródczaszkowymi.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 39.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 39.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie


Warunek	Wartość
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

7. Założenia i ograniczenia

W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 9.2. Podstawę limitu w tej grupie limitowej 1090.1 wyznacza produkt leczniczy Nuwiq[®] proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Prognozując liczbę chorych w populacji docelowej w wieku 0-25 lat w okresie od 2010 do 2014 można zaobserwować, że liczba chorych z roku na rok malała. Wniosek ten stoi w sprzeczności z danymi IHiT (patrz rozdział 2.5.1), według których w okresie 2011-2013 ogólna liczba chorych na hemofilię ogółem wzrosła. Prawdopodobnym wyjaśnieniem tej rozbieżności, może być spadek liczby urodzeń chłopców w latach 2010-2014, przy jednoczesnym zachowaniu niskiej umieralności w populacji chorych na hemofilię A, w efekcie czego liczba najmłodszych chorych się zmniejszyła pomimo, wzrostu liczebności populacji ogółem (oraz jej postarzenia). W związku z powyższym w wariancie minimalnym analizy przyjęto, że spadek liczby urodzeń będzie się utrzymywał, a ewolucję populacji w czasie będzie opisywał trend logarytmiczny. W wariancie maksymalnym przyjęto, że nastąpi wzrost populacji docelowej w tempie ok. 23,5 chorych rocznie (zgodnie z tempem wzrostu wynikającym z danych IHiT).

Ponadto w analizie podstawowej przyjęto w oparciu o wyniki raportu Jednostki Koordynującej za rok 2013 [37], że większość chorych na hemofilię A to chorzy z postacią ciężką (86%).

Dodatkowo prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie publikacji *Collins 2014* [11] w oparciu o przewidywany sposób postrzegania marki dla preparatu ReFacto AF[®]. 









Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto z modelu ekonomicznego, w związku z czym podlegają one ograniczeniom opisanym w *Analizie ekonomicznej* [7]. Najważniejsze ograniczenia zostały wymienione poniżej:


Wyznaczenie zużycia czynników krzepnięcia VIII wymagało przyjęcia wartości przeciętnej masy ciała dla całego horyzontu czasowego u chorych w zależności od ich wieku. W tym celu posłużono się danymi z publikacji *Łoś-Rycharska 2006* [19] oraz *Odgen 2004* [24].

W analizie nie uwzględniono również kosztów związanych z założeniem centralnego dostępu dożylnego. Konieczność założenia dostępu nie występuje bowiem w przypadku wszystkich chorych. Jest to indywidualne i uzależnione od możliwości dostępu do żył u danego chorego [32]. Dodatkowo koszty założenia takiego portu są zbliżone w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora.

W analizie koszt monitorowania chorych stosujących profilaktykę wyceniono w oparciu o zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach *Programu lekowego* [26]. Ze względu na brak informacji na temat monitorowania chorych poza *Programem lekowym*, przyjęto, że nie odbywają oni żadnych wizyt kontrolnych, co jest założeniem konserwatywnym.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności: *lek stosowany w ramach programu lekowego Zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*.

Prognozowana łączna liczba chorych w pełnej populacji docelowej (uwzględniając tylko chorych stosujących profilaktykę pierwotną nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi) 

[Redacted text block]

Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji chorych, stosujących profilaktykę pierwotną, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Załączniki

9.1. Dane refundacyjne NFZ

Tabela 40.

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

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 sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990224357	0	0
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990697441	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	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
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	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1	5909990736980	0	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość	EAN	Liczba zrefundowanych opakowań w 2016 roku	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-luty 2017 roku
	wstrzykiwań, 50 j.m./ml	strz. + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry			
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
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

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, 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

9.2. Założenia dotyczące kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu

Zgodnie z art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [35] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania na podstawie wskazań lub przeznaczeń, w których jest refundowany oraz podobnej skuteczności. Lek ReFacto AF[®] spełnia powyższe warunki, w związku z czym kwalifikuje się do wspólnej grupy limitowej.

W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana finansowana jest w ramach grupy istniejącej limitowej 1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante, zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [24].

Założono, że podstawę limitu w grupie limitowej 1090.1 wyznacza produkt leczniczy Nuwiq[®] proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.

9.3. Prognozowana liczba opakowań leku ReFacto AF[®] dostarczona na rynek w kolejnych latach refundacji

Prognozę liczby opakowań leku ReFacto AF[®] dostarczonych na rynek w kolejnych latach w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji refundacyjnej wykonano w oparciu o szacunki dotyczące zapotrzebowania na czynniki krzepnięcia (patrz Tabela 18). Ze względu na fakt, że lek ReFacto AF[®] dostępny jest w 4 prezentacjach konieczne było przyjęcie założeń dotyczących przeciętnego koszyka rynkowego. W związku z tym, że lek ReFacto AF[®] nie jest jeszcze dostępny na rynku przyjęto, że udział każdej prezentacji w koszyku rynkowym będzie jednakowy (25%).

Wielkość dostaw miesięcznych leku wyznaczono jako 1/12 dostaw rocznych. Prognozę przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 41.

Prognozowana liczba opakowań leku ReFacto AF[®] dostarczona na rynek w kolejnych latach refundacji w przeliczeniu na miesiąc (profilaktyka pierwotna, chorzy wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi, wiek chorych 0-18 lat)

Lata refundacji	Liczba chorych	Leczenie czynnikami osoczopochodnymi			Leczenie czynnikiem krzepnięcia		
		2023	2024	2025	2023	2024	2025
2023	100	10	10	10	10	10	10
2024	100	10	10	10	10	10	10
2025	100	10	10	10	10	10	10
2026	100	10	10	10	10	10	10
2027	100	10	10	10	10	10	10

Lp.	Nazwa	2019			2020		
		Q1	Q2	Q3	Q1	Q2	Q3
1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	1	1	1	1	1	1
3	3	1	1	1	1	1	1
4	4	1	1	1	1	1	1
5	5	1	1	1	1	1	1
6	6	1	1	1	1	1	1
7	7	1	1	1	1	1	1
8	8	1	1	1	1	1	1

Tabela 42.
Prognozowana liczba opakowań leku ReFacto AF[®] dostarczona na rynek w kolejnych latach refundacji w przeliczeniu na miesiąc (profilaktyka pierwotna i wtórna łącznie, wiek chorych 0-26 lat)

Lp.	Nazwa	2019			2020		
		Q1	Q2	Q3	Q1	Q2	Q3
1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	1	1	1	1	1	1
3	3	1	1	1	1	1	1
4	4	1	1	1	1	1	1

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

9.4. Opis Programu lekowego

Tabela 43.

Program lekowy zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) – hemofilia A*

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem	1.Pierwotna profilaktyka krwawień: Czynnik VIII: 1)dzieci do ukończenia 2. r.ż. – 25-	1.W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień

1.1 Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. r.ż., ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego.

Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnego (ludzkiego) czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.

1.2 Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi).

Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanego czynnika VIII, minimum drugiej generacji.

1.3 Zapewnienie koncentratów czynnika VIII dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:

1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczo pochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji;

2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.

2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień

2.1 Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. r.ż., chorych na hemofilię A, po wystąpieniu wylewów do stawów.

Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej

40 IU/kg, 1-3 razy w tygodniu;

2) dzieci powyżej 2. r.ż. – 25-40 IU/kg, 2-3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem.

2. Wtórna profilaktyka krwawień:

Czynnik VIII:

1) dzieci do ukończenia 2. r.ż. – 25-40 IU/kg, 2-3 razy w tygodniu;

2) dzieci powyżej 2 r.ż. – 25-40 IU/kg., 3 razy w tygodniu.

3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII do zabiegu, według schematu:

1) pierwsza doba: 40 do 70 IU/kg, co 8 godzin;

2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 IU/kg, co 12 godzin;

3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 IU/kg;

4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 IU/kg.

Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 BU oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.

następujące badania:

1) badania przesiewowe:

a) czas krwawienia (metodą Copley'a),

b) czas częściowej trombolastyiny po aktywacji (APTT),

c) czas protrombinowy (PT),

d) czas trombinowy (TT);

2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;

3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCO), XI, XII;

4) antygen czynnika von Willebranda (vWFAg);

5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);

6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR);

7) morfologia krwi.

W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1 – 7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.

2. Monitorowanie leczenia

2.1. Ocena skuteczności leczenia

W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:

1) RTG stawów – nie częściej niż raz w roku;

2) USG stawów – nie rzadziej niż raz w roku;

3) NMR – w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.

2.2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.

Badania w monitorowaniu leczenia:

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnego (ludzkiego) czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.

2.2Zapewnienie koncentratów osoczopochodnego (ludzkiego) czynnika VIII dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.

3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich chorych z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (>5 BU oraz o mianie ≤5 BU w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).

Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.

Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18. r.ż.:

1)chorzy na hemofilię powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (>5 BU oraz o mianie ≤5 BU w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;

2)chorzy uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.

4. Kryteria wyłączenia

Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie >5 BU oraz o mianie ≤5 BU w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).

- 1) aminotransferaza alaninowa (ALAT) co najmniej raz w roku;
- 2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;
- 3)obecność przeciwciał anti-HBs;
- 4)obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV;
- 5)przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;
- 6)przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;
- 7)USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;
- 8)badanie ogólne moczu.

2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:

- 1)czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT);
- 2)ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII; w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).

2.4. Oznaczanie inhibitora:

- 1)do 150 przetoczeń – co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;
- 2)powyżej 150 przetoczeń – co 6 do 12 miesięcy;
- 3)w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;
- 4)w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.

W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.

W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
<p>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział chorego – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <p>1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (>5 BU) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie ≤5 BU przez ponad 6 miesięcy;</p> <p>2) ukończenie 18. r.ż.</p> <p>6. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18. r.ż. lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Uzupelnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

*Program lekowy dotyczy chorych na hemofilię A i B, tam gdzie było to możliwe w powyższej tabeli przedstawiono jedynie informacje dotyczące hemofilii A

**dotyczy zarówno chorych na hemofilię A oraz B

Źródło: opracowanie własne na podstawie Programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”

9.5. Projekt wnioskowanego Programu lekowego

Tabela 44.

Projekt Programu lekowego zapobiegania krwawieniom u dzieci i dorosłych do ukończenia 26 r.ż. z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)



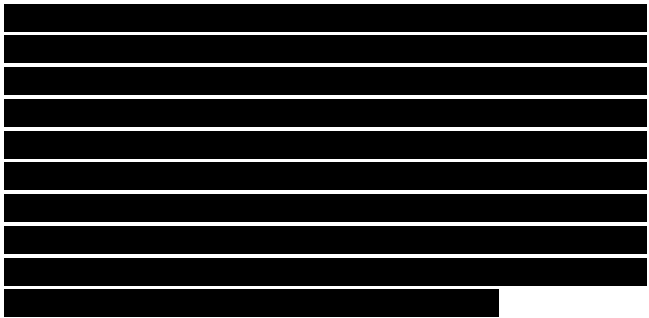



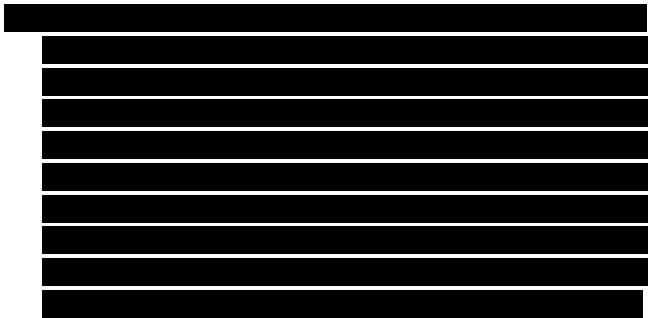

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU








ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
		
		
		
		
		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
		
		
		
		
		
		
		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

		
---	--	--

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

Tabela 45.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.1.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.2.1.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 3
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 3.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 3.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 3.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 3.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 3.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 3.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 3.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 3.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych	TAK, rozdział 3.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 7.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 9.2
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <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
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 9.2.

10. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	18
Tabela 2. Oszacowanie liczby chorych stosujących profilaktykę.....	19
Tabela 3. Liczba dzieci chorych na hemofilię A stosujących profilaktykę w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet	21
Tabela 4. Liczba dorosłych chorych na hemofilię A stosujących profilaktykę w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet	22
Tabela 5. Liczba chorych na hemofilię A w wieku 0-26 lat stosujących profilaktykę w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet	22
Tabela 6. Przejęcie rynku przez ReFacto AF [®] od leku czynników rekombinowanych dostępnych obecnie	25
Tabela 7. Łączna liczba chorych stosująca lek ReFacto AF [®] w scenariuszu nowym	26
Tabela 8. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	27
Tabela 9. Ceny opakowań leku ReFacto AF[®]	28
Tabela 10. Koszt czynników krzepnięcia VIII w przeliczeniu na j.m.....	29
Tabela 11. Dawkowanie czynników krzepnięcia VIII w profilaktyce krwawień.....	31
Tabela 12. Koszt leków (stosowanych w profilaktyce) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie	31
Tabela 13. Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN)	32
Tabela 14. Struktura populacji docelowej ze względu na wiek, typ stosowanych czynników oraz rok refundacji w scenariuszu istniejącym w wariancie prawdopodobnym	38
Tabela 15. Struktura populacji docelowej ze względu na wiek, typ stosowanych czynników oraz rok refundacji w scenariuszu istniejącym w wariancie minimalnym	39
Tabela 16. Struktura populacji docelowej ze względu na wiek, typ stosowanych czynników oraz rok refundacji w scenariuszu istniejącym w wariancie maksymalnym	40
Tabela 17. Zapotrzebowanie na czynniki krzepnięcia w scenariuszu istniejącym (tys. j.m.)..	42
Tabela 18. Zapotrzebowanie na czynniki krzepnięcia w scenariuszu nowym (tys. j.m.)	42
Tabela 19. Zapotrzebowanie na badania diagnostyczne w scenariuszu istniejącym	43
Tabela 20. Zapotrzebowanie na badania diagnostyczne w scenariuszu nowym.....	43
Tabela 21. Podsumowanie kosztów	43


Tabela 22. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	44
Tabela 23. Aktualne wydatki budżetowe.....	46
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS w profilaktyce pierwotnej u chorych wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (PLN)	48
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS w profilaktyce pierwotnej u chorych wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (PLN)	49
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (profilaktyka wtórna i pierwotna łącznie) (PLN)	50
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (profilaktyka wtórna i pierwotna łącznie) (PLN)	51
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN).....	53
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN).....	54
Tabela 30. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	61
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji z RSS (w profilaktyce pierwotnej, chorych wcześniej niestosujących czynników osoczopochodnych) ..	64
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS (w profilaktyce pierwotnej, chorych wcześniej niestosujących czynników osoczopochodnych) ..	67
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji z RSS (w profilaktyce pierwotnej i wtórnej łącznie)	69
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS (w profilaktyce pierwotnej i wtórnej łącznie)	72
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji z RSS	75
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS	77

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji z RSS	80
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS	82
Tabela 39. Aspekty społeczne i etyczne	86
Tabela 40. Liczba zrefundowanych opakowań czynników krzepnięcia VIII od stycznia 2016 roku do lutego 2017	90
Tabela 41. Prognozowana liczba opakowań leku ReFacto AF [®] dostarczona na rynek w kolejnych latach refundacji w przeliczeniu na miesiąc (profilaktyka pierwotna, chorzy wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi, wiek chorych 0-18 lat)	96
Tabela 42. Prognozowana liczba opakowań leku ReFacto AF [®] dostarczona na rynek w kolejnych latach refundacji w przeliczeniu na miesiąc (profilaktyka pierwotna i wtórna łącznie, wiek chorych 0-26 lat)	97
Tabela 43. Program lekowy zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) – hemofilia A*	98
Tabela 44. Projekt Programu lekowego zapobiegania krwawieniom u dzieci i dorosłych do ukończenia 26 r.ż. z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)	101
Tabela 45. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	107

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	16
Rysunek 2. Liczba dzieci chorych na hemofilię A w latach 2010-2020	20
Rysunek 3. Przejęcie rynku przez ReFacto AF [®] od leku Advate [®]	24
Rysunek 4. Liczba dzieci stosujących czynniki rekombinowane w profilaktyce pierwotnej w latach 2010-2016.	36
Rysunek 5. Liczba dzieci chorych stosujących czynniki rekombinowane w latach 2010-2020 (wariant prawdopodobny)	37
Rysunek 6. Liczba dzieci chorych stosujących czynniki rekombinowane w latach 2010-2020 (wariant minimalny)	37

Rysunek 7. Liczba dzieci chorych stosujących czynniki rekombinowane w latach 2010-2020 (wariant maksymalny).....	38
Rysunek 8. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, populacja 0-18 lat, chorzy wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi, profilaktyka pierwotna	61

-
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Advate[®],
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000520/WC500022467.pdf
 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunate[®],
http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Immunate_Baxter_250.pdf
 10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Refacto AF[®],
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000232/WC500049008.pdf
 11. Collins P.,m Palmer B., Chalmers E., 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
 12. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 13. Dane refundacyjne NFZ za okres styczeń 2016 – luty 2017
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 31.05.2017)
 14. 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
 15. Główny Urząd Statystyczny, Baza demograficzna,
<http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/StartIntro.aspx> (data dostępu: 31.08.2016)
 16. Główny Urząd Statystyczny, Piramida ludności, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/> (data dostępu: 31.08.2016)
 17. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (dostęp online: 17.05.2016)
 18. 
 19. Łoś-Rycharska E., Adamska I., Swincow G., i in., *Średnia masa ciała dzieci w wieku do 18 miesięcy życia karmionych naturalnie i mlekiem modyfikowanym*, Wiadomości lekarskie 2006, LIX, 5-6
-

-
20. 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)

 21. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018,
http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/narodowy_program_leczenia_hom_2122011.pdf (dostęp online 16.03.2016)

 22. Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005 – 2011,
http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/hemofilia_06012010.pdf (dostęp online: 15.03.2016)

 23. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009
https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiyk4DZz9vLAhXGHJoKHbGsAv8QFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.nfz.gov.pl%2Fdownload%2Fgfx%2Fnfz%2Fpl%2Fdefaultstronaopisowa%2F349%2F16%2F1%2Fprogramy_terapeutyczne_2009.pdf&usg=AFQjCNHMPfOSjK4zR_J-XEv-9s7VzvMGDQ&sig2=oG36UugDGQqJBH0Qxnj7TA&cad=rja (dostęp online 25.03.2016)

 24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 roku,
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=E34CF6A935EEF617BCC745E7958E07B9?year=2016&act=27b> (dostęp online: 24.03.2016)

 25. 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

 26. Projekt Programu lekowego Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-D 66, D 66, D 67)

 27. 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-swiadczeniodawcy/zespoły-koordynujace/zapobieganie-krwawieniom-u-dzieci-z-hemofilia-a-i-b-protokoły,7.html> (dostęp online: 16.05.2017)
-

28. *Raport waga i nadwaga Polaków,*

http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf

(dostęp online: 24.03.2016)

29. 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>

30. 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/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf

31. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok

32. Strona internetowa: <http://idn.org.pl/hemofilia/j.htm> [dostęp online 15.06.2016]

33. Strona internetowa:

<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/slajd?mr=m&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=26&ma=0017222> [dostęp online 24.06.2016]

34. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)

35. 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.)

36. 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)

37. Wyniki raportu Jednostki Koordynującej za 2013 rok, <http://www.nck.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Wyniki-raportu-Jednostki-Koordynuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf> (data dostępu: 16.05.2017)

-
38. Zakład Zamówień Publicznych Przy Ministrze Zdrowia, Ogłoszenie o przetargu numer ZZP-58/17 z dnia 17-03-2017 <http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1564> (data dostępu 8.06.2017)
 39. Zakład Zamówień Publicznych Przy Ministrze Zdrowia, Ogłoszenie o przetargu numer ZZP-271/16 z dnia 25-10-2016 <http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1484> (data dostępu 8.06.2017)
 40. 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)
 41. Zarządzenie nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
-

