

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.0



OBIZUR® W LECZENIU KRWAWIEŃ W NABYTEJ HEMOFILII A



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 8 kwietnia 2020

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Shire Polska Sp. z o.o.

Plac Europejski 1
00-844 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Stan aktualny	9
1.3. Założenia analizy	10
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	12
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	12
2.2. Forma analizy	12
2.3. Perspektywa analizy	13
2.4. Horyzont czasowy analizy	13
2.5. Populacja	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
2.5.2. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14
2.5.3. Populacja docelowa	14
2.6. Częstość występowania krwawień	17
2.7. Liczba rzutów leczenia przypadających na jeden epizod krwawienia	18
2.8. Rozpowszechnienie preparatu Obizur® w populacji docelowej	19
2.9. Udziały pozostałych interwencji stosowanych w populacji docelowej	20
2.10. Pozostałe dane uwzględnione w analizie	23
2.11. Analiza wrażliwości	24
3. WYNIKI ANALIZY	26
3.1. Populacja docelowa	26
3.1.1. Scenariusz istniejący	26
3.1.2. Scenariusz nowy	26
3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym	27
3.3. Wydatki w scenariuszu nowym	27
3.4. Wydatki inkrementalne	28
3.5. Podsumowanie	28

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	30
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	30
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	30
5. PODSUMOWANIE	32
6. WNIOSKI	33
7. OGRANICZENIA.....	34
8. DYSKUSJA	35
9. BIBLIOGRAFIA	38
10. SPIS TABEL	41
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	43
ANEKS A.....	45
A.1. Analiza wrażliwości	45
A.1.1. Scenariusze analizy wrażliwości	45
A.1.2. Wyniki	46
A.1.3. Podsumowanie	47
A.2. Populacja docelowa	48
A.2.1. Źródła danych	48
A.2.2. Dane dodatkowe	51

Indeks skrótów

AHA	Nabyta hemofilia typu A (<i>Acquired Haemophilia A</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPCC	Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (<i>Activated Prothrombin Complex Concentrates</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BPA	Koncentraty omijające inhibitor (<i>By-Passing Agents</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPLH	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne
OBI	Obizur
rFVIIa	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (<i>recombinant activated factor VIIa</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu preparatu Obizur® (susoctocog alfa [rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej] ang. *recombinant porcine factor VIII*) w leczeniu epizodów krwawień wymagających stosowania czynników omijających (BPA, ang. *by-passing agents*) u dorosłych z hemofilią nabytą typu A (AHA, ang. *acquired hemophilia A*) spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (FVIII, ang. *factor VIII*).

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania interwencji uwzględnionych w analizie wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są tożsame. W obliczeniach uwzględniono 3,5-letni horyzont czasowy, zakładając finansowanie preparatu Obizur® (OBI) począwszy od połowy 2020 roku. Założono, że OBI będzie finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach modułu IV, który umożliwi stosowanie nowych leków i preparatów (w tym rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII - Obizur®), do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. Należy pamiętać, że finansowanie substancji zapewnionych w ramach modułu IV NPLH odbywać się będzie w ramach zaakceptowanego, stałego budżetu programu, kosztem zmniejszonego wolumenu stosowanych dotychczas produktów leczniczych.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII, u których niezbędne jest zastosowanie czynników omijających w leczeniu doraźnym krwawień. Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane Narodowego Centrum Krwi (NCK) dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem nabytej hemofilii typu A (AHA) leczonych z zastosowaniem BPA w Polsce w latach 2013–2018.

Dawkowanie OBI określono na podstawie odnalezionych danych literaturowych. Dawkowanie i rozpowszechnienie aktualnie stosowanych preparatów: rekombinowanego czynnika krzepnięcia (rFVIIa, NovoSeven®) oraz koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, FEIBA®) ustalono w oparciu o dane NCK.

Koszty jednostkowe preparatów omijających inhibitor wymaganych do zatrzymania krwawienia wyznaczono w oparciu o wyniki przetargów publicznych.

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania OBI oraz utrzymanie obecnego rozpowszechnienia rFVIIa oraz aPCC. W scenariuszu nowym założono finansowanie OBI ze środków publicznych. [REDACTED]

laboratoryjnego monitorowania postępów leczenia, co niesie ze sobą ryzyko niewłaściwego dawkowania, a w konsekwencji prowadzić może do niebezpiecznej dla zdrowia i życia pacjentów zakrzepicy żyłnej lub tętniczej. Wartym podkreślenia jest fakt, iż Obizur® jest pierwszym dostępnym w Europie rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII pochodzenia wieprzowego, który jest skuteczny w krzepnięciu krwi, przy jednoczesnej minimalnej reaktywności krzyżowej inhibitora ludzkiego FVIII przeciwko OBI lub zupełnym jej braku.

Zwraca uwagę również niska liczebność wnioskowanej dla OBI populacji refundacyjnej, która pozwala zakwalifikować wnioskowane wskazanie jako chorobę ultraradką. Choroby ultraradkie cechują się bardzo niską chorobowością – wskazanie ultraradkie jest definiowane jako stan kliniczny występujący nie częściej niż u jednej osoby na 50 000. Przy uwzględnieniu najnowszych polskich danych demograficznych, maksymalna liczebność populacji z chorobą ultraradką w Polsce wynosi 768 osób. Z uwagi na fakt, że populacja oszacowana dla analizowanego wskazania refundacyjnego jest zdecydowanie niższa od granicznej maksymalnej liczebności populacji schorzenia ultraradkiego, decyzje podejmowane w sprawie objęcia OBI finansowaniem ze środków publicznych wymagają podejścia egalitarnego.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu preparatu Obizur® (susococog alfa [rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej] ang. *recombinant porcine factor VIII*; r-pFVIII) w leczeniu epizodów krwawień wymagających stosowania czynników omijających (BPA, ang. *by-passing agents*) u dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią typu A (AHA, ang. *acquired hemophilia A*) spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (FVIII, ang. *factor VIII*).

1.2. Stan aktualny

Liczebność populacji docelowej w roku 2020

Liczebność populacji docelowej ustalono w oparciu o dane z bazy danych Narodowego Centrum Krwi (nazywaną dalej bazą NCK). W bazie opisano wszystkie zarejestrowane w Polsce przypadki epizodów krwawień u pacjentów ze skazami krwotocznymi leczone w ramach NCK, w tym krwawienia u pacjentów z hemofilią nabytą. [REDACTED]

[REDACTED] Poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów, u których zastosowano leczenie związane z epizodami krwawień w hemofilii nabytej. Leczenie to uwzględnia stosowanie preparatów omijających (BPA, ang. *by-passing agents*), desmopresyny oraz FVIII.

Tabela 1.
Liczba pacjentów z hemofilią nabytą w Polsce

Rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018*	Łącznie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie doraźne krwawień w populacji docelowej za pomocą BPA zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji oszacowanej na [] osób w 2020 roku. Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Tabela 2.
Szacunkowe wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku*

Parametr	Wartość
[]	[]
[]	[]
[]	[]

* Oszacowanie wydatków wyznaczone na podst. metodyki przyjętej w scenariuszu aktualnym analizy BIA

1.3. Założenia analizy

Analizę przeprowadzono w 3,5-letnim horyzoncie czasowym, zakładając finansowanie OBI ze środków publicznych począwszy od połowy 2020 roku w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH). Długość horyzontu czasowego określono zgodnie z czasem trwania obowiązującego NPLH. Budżet aktualnego NPLH został zdefiniowany na lata 2019-2023, w związku z czym horyzont czasowy niniejszej analizy obejmuje kolejne lata kalendarzowe aż do zakończenia obowiązywania obecnego programu w roku 2023.

Oszacowanie i prognozę liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane z bazy NCK, wyznaczając roczną liczbę pacjentów, u których występują krwawienia leczone czynnikami omijającymi (aPCC lub rFVIIa) oraz liczbę rzutów terapii przypadających na pojedynczy epizod krwawienia. W analizie wyznaczono wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym – w przypadku utrzymania obecnej sytuacji refundacyjnej, to jest finansowania ze środków publicznych w populacji docelowej preparatów FEIBA® i NovoSeven® oraz przy założeniu finansowania w populacji docelowej preparatu Obizur® (scenariusz nowy). Wyznaczono również wydatki inkrementalne, to jest różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

Dawkowanie OBI określono na podstawie danych z badań klinicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej [2]. Dawkowanie BPA wyznaczono jako średnią dawkę na kg masy ciała pacjenta na rzut leczenia na podstawie danych z bazy NCK (alternatywnie w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dawkowanie wyznaczone na podstawie danych literaturowych). W analizie uwzględniono również średnią liczbę epizodów krwawienia na rok na pacjenta z populacji docelowej (a zatem na pacjenta, u którego wystąpiło w danym roku przynajmniej jedno krwawienie) oraz średnią liczbę rzutów leczenia przypadających na jeden epizod krwawienia.

Koszty preparatu Obizur® określono w oparciu o dane otrzymane przez Zamawiającego. Koszty preparatów omijających wyznaczono w oparciu o wyniki najnowszych przetargów publicznych dotyczących omawianych czynników. W analizie uwzględniono jedynie koszty preparatów Obizur®, FEIBA® i NovoSeven®.

W poniższej tabeli (Tabela 3) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów wymagających leczenia czynnikami omijającymi	Baza NCK	[3]
Rozpowszechnienie	Obizur®	Założenia własne	-
	BPA	Baza NCK	[3]
Dawkowanie	Obizur®	Badania odnalezione w ramach analizy klinicznej	[4–11]
	BPA	Baza NCK	[3]
Koszty	Obizur®	Dane Zamawiającego	-
	BPA	Przetargi publiczne	[12]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla susoctocogu alfa (preparat Obizur®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią A (AHA), u których występują krwawienia wymagające stosowania BPA. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy.
3. Określono średnią liczbę epizodów krwawień występujących w populacji docelowej w ciągu roku oraz liczbę rzutów leczenia przypadających na te krwawienia. Założono upraszczająco, że na II połowę 2020 roku przypada połowa rocznej liczby rzutów leczenia przeciwwkrwotocznego stosowanego w populacji docelowej.
4. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
5. Określono schematy dawkowania i koszty jednostkowe związane z interwencjami uwzględnionymi w analizie.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania OBI ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu OBI ze środków publicznych.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie

prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [13], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (MZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania technologii medycznych uwzględnionych w analizie (brak współpłacenia) wyniki z obu perspektyw są tożsame – w tekście analizy koszty związane z leczeniem epizodów krwawień określane są jako koszty płatnika publicznego.

W analizie przyjęto, że preparat Obizur® będzie finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach modułu IV, który umożliwia stosowanie nowych leków i preparatów (w tym rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII - Obizur®), do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. Należy pamiętać, że finansowanie substancji zapewnionych w ramach modułu IV NPLH odbywać się będzie w ramach zaakceptowanego, stałego budżetu programu, kosztem zmniejszonego wolumenu stosowanych dotychczas produktów leczniczych.

Ze względu na zakładany sposób finansowania (w ramach programu zdrowotnego finansowanego z budżetu Ministerstwa Zdrowia, bez włączenia do wykazu leków refundowanych) nie będzie tworzona grupa limitowa dla preparatu Obizur® i nie będzie on włączany do istniejącej grupy limitowej.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3,5-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Obizur® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne począwszy od połowy 2020 roku. Długość horyzontu czasowego określono zgodnie z czasem trwania obowiązującego NPLH. Budżet aktualnego NPLH został zdefiniowany na lata 2019-2023, w związku z czym horyzont czasowy niniejszej analizy obejmuje kolejne lata kalendarzowe aż do zakończenia obowiązywania obecnego programu w roku 2023. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [14] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Założony horyzont czasowy obejmuje okres zalecany przez wytyczne AOTMiT.

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego wskazaniem do stosowania preparatu Obizur® jest leczenie epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII. Produkt leczniczy Obizur® jest wskazany do stosowania u dorosłych [15].

W opisie NPLH na lata 2012–2018 [16] wskazano na podstawie danych IHiT z listopada 2015 roku, że liczba chorych na AHA to 44 osoby. W dokumencie NPLH na lata 2019–2023 [17], powołując się na to samo źródło danych raportowano, że liczba ta wzrosła do 47 osób (stan na marzec 2018 roku). We wspomnianym dokumencie wskazano również, że łączna liczba chorych, którzy przynajmniej raz przyjęli lek w ramach NPLH na lata 2012–2018 to 44 osoby (dane z 2017 roku). Na podstawie danych z bazy NCK liczba żyjących pacjentów, którzy w latach 2013–2018 przynajmniej raz leczeni byli z powodu AHA to ■ osoby (stan na 29 czerwca 2018). Należy zaznaczyć, że przedstawione powyżej liczby pacjentów z AHA dotyczą skumulowanej liczby zdiagnozowanych chorych i są wyższe niż średnie roczne liczby leczonych pacjentów. Zgodnie z danymi z bazy NCK rocznie leczenia wymaga średnio ■ pacjentów z AHA.

2.5.2. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie susoctocog alfa (Obizur®) nie jest refundowany w Polsce i można przyjąć, że liczba osób stosujących go wynosi 0.

2.5.3. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A (AHA) spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII, u których niezbędne jest zastosowanie czynników omijających w leczeniu doraźnym krwawień.

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej przeanalizowano dane z bazy NCK. Rejestr ten zawiera dane 4995 leczonych pacjentów z rozpoznaniem choroby von Willebranda, nabytej lub wrodzonej hemofilii A, hemofilii B, fibrynogenemii, nabytego zespołu von Willebranda, niedoboru czynnika V, VII, X, XI, XIII lub wrodzonej płytkowej skazy krwotocznej. Baza obejmuje dane dotyczące leczenia pacjentów w latach 2012–2018 (dane za rok 2018 niepełne). Szczegółowy proces analityczny przedstawiono w opisie analizy ekonomicznej [1] (rozdz. *Dane źródłowe -> Wprowadzenie*).

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, którzy stosowali BPA ze względu na hemofilię nabytą w Polsce.

Tabela 4.
Liczba pacjentów z hemofilią nabytą stosujących BPA w Polsce

Rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018*	Łącznie

Aby określić liczbę pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach, na podstawie powyższych danych wyznaczono średnią roczną liczbę pacjentów leczonych (bez uwzględnienia niepełnych danych z roku 2018). Ze względu na znaczne wahania liczby pacjentów leczonych w kolejnych latach nie przeprowadzono dopasowania parametrycznego linii trendów.

W ramach analizy przeprowadzono również przeszukiwanie systematyczne baz informacji medycznej. Przeszukane zostały baza PubMed (w tym Medline) [18] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [19]. Wykorzystane strategie wyszukiwania oraz odnalezione dane epidemiologiczne przedstawiono w aneksie (rozdział A.2.1.1). W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono opublikowanych polskich danych dotyczących epidemiologii AHA w Polsce, dlatego dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukiwanie sieci Internet.

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 publikacje na temat epidemiologii AHA w Polsce [20–22]. Publikacje te raportują współczynniki zapadalności AHA w Polsce (zapadalność prezentowana w odnalezionych publikacjach jest tożsama z roczną wykrywalnością i wyznaczana na podstawie nowych rozpoznań AHA w danym ośrodku czy rejestrze). Z uwagi na fakt, że znaczna część pacjentów z AHA leczona jest w pojedynczych latach [redacted] – przyjęto, że liczba nowych chorych na rok wyznaczona na podstawie współczynnika zapadalności/wykrywalności może w zadowalającym stopniu przybliżać liczbę pacjentów leczonych z powodu AHA w ciągu roku.

W publikacji Zdziarska 2013 [20] raportowano informacje dotyczące chorych z Małopolski, leczonych w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie, zaś w badaniu Kośka 2016 [21] prezentowano epidemiologię AHA w województwie lubelskim na podstawie liczby przypadków AHA wykrytych w Pracowni Skaz Krwotocznych RCKiK w Lublinie. Najpełniejsze dane przedstawiono natomiast w publikacji Windyga 2015 [22], w ramach której informowano o wstępnych wynikach polskiego rejestru AHA-POL obejmującego cztery ośrodki hematologiczne w Warszawie, Krakowie, Poznaniu i Łodzi.

Tabela 5.
Oszacowanie liczby nowo diagnozowanych chorych w Polsce w ciągu roku

Parametr	Wartość	Źródło
Wykrywalność [N / 1 mln osób]	1,20	Windyga 2015 [22]
Populacja Polski	38 411 148	GUS, Rocznik Demograficzny 2019 [23]
Liczba nowo diagnozowanych / rok	46	Obliczenia własne

W kolejnym kroku wyznaczono liczbę pacjentów z krwawieniami, którzy wymagają leczenia BPA. Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o publikacje Windyga 2015 oraz Zdziarska 2013. Wyznaczony na podstawie ww. publikacji odsetek pacjentów wymagających stosowania BPA wynosi 70,69% (Tabela 6).

Tabela 6.
Odszetek chorych na AHA z krwawieniami wymagających podania BPA

Źródło	N	n	Odszetek pacjentów z krwawieniami wymagających BPA
Windyga 2015	51	36	70,59%
Zdziarska 2013	7	5	71,43%
Średnia			70,69%

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dorosłych pacjentów z AHA z krwawieniami, u których istnieje konieczność zastosowania BPA (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczba chorych na AHA z krwawieniami wymagających podania BPA na podst. polskich danych

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowo diagnozowanych chorych / rok	46	Windyga 2015 [22], GUS [23]
Odszetek pacjentów z krwawieniami wymagających BPA	70,69%	Windyga 2015 [22], Zdziarska 2013 [20]
Liczba nowych pacjentów z krwawieniami wymagających BPA	33	-

W ramach przeszukania odnaleziono również zagraniczne dane z rejestrów dotyczące pacjentów z hemofilią nabytą. Przeprowadzono zatem kolejny wariant obliczeń, w którym do liczby nowych pacjentów określonej na podstawie publikacji Windyga 2015 odniesiono odsetki kolejno: chorych, u których występują epizody krwawienia i osób z krwawieniami wymagających BPA (oszacowania odsetków i źródła wykorzystanych danych przedstawiono w aneksie, rozdz. A.2.1.1). Kolejne etapy przeprowadzonych obliczeń podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 8.
Liczba chorych na AHA z ciężkimi krwawieniami wymagających podania BPA na podst. polskich i zagranicznych rejestrów

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowo diagnozowanych chorych / rok	46	Windyga 2015 [22], GUS [23]
Odszetek osób, u których występują epizody krwawienia ^{ab}	92,31%	Windyga 2015 [22], Baudo 2012 [24], Collins 2007 [25], Borg 2013 [26], Kessler 2016 [27]
Liczba osób, u których występują epizody krwawienia	43	-
Odszetek pacjentów wymagających BPA wśród osób ^{ac} z krwawieniem	51,59%	Windyga 2015 [22], Baudo 2012 [24], Borg 2013 [26]
Liczba pacjentów wymagających BPA	22	-

a) Średnia z wartości raportowanych w publikacjach źródłowych – szczegóły w:

b) Tabela 41
c) Tabela 42

Ostatecznie w analizie podstawowej uwzględniono oszacowanie na podstawie danych z bazy NCK, przyjmując, że w ciągu roku ■ pacjentów z AH będzie wymagało leczenia BPA z powodu hemofilii nabytej. Obliczenia przeprowadzone na podstawie polskich publikacji wykorzystano w scenariuszu maksymalnym, zaś liczebność populacji docelowej w scenariuszu minimalnym określono na podstawie polskich i zagranicznych rejestrów (Tabela 9).

Tabela 9.
Podsumowanie oszacowania populacji docelowej

Parametr	Scenariusz podstawowy	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Liczba nowo diagnozowanych chorych	-	46	46
Odsetek osób, u których występują epizody krwawienia	-	92,31%	-
Liczba osób, u których występują epizody krwawienia	-	43	-
Odsetek pacjentów wymagających BPA wśród osób z krwawieniem	-	51,59%	-
Odsetek pacjentów z krwawieniami wymagających BPA	-	-	70,69%
Populacja docelowa	■	22	33

2.6. Częstość występowania krwawień

W celu wyznaczenia częstości krwawień u pacjentów z AHA przeanalizowano dane z bazy NCK. Określenie rocznej częstości występowania krwawień wymagało identyfikacji poszczególnych epizodów krwawień u pacjentów (w dostarczonej bazie nie jest zawarta jednoznaczna identyfikacja epizodów krwawień). Z uwagi na różnorodny przebieg krwawień występujących w AHA określenie obiektywnych kryteriów umożliwiających przypisanie rekordów danego pacjenta do kolejnych krwawień jest znacznie utrudnione. W związku z tym podział rekordów na krwawienia przeprowadzono na podstawie subiektywnej oceny, opierając się głównie na datach wygenerowania rekordów oraz przypisanej im liczbie dni przetoczeń. Wyznaczona w ten sposób liczba epizodów krwawień na pacjenta na rok stanowi podstawowy wariant obliczeń dotyczących częstości występowania krwawień u pacjentów z AHA. Wpływ przyjętych założeń testowano w ramach analizy wrażliwości, zakładając ściśle określone kryteria rozdziału rekordów między występujące po sobie krwawienia. W minimalnym wariantcie oszacowań (wariant II obliczeń, minimalny ze względu na liczbę krwawień na pacjenta) przyjęto, że nowe krwawienie rozpoczyna się, jeśli odstęp między kolejnymi rekordami wynosi > 14 dni, w oszacowaniu maksymalnym (wariant III obliczeń) odstęp ten określono na > 2 dni. Zestawienie otrzymanych wyników przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Średnia liczba epizodów krwawień / pacjenta / rok (na podst. danych NCK)

Wariant obliczeń	Liczba krwawień*
Wariant I (podstawowe oszacowanie liczby krwawień)	■
Wariant II (minimalne oszacowanie liczby krwawień)	■
Wariant III (maksymalne oszacowanie liczby krwawień)	■

* Liczba krwawień na rok na pacjenta, u którego występuje krwawienie

Otrzymane wyniki są względnie spójne z informacjami odnalezionymi w literaturze. W publikacji Borg 2013 [26] wskazano, że u 26 z 72 pacjentów z AHA, u których wystąpiło krwawienie w ciągu roku, wystąpiło jeszcze 66 powtórnych krwawień, z których 28 leczonych było z zastosowaniem BPA. Wynika z tego, że na jedno krwawienie u pacjenta z AHA przypada w ciągu roku dodatkowo 0,4 ponownego krwawienia wymagającego BPA (średnia liczba krwawień / pacjenta / rok wynosi 1,4).

2.7. Liczba rzutów leczenia przypadających na jeden epizod krwawienia

Podczas leczenia jednego epizodu krwawień koniecznym może być zastosowanie więcej niż jednej interwencji. Na podstawie informacji przedstawionych w opracowaniu AOTMiT 2018 [28] dotychczas leczenie pierwszego wyboru stanowi monoterapia z zastosowaniem rFVIIa lub aPCC. W przypadku niepowodzenia ww. terapii można kontynuować leczenie zmieniając stosowany preparat na inny (np. terapia rFVIIa kontynuowana za pomocą aPCC) lub stosować leczenie sekwencyjne koncentratami omijającymi inhibitor (naprzemiennie stosowane rFVIIa oraz aPCC, bez ustalonej kolejności). Z danych literaturowych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej [2] wynika, że również OBI może być stosowany na dowolnym etapie ścieżki terapeutycznej w ramach różnych schematów leczenia. W związku z wynikami analizy klinicznej wskazującymi na zbliżoną efektywność Obizuru w porównaniu z rFVIIa i aPCC stosowanymi w ramach rzutu leczenia epizodu krwawienia, w ramach niniejszej analizy zrezygnowano z prezentowania wyników na epizod krwawienia – przedstawiono je natomiast w przeliczeniu na rzut leczenia.

Rzut leczenia rozumiany jest jako pojedyncza terapia z zastosowaniem danego preparatu niezależnie od etapu leczenia przeciwkrwotocznego, na którym go zastosowano. W przypadku terapii sekwencyjnej przyjęto, że rzut terapii obejmuje wszystkie podania danego czynnika (a zatem terapia sekwencyjna składa się z 2 rzutów leczenia; analogicznie ma to miejsce w terapii mieszanej). Czynniki mogą być podawane naprzemiennie nawet kilkakrotnie w ciągu jednej doby, uwzględnienie pojedynczego podania jako oddzielnego rzutu leczenia przekładałoby się na znaczne obniżenie zużycia analizowanych interwencji. W świetle powyższego przyjęta metodyka obliczeń dawki preparatu na rzut leczenia wydaje się zasadna.

Średnią liczbę rzutów leczenia przypadającą na jeden epizod krwawienia wyznaczono na podstawie danych NCK. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Średnia liczba rzutów leczenia / epizod krwawienia (na podst. danych NCK)

Wariant obliczeń	Liczba rzutów leczenia
Wariant I (podstawowe oszacowanie liczby krwawień)	■
Wariant II (minimalne oszacowanie liczby krwawień)	■
Wariant III (maksymalne oszacowanie liczby krwawień)	■

2.8. Rozpowszechnienie preparatu Obizur® w populacji docelowej

Prognoza rozpowszechnienia preparatu Obizur® w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA jest obciążona znaczną niepewnością. Nie odnaleziono danych o rozpowszechnieniu ocenianej technologii na europejskich i światowych rynkach.

■
■
■
■
■
■

Tabela 12.
Rozpowszechnienie preparatu Obizur® w rzutach leczenia przeciwkrwotocznego – analiza podstawowa

Preparat	2020	2021	2022	2023
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ założeń dotyczących rozpowszechnienia OBI w populacji docelowej przyjmując kolejno minimalne i maksymalne rozpowszechnienie OBI. Rozpowszechnienie minimalne/maksymalne wyznaczono poprzez odjęcie/dodanie 10 punktów procentowych do wartości przyjętych w analizie podstawowej (Tabela 13).

Tabela 13.
Rozpowszechnienie preparatu Obizur® w rzutach leczenia przeciwkrwotocznego – analiza wrażliwości

Wariant obliczeń	Preparat	2020	2021	2022	2023
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

2.9. Udziały pozostałych interwencji stosowanych w populacji docelowej

Udziały pozostałych interwencji stosowanych w populacji docelowej określono w oparciu o dane NCK (opis bazy danych przedstawiono w rozdz. 2.6). Udziały poszczególnych czynników zależą od założeń przyjętych w procesie identyfikacji krwawień na podstawie rekordów bazy. W związku z tym, przy zamianie założeń dotyczących identyfikacji epizodów krwawień, zmianie ulega również przyjęte rozpowszechnienie aktualnie stosowanych interwencji.

Tabela 14.
Rozpowszechnienie preparatów stosowanych w leczeniu krwawień u chorych na AHA (odsetek rzutów na podst. danych NCK)

Schemat leczenia	Wariant obliczeń		
	Podst.	Min*	Max**
NovoSeven®	■	■	■
FEIBA®	■	■	■

* Odstęp pomiędzy epizodami > 14 dni

** Odstęp pomiędzy epizodami > 2 dni

Ponadto przeprowadzono także analizę udziałów stosowanych aktualnie schematów leczenia doraźnego u pacjentów z AHA na podstawie danych NCK. Następnie otrzymane wyniki porównano z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem AHA w Polsce. Wyniki dotyczące rozpowszechnienia schematów leczenia określone na podst. danych NCK przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15), zaś szczegóły walidacji przeprowadzonej analizy danych raportowanych w bazie NCK opisano w dalszej części niniejszego rozdziału.

Tabela 15.
Rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych w leczeniu krwawień u chorych na AHA (na podst. danych NCK)

Schemat leczenia	Wariant obliczeń		
	Podst.	Min*	Max**
Monoterapia aPCC	■	■	■
Monoterapia rFVIIa	■	■	■
aPCC → rFVIIa	■	■	■
rFVIIa → aPCC	■	■	■
Terapia sekwencyjna	■	■	■

* Odstęp pomiędzy epizodami > 14 dni

** Odstęp pomiędzy epizodami > 2 dni

Badanie ankietowe przeprowadzone zostało wśród ekspertów klinicznych w marcu 2018 roku [29]. Badanie to dotyczyło aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu ciężkich krwawień u pacjentów z hemofilią nabytą i objęło ośrodki leczenia hemofilii w Katowicach, Wrocławiu, Warszawie, Krakowie i Gdańsku. Respondenci poproszeni zostali o wskazanie liczby wszystkich przypadków pacjentów z hemofilią nabytą typu A, którzy między 1 stycznia 2016 a 31 grudnia 2017 rozpoczęli leczenie

hemostatyczne z powodu krwawienia (z rozróżnieniem na epizody ciężkich i nieciężkich krwawień) oraz szczegółowe opisanie ścieżek leczenia zastosowanych w leczeniu ciężkich krwawień. Rozpowszechnienie schematów leczenia ciężkich krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A wyznaczone na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Liczba (odsetek) epizodów krwawień leczonych z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia (na podst. badania ankietowego)

				■			■

W celu weryfikacji poprawności podziału rekordów z bazy danych NCK na poszczególne epizody krwawień, przeprowadzono analizę rozpowszechnienia schematów leczenia w oparciu o dane NCK, w której uwzględniono wyłącznie rekordy epizodów krwawień leczonych w ośrodkach leczenia hemofilii w Katowicach, Wrocławiu, Warszawie, Krakowie i Gdańsku w latach 2016–2017. Porównanie wyników uzyskanych w badaniu ankietowym oraz oszacowań przeprowadzonych na podstawie bazy NCK przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Liczba (odsetek) epizodów krwawień leczonych z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia – porównanie badania ankietowego i bazy danych NCK

* Nie uwzględniono epizodów krwawień leczonych za pomocą innego schematu leczenia niezawierającego rFVIIa ani aPCC

W bazie NCK krwawienie zostało oznaczone jako ciężkie tylko w przypadku, gdy przynajmniej jeden raport dla tego krwawienia dotyczył wskazania: „Leczenie krwawień zagrażających życiu (...)”. Wydaje się, że ten sposób wydzielenia krwawień ciężkich spośród ogółu krwawień raportowanych w bazie

może powodować niedoszacowanie ich liczby w populacji polskich pacjentów z AHA, a więc także mało wiarygodne oszacowanie rozpowszechnienia aktualnie stosowanych schematów leczenia. Brak jest innych sposobów wyznaczenia liczby ciężkich krwawień na podstawie bazy NCK. Jednocześnie zgodnie z definicją populacji docelowej niniejszej analizy wskazaniem do stosowania preparatu Obizur® jest leczenie krwawień (niezależnie od ciężkości) u dorosłych pacjentów z AHA wymagających leczenia z zastosowaniem BPA – wyznaczenie liczby ciężkich krwawień jest niezbędne w procesie walidacji, a nie w procesie szacowania wydatków w populacji docelowej. Pomimo tego, biorąc pod uwagę, że wnioskowanie o rozpowszechnieniu schematów leczenia na podstawie informacji z bazy NCK o trzech ciężkich krwawieniach nie jest właściwe, rozpowszechnienie schematów leczenia określone na podstawie badania ankietowego porównano z udziałami poszczególnych schematów w leczeniu wszystkich krwawień (niezależnie od ciężkości) w populacji pacjentów z AHA wyznaczonymi w oparciu o bazę NCK.

Dane z przeprowadzonej ankiety ilościowo odbiegają od danych z bazy NCK, jednak udziały poszczególnych schematów w leczeniu pacjentów z AHA wyznaczone na podstawie obu dostępnych źródeł są względnie spójne. [REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że dane z badania ankietowego dotyczą pacjentów, których leczenie również zostało uwzględnione i opisane w bazie danych NCK.

Dodatkowo na uwagę zasługuje fakt, iż selekcja danych z bazy NCK (do lat i ośrodków uwzględnionych w badaniu ankietowym) spowodowała znaczącą zmianę rozpowszechnienia analizowanych schematów terapeutycznych [REDACTED]

Świadczy to o wysokiej wrażliwości danych na wybór metodyki ich wyznaczenia i źródła pochodzenia.

W analizie podstawowej udziały poszczególnych preparatów określono w oparciu o dane z bazy NCK, przy uwzględnieniu podstawowego oszacowania rocznej liczby epizodów krwawień na pacjenta. Zmiana rocznej liczby epizodów na pacjenta pociąga za sobą również zmianę rozpowszechnienia preparatów, jak przedstawiono powyżej (Tabela 14). Postępowanie takie pozwala na uwzględnienie najpełniejszego dostępnego źródła danych. Z tego względu odstąpiono również od przeprowadzenia analizy wrażliwości w tym zakresie.

[REDACTED]

2.10. Pozostałe dane uwzględnione w analizie

W analizie, oprócz danych opisanych powyżej, uwzględniono następujące dane:

- średnia masa ciała pacjentów z populacji docelowej,
- dawkowanie i koszty jednostkowe interwencji uwzględnionych w analizie.

Szczegółowy opis wymienionych danych przedstawiono w analizie ekonomicznej [1]. Poniżej zestawiono wartości zastosowane w analizie podstawowej oraz w jednokierunkowych analizach wrażliwości.

Tabela 18.
Średnia masa ciała pacjentów z populacji docelowej

Wartość	Metodyka oszacowania	Wykorzystanie w analizie
■	<ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia z rekordów ▪ średnia na pacjenta ze średnich epizodów 	Analiza podstawowa
■	<ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia ze średnich pacjenckich ▪ średnia na epizod 	Analiza wrażliwości

Tabela 19.
Dawkowanie OBI (analiza podstawowa, dane literaturowe)

Liczba epizodów	Parametr	Czas ekspozycji [dni]	Dawka całkowita [IU/kg]	Liczba podań
31	Średnia	5,9	885,9	14,3
	Min	1	100	1
	Max	26	3 600	43

Tabela 20.
Dawkowanie OBI (analiza wrażliwości, badania obserwacyjne i eksperymentalne)

Badanie	Liczba epizodów	Parametr	Czas ekspozycji [dni]	Dawka całkowita [IU/kg]	Liczba podań
Martin 2016 [4]	13	Średnia	3,9	677,4	13,2
		SD	2,1	bd	10,5
Tarantino 2017 [5]	7	Średnia	13,7	1229,6	20,9
		SD	9,2	738,3	16,8
Kruse-Jarres 2015 [30]	29	Średnia	7,1	3123,0	18,9
		SD	5,6	4365,9	26,2

Tabela 21.
Dawkowanie NovoSeven® i FEIBA® stosowanych w ramach rzutu leczenia (analiza podstawowa, dane NCK)

Dawkowanie rFVIIa wyrażono w mg/kg masy ciała, dawkowanie aPCC wyrażono w IU/kg masy ciała

* Odstęp pomiędzy epizodami > 14 dni

** Odstęp pomiędzy epizodami > 2 dni

Tabela 22.
Dawkowanie NovoSeven® i FEIBA® stosowanych w ramach rzutu leczenia (analiza wrażliwości, dane literaturowe)

Preparat	Liczba epizodów	Parametr	Czas ekspozycji [dni]	Dawka całkowita	Liczba podań
NovoSeven®	102	Średnia	4,9	1,7 mg/kg	22,9
		Min	1	0,04 mg/kg	1
		Max	35	19,4 mg/kg	121
FEIBA®	46	Średnia	10,5	1 274,8 IU/kg	16,1
		Min	2	100 IU/kg	3
		Max	31	8 928 IU/kg	40

Tabela 23.
Cena jednostkowa – susoctocog alfa

Preparat	Cena jednostkowa brutto
aPCC	3,7800 zł/IU
rFVIIa	2840,00 zł/mg

2.11. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: liczby pacjentów z hemofilią nabytą z krwawieniami,
- wariant B: średniej liczby epizodów krwawień na rok na pacjenta, pociągająca za sobą zmianę średniej liczby rzutów na epizod krwawienia, udziałów BPA oraz dawkowania rFVIIa oraz aPCC,
- wariant C: średniej masy ciała pacjentów,
- wariant D: rozpowszechnienia OBI w populacji docelowej,
- wariant E: dawkowania OBI,
- wariant F: dawkowania pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi ■ osób rocznie i jest stała w horyzoncie czasowym analizy. U pacjentów z oszacowanej populacji docelowej w ciągu roku występuje ■ epizodów krwawień, podczas których stosuje się ■ rzutów leczenia, z czego ■ rzutów przypada na II połowę roku. Żaden z rzutów nie jest leczony z zastosowaniem preparatu Obizur® w kolejnych latach analizy. Szczegółowe dane dotyczące leczenia epizodów krwawień u pacjentów z AHA w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Liczba rzutów leczenia epizodów krwawień występujących w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz istniejący

	2020	2021	2022
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Różnica między sumą rzutów leczenia przypisanych do poszczególnych preparatów a całkowitą liczbą rzutów leczenia w populacji docelowej wynika z zaokrągleń

3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi ■ osób i jest stała w horyzoncie czasowym analizy. U pacjentów z oszacowanej populacji docelowej w ciągu roku występuje ■ epizodów krwawień, podczas których stosuje się ■ rzutów leczenia (■ rzutów przypada na II połowę roku), ■. Szczegółowe dane dotyczące leczenia epizodów krwawień u pacjentów z AHA w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Obizur® ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 25.
Liczba rzutów leczenia epizodów krwawień występujących w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz nowy

3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym

Tabela 26.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

3.3. Wydatki w scenariuszu nowym

Tabela 27.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy

3.4. Wydatki inkrementalne

Tabela 28.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 29.
Podsumowanie wyników analizy – liczba rzutów leczenia z zastosowaniem OBI oraz populacja docelowa

		[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[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 30.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Obizur® podawany jest w formie pacjentom w formie dożylniej. Podawanie OBI nie różni się od podawania aPCC oraz rFVIIa, a zatem nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania OBI ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię hemofilii nabytej. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie hemofilii nabytej będą w stanie prowadzić również terapię OBI.

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu OBI zwiększyłyby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie OBI w populacji pacjentów z hemofilią nabytą.

Tabela 31.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu OBI ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie nie wyróżniono podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie OBI pozwoli na zapewnienie równego dostępu do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie OBI pozwoli na zaspokojenie niezaspokojonych dotychczas potrzeb pacjentów, u których aktualnie terapia BPA nie przynosi zadowalających efektów.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Finansowanie OBI jest zgodne z obowiązującymi regulacjami prawnymi.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie OBI jest zgodne z obowiązującymi regulacjami prawnymi.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Możliwość wywoływania lęku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

5. Podsumowanie

Populacja

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

6. Wnioski

[REDACTED]

Jednocześnie finansowanie OBI w populacji docelowej pozwoli na zwiększenie spektrum terapeutycznego oraz zaspokojenie niezaspokojonych dotychczas potrzeb pacjentów, u których krwawienia występujące w AHA mogą mieć charakter potencjalnie zagrażający życiu. Obecnie dostępne leczenie omijające nie umożliwia laboratoryjnego monitorowania postępów leczenia, co niesie ze sobą ryzyko niewłaściwego dawkowania, a w konsekwencji prowadzić może do niebezpiecznej dla zdrowia i życia pacjentów zakrzepicy żyłnej lub tętniczej. Warty podkreślenia jest fakt, iż Obizur® jest pierwszym dostępnym w Europie rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII pochodzenia wieprzowego, który jest skuteczny w krzepnięciu krwi, przy jednoczesnej minimalnej reaktywności krzyżowej inhibitora ludzkiego FVIII przeciwko OBI lub zupełnym jej braku.

Zwraca uwagę również niska liczebność wnioskowanej dla OBI populacji refundacyjnej, która pozwala zakwalifikować wnioskowane wskazanie jako chorobę ultraradką. Choroby ultraradkie cechują się bardzo niską chorobowością – wskazanie ultraradkie jest definiowane jako stan kliniczny występujący nie częściej niż u jednej osoby na 50 000. Przy uwzględnieniu najnowszych polskich danych demograficznych, maksymalna liczebność populacji z chorobą ultraradką w Polsce wynosi 768 osób. Z uwagi na fakt, że populacja oszacowana dla analizowanego wskazania refundacyjnego jest zdecydowanie niższa od granicznej maksymalnej liczebności populacji schorzenia ultraradkiego, decyzje podejmowane w sprawie objęcia OBI finansowaniem ze środków publicznych wymagają podejścia egalitarnego.

7. Ograniczenia

- Prognozę liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane z bazy NCK opisującej epizody krwawień u wszystkich pacjentów z hemofilią nabytą w Polsce. Roczne dane o pacjentach z krwawieniami związanymi z hemofilią nabytą nie wykazywały wyraźnych trendów. W związku z tym w analizie uwzględniono roczną liczbę pacjentów z populacji docelowej na podstawie wartości średniej z lat poprzednich.
- Dane z bazy danych NCK nie pozwalały na jednoznaczną identyfikację poszczególnych epizodów krwawienia. Dopasowanie rekordów do epizodów krwawienia przeprowadzone zostało w sposób subiektywny przy uwzględnieniu danych dotyczących liczby dni przetoczeń i daty wygenerowania kolejnych zleceń. Postępowanie takie wpływa na niepewność oszacowania następujących parametrów:
 - roczna liczba krwawień na pacjenta, u którego występuje przynajmniej jedno krwawienie,
 - liczba rzutów leczenia przypadających na pojedynczy epizod krwawienia,
 - dawka BPA na rzut leczenia epizodu krwawienia,
 - rozpowszechnienie schematów terapeutycznych uwzględnionych w analizie.
- Dawkowanie OBI określono na podstawie wyników badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej. Tak określona dawka na rzut leczenia epizodu krwawienia może nie odzwierciedlać realnej dawki preparatu, która będzie stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej.
- Rozpowszechnienie OBI w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej określono w sposób arbitralny.

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Obizur® stosowanego w leczeniu doraźnym epizodów krwawień wymagających stosowania BPA u dorosłych pacjentów z AHA.

Podstawową determinantą wielkości prognozowanych wydatków jest liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia krwawień z zastosowaniem OBI. Pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy określono jako dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią A oraz epizodami krwawienia, którzy wymagają stosowania terapii omijającej. W obliczeniach wykorzystano przede wszystkim dane z bazy NCK. Rejestr ten stanowi najlepsze i najbardziej aktualne źródło danych na temat leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych w Polsce, w związku z czym na jego podstawie wyznaczono większość kluczowych dla analizy parametrów, tj. liczba krwawień / pacjenta / rok, liczba rzutów / epizod, średnia masa ciała, czy dawkowanie poszczególnych preparatów. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej w oparciu o dane epidemiologiczne (współczynnik zapadalności na AHA w Polsce raportowany w publikacji Windyga 2015 [22]) oraz częstość występowania krwawień i odsetek pacjentów wymagających zastosowania BPA określone na podstawie dostępnych polskich danych [20, 22] oraz największych europejskich rejestrów [24–26].

Osobnego komentarza wymaga kwestia dawkowania substancji czynnych stosowanych w ramach rozważanych schematów terapeutycznych. Leczenie epizodów krwawień u pacjentów z AHA wymaga bardzo indywidualnego podejścia. Pacjenci charakteryzują się różną skłonnością do krwawień, ich ciężkością i przewlekłością, ponadto rozbieżności między pacjentami występują także w kontekście ich odpowiedzi na podawany czynnik antyhemolityczny. Indywidualizacja leczenia epizodów krwawień u pacjentów z AHA manifestuje się znacznym rozrzutem wartości dawki całkowitej i czasu trwania rzutu leczenia zarówno oszacowywanych na podstawie danych z bazy NCK, jak i danych literaturowych.

Należy zaznaczyć, że ww. baza NCK nie zawiera rekordów dotyczących epizodów krwawień, lecz rekordy dotyczące zgłoszenia na zapotrzebowanie na czynnik dla konkretnego pacjenta. W związku z tym konieczne było rozdzielenie rekordów przypisanych do danego pacjenta na występujące u niego krwawienia. Zadanie to jest utrudnione z uwagi na wspomniany wcześniej indywidualny profil krwawienia i mocno zróżnicowany przebieg leczenia poszczególnych krwawień. Z uwagi na powyższe, wydzielanie epizodów krwawień oparto na subiektywnej ocenie analityka i dodatkowo zbadano wpływ przyjętego w analizie podstawowej podziału, ustalając ściśle określone kryteria przerwy między krwawieniami – szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej [1] (rozd. *Dane*

źródłowe -> Wprowadzenie). Poprawność przeprowadzonej analizy rekordów bazy NCK potwierdzają dane z francuskiego rejestru SACHA (publikacja Borg 2013 [26]), gdzie raportowano, że na jedno krwawienie u pacjenta z AHA przypada w ciągu roku dodatkowo 0,4 ponownego krwawienia wymagającego BPA (średnia liczba krwawień / pacjenta / rok wynosi 1,4). Wartość ta jest spójna z podstawowym oszacowaniem liczby epizodów w niniejszej analizie. Ponadto zweryfikowano zgodność obliczeń przeprowadzonych na podstawie bazy NCK porównując rozpowszechnienie aktualnie stosowanych schematów leczenia określonych w oparciu o dane NCK z rozpowszechnieniem określonym na podstawie przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych badania ankietowego [29]. Wyniki przeprowadzonego porównania przedstawiono w rozdziale 2.9.

Ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest prognozowane rozpowszechnienie OBI w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z populacji docelowej. Zostało ono określone w sposób arbitralny. Realne zużycie OBI zależy może od odpowiedzi pacjentów na leczenie, indywidualnych preferencji lekarza prowadzącego terapię oraz możliwości ośrodków prowadzących terapię hemofilii nabytej. Nie sposób więc z całkowitą pewnością przewidzieć, z jaką częstością OBI będzie stosowany w populacji docelowej. W związku z powyższym parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości w dwóch scenariuszach zakładających: rozpowszechnienie OBI o 10 punktów procentowych większe niż zakładane w analizie podstawowej w kolejnych latach horyzontu analizy (maksymalne rozpowszechnienie OBI) oraz rozpowszechnienie mniejsze o 10 punktów procentowych od zakładanego w analizie podstawowej (minimalne rozpowszechnienie OBI).

W analizie założono, że OBI będzie finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach modułu IV, który umożliwia stosowanie nowych leków i preparatów (w tym rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII - Obizur®), do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. Należy pamiętać, że finansowanie substancji zapewnionych w ramach modułu IV NPLH odbywać się będzie w ramach zaakceptowanego, stałego budżetu programu, kosztem zmniejszonego wolumenu stosowanych dotychczas produktów leczniczych. Wyniki przeprowadzonej analizy BIA wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania OBI ze środków publicznych spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej. Uzyskane wyniki są nader istotne w świetle przyjętego sposobu finansowania OBI - oszczędności generowane w sytuacji finansowania OBI w ramach NPLH implikują uwolnienie środków na wprowadzenie nowych leków i preparatów.

Podkreślenia wymaga fakt, że finansowanie OBI w populacji docelowej pozwoli na zwiększenie spektrum terapeutycznego oraz zaspokojenie niezaspokojonych dotychczas potrzeb pacjentów, u których krwawienia występujące w AHA mogą mieć charakter potencjalnie zagrażający życiu. Obecnie dostępne leczenie omijające nie umożliwia laboratoryjnego monitorowania postępów leczenia, co niesie ze sobą ryzyko niewłaściwego dawkowania, a w konsekwencji prowadzi do niebezpiecznej dla zdrowia i życia pacjentów zakrzepicy żyłnej lub tętniczej. Ponadto warto zwrócić uwagę, że Obizur® jest pierwszą dostępną w Europie terapią rekombinowanym czynnikiem

krzepnięcia VIII pochodzenia wieprzowego, który jest skuteczny w krzepnięciu krwi, przy jednoczesnej minimalnej reaktywności krzyżowej inhibitora ludzkiego FVIII przeciwko OBI lub zupełnym jej braku.

9. Bibliografia

1. ██████████. Analiza ekonomiczna. Obizur w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A. HTA Consulting 2020.
2. ██████████. Analiza kliniczna. Obizur w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A. HTA Consulting 2020.
3. Baza danych NCK - materiały otrzymane od Zamawiającego.
4. Martin K, Kasthuri R, Mooberry MJ, Chen S-L, Key NS, Ma AD. (2016) Lower doses of recombinant porcine factor VIII maintain excellent haemostatic efficacy. *Haemophilia* 22(6):e549–e551.
5. Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, Roberts JC, Sholzberg M. (2017) Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia* 23(1):25–32.
6. E. Armstrong, E. Poikonen. (2017) Two Patient Cases of Acquired Hemophilia Treated with Recombinant Porcine Sequence FVIII (rpFVIII, OBIZUR). PB150. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*.
7. Lozier JN, Nghiem K, Lee M, Hodsdon B, Joe G, P. Weitzel R, Tisdale JF, Hsieh M. (2014) Acquired haemophilia A after stem cell transplant for sickle cell disease: treatment with recombinant porcine factor VIII (OBI-1) and tolerance induction with rituximab/prednisone. *Haemophilia* 20(2):e185–e188.
8. Owen M, Gidley G, Horn EH. (2019) Treatment of acquired haemophilia with recombinant porcine factor VIII: A successful strategy in a patient with unstable angina. *Haemophilia*.
9. Muhammad Kashif Riaz, Saulius Girnius, Joseph Edward Palascak. Recombinant Porcine Factor VIII, Obi-1, Successfully Controlled Gastrointestinal Bleeding in a Patient with Acquired Hemophilia A. *Blood*.
10. Vanguru VR, Kershaw G, Konda M, Chen VM. (2018) Laboratory monitoring issues in recombinant porcine FVIII replacement in acquired haemophilia A. *Haemophilia* 24(2):e70–e74.
11. Stemberger M, Möhnle P, Tschöp J, Ney L, Spannagl M, Reincke M. (2016) Successful bleeding control with recombinant porcine factor VIII in reduced loading doses in two patients with acquired haemophilia A and failure of bypassing agent therapy. *Haemophilia* 22(5):e472–e474.
12. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Dostęp: <http://www.zzppryzmz.pl/>.
13. 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.
14. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0*. Warszawa 2016.
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Obizur 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151111132783/anx_132783_pl.pdf.
16. (2017) Narodowy program leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018 (wersja zaktualizowana). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/krwiodawstwo/program-zdrowotny-narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2012-2018/>.
17. (2020) Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 (wersja zaktualizowana). Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2019-2023>.
18. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
19. Główna Biblioteka Lekarska. Polska Bibliografia Lekarska od 1991-2018. Dostęp: <http://gbl.home.pl/cgi-bin/gblbase.pl/pblb09> (11.9.2017).
20. Zdziarska J, Iwaniec T, Mazurek B, Raś J, Musiał J, Skotnicki AB. (2013) Poster No PO017. Acquired hemophilia A in the region of Little Poland in the years 2010-2012. Warszawa.
21. Kośka A, Staniszevska E, Pawulska J. (2016) Hemofilia nabyta – doświadczenia własne Pracowni Skaz Krwotocznych RCKiK w Lublinie. *Diagnosta Laboratoryjny* 45(4):.
22. Windyga J, Zdziarska J, Chojnowski K, Łętowska M, Stefańska-Windyga E, Buczman A, Sikorska A, Ceglarek B, Gwozdowska A, Sowińska J, Górska-Kosicka M, Jurek S, Wasilewski R, Zawilska K. (2015) Nabyta hemofilia A w Polsce – wstępne wyniki rejestru AHA-POL. *Acta Haematologica Polonica* 46:7.
23. GUS. Rocznik Demograficzny 2019. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2019,3,13.html> (31.3.2020).

24. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P, EACH2 registry contributors. (2012) Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 120(1):39–46.
25. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CRM, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. (2007) Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 109(5):1870–1877.
26. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H, SACHA Study Group. (2013) Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry. *Haemophilia* 19(4):564–570.
27. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhry HAB, Gut RZ, Cooper DL. (2016) Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 27(7):761–769.
28. MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilią A - ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. AOTMiT 2018 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/130/RPT/OT.422.28.2018_RDTL_MABTHERA_rituximab_hemofilia.pdf.
29. (2018) Aktualna praktyka kliniczna w leczeniu ciężkich krwawień u pacjentów z hemofilią nabytą. Badanie ankietowe.
30. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, Drebes A, Gomperts E, Bourgeois C, Mo M, Novack A, Farin H, Ewenstein B. (2015) Efficacy and safety of OBI-1, an antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 21(2):162–170.
31. Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. (2004) A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br. J. Haematol.* 124(1):86–90.
32. Holme PA, Brosstad F, Tjonnfjord GE. (2005) Acquired haemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. *Haemophilia* 11(5):510–515.
33. J. St-Louis, C. Meilleur, C. Demers, M. Lepine-Martin, M. Warner, G. Rivard. (2010) Efficacy and safety of repeated doses of aPCC (FEIBA) in elderly patients with acquired hemophilia A and severe bleeding. *Haemophilia* 16(Suppl. 4):3–3.
34. Schep S, Dijk W van, Beckers EAM, Meijer K, Coppens M, Eikenboom J, Leebeek FWG, Vulpen LFD van, Schutgens REG. Acquired Haemophilia A: 25 Years of Experience in The Netherlands. *ISTH Academy*.
35. Amar Kelkar, Ania Martial, Jason Morell, Shylendra Sreenivasappa. (2017) Epidemiology and Management of Acquired Hemophilia A in a Single Hospital System. *Blood* 130((Suppl. 1)):4870.
36. Sottolotta G., Oriana V., Luise F., Piromalli A. (2018) Ten-year experience of a single center for acquired haemophilia management. *Blood Transfusion* 16((Suppl. 4)):s501.
37. Sottolotta G, Luise F, Oriana V, Piromalli A, Calafiore V, Cutuli V, Nicolosi D, Giuffrida G. (2019) Acquired hemophilia management: Experience of two centres. *Haemophilia* (25 (Suppl. 1)):91–92.
38. P. Smejkal, A. Bulikova, M. Matyskova, M. Doubek, J. Mayer, M. Penka. (2010) Acquired factor VIII inhibitor: report of 19 cases. *Haemophilia* 16(Suppl. 4):2–2.
39. Pu-Lin Luo, Steve K Austin, Daniel P Hart, Paul A Batty, Michael Laffan, Anja B Drebes. (2014) Managing Acquired Haemophilia (A): Pan London Experience- Relating to the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry Data. *Blood* 124(21):1512.
40. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Lévesque H, ON BEHALF OF THE EACH2 REGISTRY CONTRIBUTORS. (2012) Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2): Demographics of acquired hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 10(4):622–631.
41. E. Ivanová, M. Košťál, P. Sadílek, P. Žák, P. Dulíček. (2017) Treatment of acquired hemophilia: a single center experience. *Haemophilia* 23((Suppl. 2)):e2.
42. Kanagasabapathy P, Greensmith H, Bevan DH, Austin S. (2009) Management of acquired haemophilia A - a single centre experience. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 7((Suppl. 2)):1162–1163.
43. Scharf RE, Gheisari R, Bomke B, Hoffmann T. (2011) Improved prognosis of acquired hemophilia A (AHA): result of the dusseldorf monocenter study. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 9((Suppl. 2)):921.
44. Chakri Gavva, Sandra L. Hofmann, Siyareh Rambally, Yu-Min Shen, Nicole De Simone, Ravi Sarode. (2016) Alternating Activated Prothrombin Complex Concentrate and Recombinant Activated Factor VII in the Successful Treatment of Patients with Acquired Hemophilia A. *Blood* 128(22):4967.
45. Yamaguchi T, Kudo N, Endo S, Usui T, Imashuku S. (2018) Management of Acquired Hemophilia A in Elderly Patients. *Case Reports in Hematology* 2018:1–5.
46. Saito M, Kanaya M, Izumiyama K, Mori A, Irie T, Tanaka M, Morioka M, Ieko M. (2016) Treatment of bleeding in acquired hemophilia A with the proper administration of recombinant activated factor VII: single-center study of 7 cases. *International Journal of General Medicine* Volume 9:393–399.

47. Huang S-Y, Tsay W, Lin S-Y, Hsu S-C, Hung M-H, Shen M-C. (2015) A study of 65 patients with acquired hemophilia A in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* 114(4):321–327.
48. Zhang X, Zhu X, Niu T, Sun J, Liu H, Feng R, Yang L, Wei Q, Ma Q, Wang Q, Feng F, Fu H, Mo X, Lv M, Huang X. (2015) Combination of FVIII and low-dose rFVIIa improves haemostasis in acquired haemophilia A patients: a collaborative controlled study. *Thrombosis Research* 135(5):835–840.
49. Chai-Adisaksopha C, Rattarittamrong E, Norasetthada L, Tantiworawit A, Nawarawong W. (2014) Younger age at presentation of acquired haemophilia A in Asian countries: a single-centre study and systematic review. *Haemophilia* 20(3):e205–e210.
50. Yap ES, Lee SY, Saw S, Chee YL. (2013) A retrospective study of treatment and outcome of consecutive patients with Acquired Haemophilia A. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 11((Suppl. 2)):1032.
51. Ng HJ, Tan DCL, Lee LH. (2006) Treatment and outcome of acquired haemophilia A with a standard conventional regimen in a cohort without associated conditions. *Haemophilia* 12(4):423–428.
52. M. Daughety, J. Shatzel, T. Deloughery. (2017) Outcomes in Acquired Hemophilia A Based on the Choice of Hemostatic Agent: A Single Institution Retrospective Cohort Study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 679.
53. Grünewald M, Beneke H, Güthner C, Germowitz A, Brommer A, Griesshammer M. (2001) Acquired haemophilia: experiences with a standardized approach. *Haemophilia* 7(2):164–169.
54. Luo PL, Mhonda D, Uprichard J, Austin S. (2013) Managing acquired haemophilia A: relating the European acquired haemophilia registry (EACH2) data to experience in a South London centre, St George's Hospital. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 11((Suppl. 2)):625.
55. S. Stankovic, T. Smilevska, S. Trajkova, D. Dukovski, M. Popova, L. Chevreska. Acquired Hemophilia A: Presentation of 5 cases. *WFH 2014 World Congress*; 11 maj 2014; Melbourne, Australia. .

10. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba pacjentów z hemofilią nabytą w Polsce.....	9
Tabela 2.	Szacunkowe wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku*	10
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	11
Tabela 4.	Liczba pacjentów z hemofilią nabytą stosujących BPA w Polsce	15
Tabela 5.	Oszacowanie liczby nowo diagnozowanych chorych w Polsce w ciągu roku	15
Tabela 6.	Odsetek chorych na AHA z krwawieniami wymagających podania BPA.....	16
Tabela 7.	Liczba chorych na AHA z krwawieniami wymagających podania BPA na podst. polskich danych	16
Tabela 8.	Liczba chorych na AHA z ciężkimi krwawieniami wymagających podania BPA na podst. polskich i zagranicznych rejestrów	16
Tabela 9.	Podsumowanie oszacowania populacji docelowej	17
Tabela 10.	Średnia liczba epizodów krwawień / pacjenta / rok (na podst. danych NCK)	18
Tabela 11.	Średnia liczba rzutów leczenia / epizod krwawienia (na podst. danych NCK).....	19
Tabela 12.	Rozpowszechnienie preparatu Obizur® w rzutach leczenia przeciwkrwotocznego – analiza podstawowa.....	19
Tabela 13.	Rozpowszechnienie preparatu Obizur® w rzutach leczenia przeciwkrwotocznego – analiza wrażliwości.....	19
Tabela 14.	Rozpowszechnienie preparatów stosowanych w leczeniu krwawień u chorych na AHA (odsetek rzutów na podst. danych NCK).....	20
Tabela 15.	Rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych w leczeniu krwawień u chorych na AHA (na podst. danych NCK).....	20
Tabela 16.	Liczba (odsetek) epizodów krwawień leczonych z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia (na podst. badania ankietowego).....	21
Tabela 17.	Liczba (odsetek) epizodów krwawień leczonych z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia – porównanie badania ankietowego i bazy danych NCK	21
Tabela 18.	Średnia masa ciała pacjentów z populacji docelowej	23
Tabela 19.	Dawkowanie OBI (analiza podstawowa, dane literaturowe).....	23
Tabela 20.	Dawkowanie OBI (analiza wrażliwości, badania obserwacyjne i eksperymentalne).....	23
Tabela 21.	Dawkowanie NovoSeven® i FEIBA® stosowanych w ramach rzutu leczenia (analiza podstawowa, dane NCK)	24
Tabela 22.	Dawkowanie NovoSeven® i FEIBA® stosowanych w ramach rzutu leczenia (analiza wrażliwości, dane literaturowe)	24
Tabela 23.	Cena jednostkowa – susoctocog alfa	24
Tabela 24.	Liczba rzutów leczenia epizodów krwawień występujących w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz istniejący.....	26
Tabela 25.	Liczba rzutów leczenia epizodów krwawień występujących w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz nowy	27
Tabela 26.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	27
Tabela 27.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy.....	28
Tabela 28.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa.....	28
Tabela 29.	Podsumowanie wyników analizy – liczba rzutów leczenia z zastosowaniem OBI oraz populacja docelowa.....	28
Tabela 30.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego	29
Tabela 31.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu OBI ze środków publicznych	30
Tabela 32.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	43
Tabela 33.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	45
Tabela 34.	Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy.....	46

Tabela 35.	Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości	46
Tabela 36.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed	48
Tabela 37.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	49
Tabela 38.	Zestawienie danych na temat zapadalności/wykrywalności AHA	49
Tabela 39.	Liczba pacjentów z AHA leczonych z zastosowaniem BPA (dane IHiT)	50
Tabela 40.	Liczba pacjentów z AHA leczonych z zastosowaniem BPA (dane NCK)	50
Tabela 41.	Zestawienie danych dotyczących odsetka chorych, u których występują epizody krwawienia	51
Tabela 42.	Zestawienie danych dotyczących odsetka pacjentów wymagających leczenia BPA.....	52

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 32.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Analiza jest aktualna na dzień złożenia wniosku.	
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.5.1	str. 14
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5.3	str. 14
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5.2	str. 14
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1	str. 26
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2	str. 9
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2	str. 27
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3	str. 27
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4	str. 28
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1	str. 45

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2	str. 12
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2	str. 12
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyn ku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Dokument elektroniczny stanowi nieodłączną część przeprowadzonej analizy.	
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 0	str.13
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2	str. 12
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	Rozdz. 3
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.		Nie dotyczy
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	str. 38
4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

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

Tabela 33.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametr	Zakres zmian	Uzasadnienie
Wariant 1	Parametr 1
	Parametr 2
	Parametr 3
Wariant 2	Parametr 4
	Parametr 5
	Parametr 6
Wariant 3	Parametr 7
	Parametr 8
Wariant 4	Parametr 9
	Parametr 10
	Parametr 11
Wariant 5	Parametr 12
	Parametr 13
	Parametr 14
Wariant 6	Parametr 15
	Parametr 16

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#7	#5 AND #6	6
Data ostatniego przeszukania: 21.01.2020		

Tabela 37.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	HEMOFILIA A	370
Data ostatniego przeszukania: 21.01.2020		

W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie odnaleziono publikacji prezentujących dane dotyczące epidemiologii AHA w Polsce, które mogłyby być wykorzystane do oszacowania populacji docelowej. W związku z tym dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet, w wyniku którego zidentyfikowano 3 publikacje raportujące polskie dane dotyczące zapadalności (zapadalność prezentowana w odnalezionych publikacjach jest tożsama z roczną wykrywalnością i wyznaczana na podstawie nowych rozpoznań AHA w danym ośrodku czy rejestrze, Tabela 38). Nie odnaleziono publikacji traktujących o chorobowości AHA.

Z uwagi na fakt, iż w wielu polskich artykułach poglądowych i pracach kazuistycznych analizowanych w ramach przeszukań systematycznych powoływano się wyniki europejskich rejestrów i badań dotyczących epidemiologii AHA, zestawienia polskich danych uzupełniono o dane pochodzące z tychże rejestrów oraz badań obserwacyjnych uwzględnionych w analizie klinicznej, w których raportowano dane dotyczące zapadalności/wykrywalności AHA. Podsumowanie zidentyfikowanych danych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38). W zestawieniu tym pominięto publikacje opublikowane przed rokiem 2000.

Tabela 38.
Zestawienie danych na temat zapadalności/wykrywalności AHA

Publikacja	Liczba osób objętych badaniem	Zapadalność/wykrywalność /mln osób	Liczba nowo diagnozowanych chorych*	Źródło danych	Okres
Windyga 2015 [22]	51	1,20	46	Rejestr AHA-POL	2011–2013
Zdziarska 2013 [20]	7	0,70	27	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	2010–2012
Kośka 2016 [21]	16	0,54	21	Pracownia Skaz Krwotocznych RCKiK w Lublinie	2002–2015
Collins 2007 [25]	172	1,48	57	Badanie ankietowe UKHCDO obejmujące 256 oddziałów hematologicznych w Wielkiej Brytanii	2001–2003

Publikacja	Liczba osób objętych badaniem	Zapadalność/wykrywalność /mln osób	Liczba nowo diagnozowanych chorych*	Źródło danych	Okres
Collins 2004 [31]	18	1,34	51	Dane pacjentów południowej i zachodniej Walii	1996–2002
Holme 2005 [32]	14	0,5	19	Narodowy Szpital Uniwersytecki w Oslo, Norwegia	1997–2004
St-Louis 2010 [33]	83	1,1	42	4 ośrodki medyczne w Montrealu, Kanada	1999–2009

* Obliczenia własne uwzględniające liczbę dorosłych mieszkańców Polski raportowaną na stronie GUS [23]

A.2.1.2 Dane IHiT

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

A.2.1.3 Dane NCK

Liczbę pacjentów z AHA leczonych z zastosowaniem BPA wyznaczono także na podstawie bazy danych NCK (opis bazy przedstawiono w rozdz. 2.6). Uzyskane wyniki przedstawia poniższa tabela (Tabela 40).

Tabela 40.
Liczba pacjentów z AHA leczonych z zastosowaniem BPA (dane NCK)

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

A.2.2. Dane dodatkowe

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej w kolejnym kroku określono odsetek chorych na AHA, u których występują epizody krwawienia. Zestawienie publikacji raportujących takie dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Zestawienie danych dotyczących odsetka chorych, u których występują epizody krwawienia

Publikacja	Źródło danych	Liczba osób objętych badaniem	Liczba pacjentów z krwawieniem	Odsetek pacjentów z epizodami krwawienia
Windyga 2015 [22]	Rejestr AHA-POL	51	45	88,24%
Baudo 2012 [24]	Europejski rejestr EACH2	501	482	96,21%
Collins 2007 [25]	Badanie ankietowe UKHCDO, UK	149	147	98,66%
Borg 2013 [26]	Rejestr SACHA, Francja	82	72	87,80%
Kessler 2016 [27]	Rejestr HTRS, USA	166	130	78,31%
Schep 2019 [34]	Ośrodki leczenia hemofilii w Holandii	140	140	100,00%
Kelkar 2017 [35]	Szpital Uniwersytecki w Peorii, Illinois, USA	6	6	100,00%
Sottillotta 2018 [36, 37]	Ośrodki leczenia hemofilii w Reggio Calabria i Katanii, Włochy	20	13	65,00%
Smejkal 2010 [38]	Szpital Uniwersytecki w Brnie, Czechy	19	19	100,00%
Luo 2014 [39]	Ośrodki leczenia AHA w Londynie, UK	65	61	93,85%
Knoebi 2012 [40]	Europejski rejestr EACH2	501	474	94,61%
Ivanova 2017 [41]	Szpital Uniwersytecki w Hradec Králové, Czechy	11	11	100,00%
Kanagasabapathy 2009 [42]	Szpital Św. Jerzego oraz Szpital Św. Tomasza w Londynie, UK	7	7	100,00%
Scharf 2011 [43]	Szpital Uniwersytecki Heinricha Heinego w Düsseldorfie, Niemcy	31	31	100,00%
Holme 2005 [32]	Narodowy Szpital Uniwersytecki w Oslo, Norwegia	14	14	100,00%
Gavva 2016 [44]	Uniwersytet Teksasński w Dallas, Teksas	12	11	91,67%
Yamaguchi 2018 [45]	2 ośrodki medyczne w Uji oraz Takasago, Japonia	6	6	100,00%
Saito 2016 [46]	Szpital Aiiku w Tokio, Japonia	7	7	100,00%
Huang 2015 [47]	Szpital Uniwersytecki w Taipei, Taiwan	65	54	83,08%
Zhang 2015 [48]	5 ośrodków hematologicznych w Chinach	56	56	100,00%
Chai-Adisaksopha 2014 [49]	Szpital Uniwersytecki w Chiang Mai, Tajlandia	26	25	96,15%

Publikacja	Źródło danych	Liczba osób objętych badaniem	Liczba pacjentów z krwawieniem	Odsetek pacjentów z epizodami krwawienia
Yap 2013 [50]	Szpital Uniwersytecki w Singapurze, Singapur	15	15	100,00%
Ng 2006 [51]	Szpital Główny w Singapurze, Singapur	14	14	100,00%
Średnia*				92,31%

* Średnia uwzględnia dane prezentowane w publikacjach Windyga 2015, Baudo 2012, Collins 2007, Borg 2013 oraz Kessler 2016

Odsetek osób z AHA, u których występują epizody krwawienia, waha się od ok. 65% do 100%. Wydaje się, że pacjenci objęci badaniami prowadzonymi w pojedynczych europejskich ośrodkach mogli zostać włączeni także do dużych europejskich rejestrów AHA – badania te zostały wyłączone z dalszej analizy. Ponadto w obliczeniach nie uwzględniono danych azjatyckich z uwagi na możliwe różnice w charakterystykach pacjentów oraz publikacji Knoebl 2012, w związku z tym, że wyniki z rejestru EACH2 raportowano w nieco nowszej publikacji Baudo 2012. W związku z czym obliczenia oparto na danych prezentowanych w publikacjach: Windyga 2015, Baudo 2012, Collins 2007, Borg 2013 oraz Kessler 2016. Raportowane w nich dane są spójne, więc do dalszych prac przyjęto odsetek wyznaczony jako średnia ważona liczebnością populacji w poszczególnych badaniach.

Następnie, przyjmując metodykę selekcji publikacji uwzględnionych w obliczeniach opisaną powyżej, określono odsetek chorych z epizodami krwawienia, którzy wymagają leczenia z zastosowaniem BPA (Tabela 42).

Tabela 42.
Zestawienie danych dotyczących odsetka pacjentów wymagających leczenia BPA

Publikacja	Źródło danych	Liczba pacjentów z krwawieniem	Liczba pacjentów wymagających leczenia BPA	Odsetek pacjentów wymagających leczenia BPA
Windyga 2015 [22]	Rejestr AHA-POL	45	36	80,00%
Baudo 2012 [24]	Europejski rejestr EACH2	482	237	49,17%
Borg 2013 [26]	Rejestr SACHA, Francja	72	36	50,00%
Daughety 2017 [52]	Szpital Uniwersytecki w Portland, Oregon, USA	9	7	77,78%
Kelkar 2017 [35]	Szpital Uniwersytecki w Peorii, Illinois, USA	5	5	100,00%
Sottilotta 2018 [36, 37]	Ośrodki leczenia hemofilii w Reggio Calabria i Katanii, Włochy	13	13	100,00%
Smejkal 2010 [38]	Szpital Uniwersytecki w Brnie, Czechy	19	10	52,63%
Luo 2014 [39]	Ośrodki leczenia AHA w Londynie, UK	-	-	91%
Knoebl 2012 [40]	Europejski rejestr EACH2	474	234	49,42%
Ivanova 2017 [41]	Szpital Uniwersytecki w Hradec Králové, Czechy	11	8	72,73%
Grunewald 2001 [53]	Uniwersytet w Ulm, Niemcy	10	7	70,00%

Publikacja	Źródło danych	Liczba pacjentów z krwawieniem	Liczba pacjentów wymagających leczenia BPA	Odsetek pacjentów wymagających leczenia BPA
Luo 2013 [54]	Szpital św. Jerzego w Londynie, UK	16	15	93,75%
Holme 2005 [32]	Narodowy Szpital Uniwersytecki w Oslo, Norwegia	14	6	42,86%
Kanagasabapathy 2009 [42]	Szpital Św. Jerzego oraz Szpital Św. Tomasza w Londynie, UK	7	5	71,43%
Scharf 2011 [43]	Szpital Uniwersytecki Heinricha Heinego w Düsseldorfie, Niemcy	31	31	100,00%
Stankovic 2014 [55]	Uniwersytecka Klinika Hematologii w Skopje, Macedonia	5	2	40,00%
Yamaguchi 2018 [45]	2 ośrodki medyczne w Uji oraz Takasago, Japonia	6	5	83,33%
Saito 2016 [46]	Szpital Ai ku w Tokio, Japonia	7	4	57,14%
Zhang 2015 [48]	5 ośrodków hematologicznych w Chinach	56	56	100,00%
Chai-Adisaksopha 2014 [49]	Szpital Uniwersytecki w Chiang Mai, Tajlandia	25	4	16,00%
Yap 2013 [50]	Szpital Uniwersytecki w Singapurze, Singapur	15	12	80,00%
Ng 2006 [51]	Szpital Główny w Singapurze, Singapur	14	9	64,29%
Średnia*				51,59%

* Średnia uwzględnia dane prezentowane w publikacjach Windyga 2015, Baudo 2012 oraz Borg 2013