



IGNORANTIA NOCET

BeneFIX[®] (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.0

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Pfizer Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 25 czerwca 2014 r.

Osoby do kontaktu:



MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Zdefiniowanie populacji; ⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊕ Aspekty etyczne i społeczne.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Ocena kosztów; ⊕ Wnioski końcowe.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

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	6
Streszczenie	7
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	12
2. Analiza wpływu na budżet	13
2.1. Metodyka analizy.....	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.....	22
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	24
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	26
2.6.1. Koszt czynników krzepnięcia	26
2.6.2. Koszt czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce	32
2.6.3. Koszt czynników krzepnięcia stosowanych w leczeniu na żądanie	35
2.6.4. Koszt czynników krzepnięcia podawanych w związku z zabiegami chirurgicznymi	37
2.6.5. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie	38
2.6.6. Koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych.....	39
2.6.7. Koszty diagnostyki i monitorowania	41

2.6.8. Podsumowanie kosztów	42
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	43
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	45
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	46
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	47
3. Analiza wrażliwości	53
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	62
5. Aspekty etyczne i społeczne	62
6. Założenia i ograniczenia	64
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	67
8. Załączniki	69
■ [Redacted]	69
■ [Redacted]	71
■ [Redacted]	71
8.4. Ilość koncentratów czynników krzepnięcia wykorzystywana w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię	73
8.5. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym <i>Programie lekowym</i> zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B	73
8.5.1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień	73
8.5.2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień	74
8.5.3. Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia	74
8.6. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie <i>Programu lekowego</i> zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B	75
8.6.1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień	75
8.6.2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień	75
8.6.3. Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia	75

8.7. Założenia dotyczące kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	76
8.8. Wyznaczenie liczby zabiegów chirurgicznych dla analizy wpływu na system ochrony zdrowia	77
8.8.1. Wyznaczenie liczby zabiegów chirurgicznych dla analizy wpływu na system ochrony zdrowia	77
8.9. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	80
9. Spis tabel	82
10. Spis rysunków	84
11. Bibliografia.....	85

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHPL	charakterystyka produktu leczniczego
IHIT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
j.m.	jednostka międzynarodowa
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OD	ang. <i>on demand</i> - leczenie na żądanie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PROF	profilaktyka
pdFIX	osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX
rFIX	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX
r.ż.	rok życia
■	■
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

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 rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX - rFIX (leku BeneFIX® dostępnego w pięciu prezentacjach: BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do ukończenia 26 roku życia w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego (definiowanego projektem *Programu lekowego zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)*, zwanego dalej projektem *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 2-letni horyzont czasowy, [REDACTED]

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na hemofilię B w wieku do 26 lat. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której lek BeneFIX® jest refundowany z budżetu NFZ w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX) w ramach *Programu lekowego: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B oraz z budżetu Ministra Zdrowia w leczeniu na żądanie* (w przypadku wystąpienia aktywnego krwawienia) w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na Lata 2012 - 2018*. W scenariuszu tym, w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B do 18 roku życia stosowane są: osoczopochodny (pdFIX) oraz rekombinowany (rFIX) czynnik krzepnięcia IX, a u osób powyżej wieku 18 lat, którzy nie ukończyli 26 roku życia, te same preparaty stosuje się głównie w leczeniu na żądanie, [REDACTED]

[REDACTED]. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której BeneFIX® będzie finansowany w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B do ukończenia 26 roku życia, dodatkowo także wśród grupy pacjentów obecnie przyjmujących czynnik krzepnięcia osoczopochodny. Uwzględniono, że lek będzie finansowany ze środków publicznych w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności lek stosowany w ramach programu lekowego.

[REDACTED]

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: 1. koszt leku (stosowanego w profilaktyce, podawanego w leczeniu na żądanie, podawanego przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych), 2. Koszt diagnostyki i monitorowania, 3. koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych, 4. koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED] Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi IX (rFIX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B, w wieku do 26 lat, nastąpi [REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku BeneFIX® w populacji docelowej [REDACTED] w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (BeneFIX®) do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek stosowany w ramach programu lekowego, w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B w wieku do 26 lat. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX BeneFIX® (dostępnego w pięciu prezentacjach: BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B w wieku do 26 roku życia w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek stosowany w ramach programu lekowego - *Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)*, zwanego dalej projektem *Programu lekowego*, w następujących wskazaniach:

- ⊕ zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki krzepnięcia osoczo pochodne,
- ⊕ zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u chorych nieleczonych wcześniej czynnikami osoczo pochodnymi – obecnie rFIX jest refundowany w tej grupie chorych wyłącznie do 18 r. ż
- ⊕ zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce wtórnej.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych pochodzących z:

- Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od marca 2015 roku.
- Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
- Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (profilaktyki z zastosowaniem osoczopochodnego czynnika IX wieku chorych do 18 r. ż. oraz leczenia na żądanie).
- 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 w profilaktyce do 26 r.ż.
- 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 do 26 r.ż.
- Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań* [18], 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 lub właściwi ministrowie (Minister Zdrowia) [22])
- ⊗ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [18].

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której lek BeneFIX® jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B* w profilaktyce pierwotnej u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi oraz w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię* w leczeniu na żądanie.

W scenariuszu tym stosowane są u chorych z hemofilią B do 18 roku życia:

- ⊗ osoczopochodny czynnik krzepnięcia - w profilaktyce pierwotnej i wtórnej
- ⊗ oraz rekombinowany - w profilaktyce pierwotnej u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi.

U osób powyżej wieku 18 lat, którzy nie ukończyli 26 roku życia te same preparaty stosuje się wyłącznie w leczeniu na żądanie (w momencie wystąpienia aktywnego krwawienia) - na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [12] oraz *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię*. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest dodatkowo (w stosunku do scenariusza istniejącego) refundowana w zapobieganiu krwawieniom:

- ⊕ u dzieci chorych z hemofilią B w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki krzepnięcia osoczopochodne,
- ⊕ u dzieci w profilaktyce wtórnej krwawień
- ⊕ oraz u dorosłych w wieku do 26 r.ż. w profilaktyce pierwotnej i wtórnej².

W scenariuszu tym uwzględniono, że rekombinowany czynnik krzepnięcia IX będzie finansowany ze środków publicznych w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności lek stosowany w ramach programu lekowego (projektu *Programu lekowego*³). W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej, 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinata.

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.



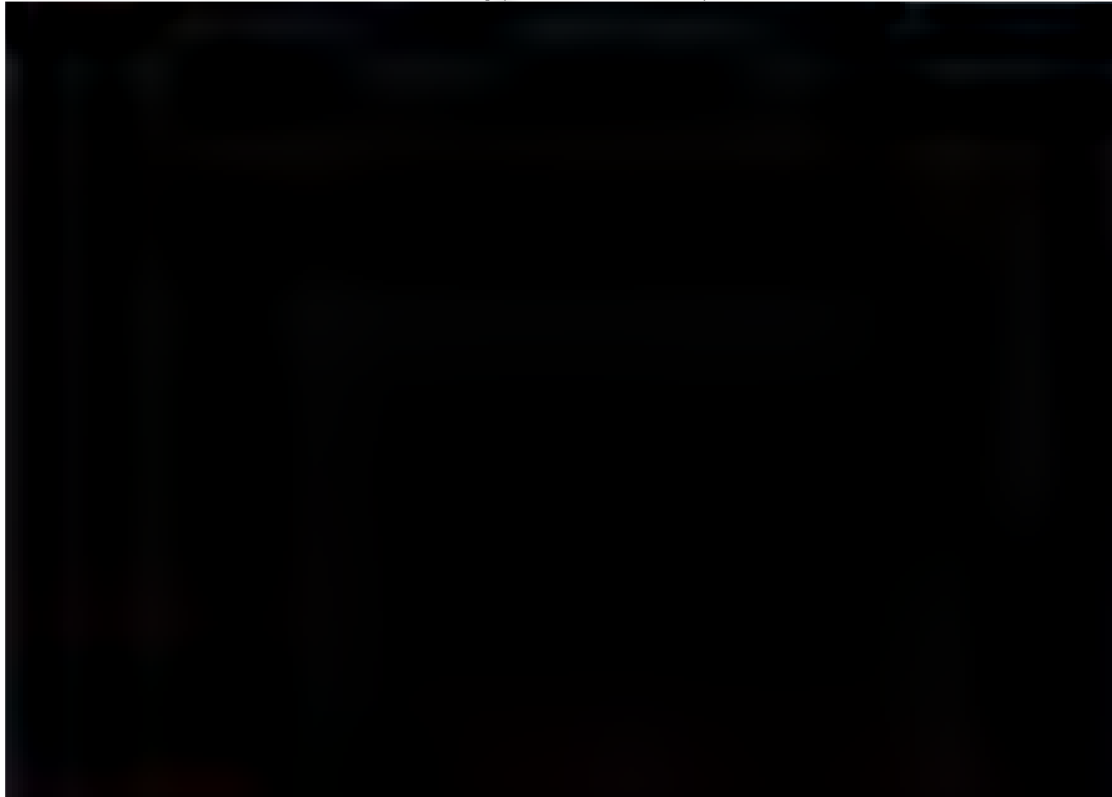
Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), [redacted] oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

² Zgodnie z projektem *Programu lekowego* wśród tej grupy chorych stosowany będzie także czynnik krzepnięcia osoczopochodny.

³ BeneFIX® będzie również finansowany w leczeniu na żądanie, analogicznie do sytuacji obecnej, w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię*.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



[Redacted text]

2.5. Populacja

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

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego BeneFIX®* [3], rekombinowany czynnik krzepnięcia IX wskazany jest w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych pochodzących z: [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

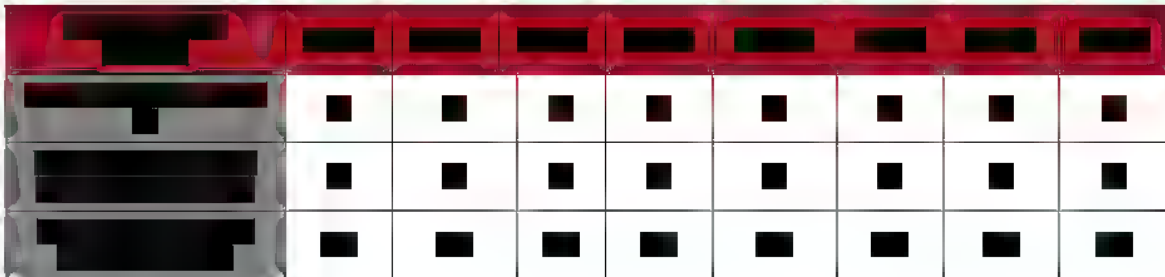
[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

[Redacted text block]

















[Redacted text block]


4 [Redacted text block]





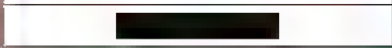

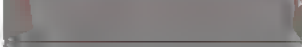
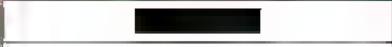




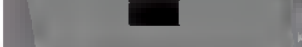





		
---	---	--

Zródło: opracowanie własne

Grupa wiekowa 18 – 26 lat


--

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym uwzględnia pacjentów do 26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, objętych profilaktyką pierwotną oraz pacjentów do 26 r.ż. chorych na hemofilię B objętych profilaktyką wtórną bez względu na postać (stopień zaawansowania) choroby. Stąd w analizie uwzględniono:

- ⊗ chorych na hemofilię B, objętych obecnie profilaktyką pierwotną w ramach *Programu lekowego*
- ⊗ chorych objętych obecnie profilaktyką pierwotną i wtórną krwawień w ramach *Programu lekowego* leczonych czynnikami osoczo pochodnymi
- ⊗ oraz dorosłych chorych do 26 r.ż. bez względu na stopień zaawansowania choroby, a więc mogących zakwalifikować się do obu modułów profilaktyki (głównie profilaktyki wtórnej z uwagi na fakt, że u dorosłych chorych najprawdopodobniej wystąpiły już krwawienia, więc nie kwalifikują się oni do profilaktyki pierwotnej), obecnie przyjmujących leczenie na żądanie.

Tak zdefiniowana w niniejszej analizie populacja pokrywa się z projektem *Programu lekowego*, a więc obejmuje wszystkich chorych na hemofilię B do 26 roku życia. [16]. Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej (rozdział 2.5.1., Tabela 4.).

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest stosowany w profilaktyce u osób poniżej 18 roku życia w ramach *Programu zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B*.

Kryteria włączenia chorych do leczenia w obecnym *Programie lekowym* wskazano w załączniku (rozdział 8.5).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7 [Redacted footnote text]

8 [Redacted footnote text]

[REDACTED]

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

W przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji terapii rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX w populacji docelowej lek BeneFIX® będzie on stosowany w programie lekowym (uwzględniając kryteria włączenia wskazane w projekcie *Programu lekowego* – rozdział 8.6) u osób poniżej 26 roku życia (oraz w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię*) i [REDACTED]

2.5.4.1. Udziały w rynku

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną w ramach projektu Programu lekowego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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 rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX, lek ten będzie stosowany w sposób analogiczny do sytuacji obecnej, przedstawionej w rozdziale 2.5.3.

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [8]. Zauważyć tutaj należy, że 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 i z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leku (stosowanego w profilaktyce, podawanego w leczeniu na żądanie, podawanego przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych);
- ⊗ koszty diagnostyki i monitorowania;
- ⊗ koszty zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych;
- ⊗ koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich tj. 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.

2.6.1. Koszt czynników krzepnięcia

REKOMBINOWANY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX

Obecnie lek BeneFIX® (dostępny w czterech prezentacjach: BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.; BeneFIX®, proszek i

rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.; BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.) jest finansowany w analizowanym wskazaniu:

- ⊗ w profilaktyce, 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 Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*”.

Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX w przypadku objęcia go refundacją we wskazaniach: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki krzepnięcia osoczo pochodne, w profilaktyce wtórnej oraz u dorosłych do 26 roku życia w profilaktyce pierwotnej i wtórnej, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach projektu *Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej: 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante. Dodatkowo w rozważanej w analizie profilaktyce (w profilaktyce u dzieci i dorosłych) dostępna będzie również piąta prezentacja rFIX (BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m).

	4

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

OSOCZPOCHODNY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX

Osoczo pochodny czynnik krzepnięcia IX jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu:

- ⊗ w profilaktyce, w ramach *Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)* do 18 roku życia i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie;
- ⊗ oraz w leczeniu krwawień (leczenie na żądanie) w ramach „*Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*”.

Cena leków zawierających osoczo pochodny czynnik krzepnięcia IX została wyznaczona w oparciu o aktualne *Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych* [12]. Na tej podstawie określono urzędowe ceny zbytu i wyznaczono cenę hurtową leku, uwzględniając marżę hurtową 5%, zgodną z *Ustawą o refundacji* [23].

Ceny osoczo pochodnego czynnika krzepnięcia IX oraz rekombinowanego czynnika krzepnięcia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Ceny oraz limit finansowania leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Liczba j.m. w opakowaniu	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena hurtowa j.m.
pdFIX	Berinin P 1200, proszek i	1 zest.	5909990930500	1091.2, Factor IX coagulationis	1200	3 463,21	3 740,27	3 927,28	2 653,56	3,27

Substancja	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Liczba j.m. w opakowaniu	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena hurtowa j.m.
	rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1200 j.m.			humanus						
pdFIX	Berinin P 300, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 300 j.m.	1 zest.	5909990930579	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	300	920,90	994,57	1 044,30	663,39	3,48
pdFIX	Berinin P 600, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 600 j.m.	1 zest.	5909990930562	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	600	1 402,28	1 514,46	1 590,18	1 326,78	2,65
pdFIX	Immunine 1200 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m.	1 zest.	5909990645220	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1200	1 762,00	1 902,96	1 998,11	1 998,11	1,67
pdFIX	Immunine 600 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 600 j.m.	1 zest.	5909990643110	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	600	881,00	951,48	999,05	999,05	1,67
pdFIX	Mononine, proszek i	1 fiol. a 5 ml	5909990623549	1091.2, Factor IX	500	1 337,43	1 444,42	1 516,64	1 105,65	3,03

Substancja	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Liczba j.m. w opakowaniu	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena hurtowa j.m.
	rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 j.m./ml			coagulationis humanus						
pdFIX	Mononine, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	5909990623563	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1000	2 554,84	2 759,23	2 897,19	2 211,30	2,90
pdFIX	Octanine F 1000 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 amp.	5909990799374	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1000	1 950,00	2 106,00	2 211,30	2 211,30	2,21
pdFIX	Octanine F 500 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 amp.	5909990799367	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	500	975,00	1 053,00	1 105,65	1 105,65	2,21

*cena opakowania, które dostępne będzie dodatkowo w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej u dzieci i dorosłych do 26 roku życia, poza dostępnymi obecnie czterema opakowaniami
 Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych refundacyjnych NFZ (okres od początku stycznia 2013 roku do końca stycznia 2014 roku) stwierdzono, iż w rzeczywistości refundowanych jest jedynie 5 preparatów (trzy produkty zawierające rekombinowany czynnik krzepnięcia IX oraz dwa produkty zawierające osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX) wymienionych w powyższej tabeli: BeneFIX® 250 j.m., BeneFIX® 500 j.m., BeneFIX® 1000 j. m., Immunine® 1200 j. m., oraz Immunine® 600 j. m. (oznaczone w tabeli kolorem różowym). Ze względu na refundację jedynie wskazanych powyżej preparatów w niniejszej analizie uwzględniono ceny tych czynników krzepnięcia IX (ceny za j. m., ze względu na liniowość cen produktów - zarówno zrefundowanych, rekombinowanych czynników krzepnięcia IX jak również zrefundowanych, osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX, uwzględniono w analizie cenę za jedną j. m.).

W poniższej tabeli wskazano uwzględnione w analizie ceny (j.m.) rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX oraz osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX.

Tabela 8.
Ceny substancji uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto j.m. (PLN)	Urzędowa cena zbytu j.m. (PLN)	Cena hurtowa j.m. (PLN)	Koszt płatnika publicznego j.m. (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
pdFIX	1,47	1,59	1,67	1,67

Zródło: [REDACTED]

2.6.2. Koszt czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce

2.6.2.1. Dawkowanie leków

REKOMBINOWANY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie obowiązującego obecnie *Programu lekowego* (scenariusz istniejący) określono, że w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B rekombinowany czynnik krzepnięcia IX podawany jest w dawce od 25 do 50 j.m./kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas

leczonych z dobrym efektem. W *Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX®* wskazano średnią dawkę równą 40 j.m./kg m.c. (dawka w profilaktyce). W analizie w scenariuszu istniejącym przyjęto, że chorzy otrzymują średnio 40 j.m./kg m.c. (średnia dawka u pacjentów objętych długotrwałą profilaktyką krwawień) 2 razy w tygodniu. Dawka ta zawiera się w przedziale dawkowania wskazanym w *Programie lekowym*.

Natomiast na podstawie projektu *Programu lekowego* (scenariusz nowy) określono, że w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B rekombinowany czynnik krzepnięcia IX podawany będzie w dawce od 30 do 60 j.m./kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem [16]. W analizie w scenariuszu nowym, zgodnie z danymi z *Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX®* przyjęto, że chorzy otrzymują średnio 40 j.m./kg m.c. (średnia dawka u pacjentów objętych długotrwałą profilaktyką krwawień) 2 razy w tygodniu. Dawka ta jest zbliżona do dawki stosowanej u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* [5].

Na podstawie *Zarządzenia Nr 65/2009/DGL Prezesa NFZ z dnia 3 listopada 2009 r.* i *Zarządzenia Nr 23/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 kwietnia 2010 r.* [28, 29] przyjęto, że czynnik krzepnięcia IX rekombinowany jest technologią stosowaną od 2010 roku w ramach profilaktyki pierwotnej pacjentów objętych *Programem lekowym*. Zgodnie z uzasadnieniem przyjętym w rozdziale 2.5.3, czynnik krzepnięcia IX rekombinowany jest stosowany obecnie u nowozdiagnozowanych dzieci w ramach pierwotnej profilaktyki, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi. Dlatego też do oszacowania dawkowania w scenariuszu istniejącym leku BeneFIX® przyjęto średnią masę ciała wśród dzieci do 4 roku życia w oparciu o publikację *Odgen 2004* [13].

W scenariuszu nowym dawkowanie leku BeneFIX® oszacowano przyjmując średnią masę ciała pacjentów do 18 roku życia oraz powyżej 18 roku życia do ukończenia 26 roku życia w oparciu o publikację *Odgen 2004* [13].

OSOCZOPPOCHODNY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX

Na podstawie *Programu lekowego* określono, że w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B osoczo pochodny czynnik krzepnięcia IX podawany jest w dawce od 25 do 50 j.m./kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem [16]. W analizie przyjęto, że

chorzy otrzymują średnio 37,50 j.m./kg m.c. (średnia arytmetyczna z podanego przedziału) 2 razy w tygodniu.

Tabela 9.
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (j.m./kg m.c.)	Dawkowanie leku na tydzień	Dawkowanie leku w ciągu roku (j.m./kg m.c.)
rFIX (scenariusz istniejący)	40,00	2	4 174,29
rFIX (scenariusz nowy)	40,00	2	4 174,29
pdFIX	37,50	2	3 913,39

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Programu lekowego* [16]

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

Tabela 10.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Kosz jednorazowy (PLN/kg m.c.)	Koszt roczny (PLN/kg m.c.)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
pdFIX	62,44	6 516,15

Źródło: opracowanie własne

2.6.3. Koszt czynników krzepnięcia stosowanych w leczeniu na żądanie

2.6.3.1. Dawkowanie leków

Na podstawie *Charakterystykę produktu leczniczego Immunine®* (dalej ChPL Immunine®) [2] oraz *Charakterystyki produktu leczniczego BeneFIX®* (dalej ChPL BeneFIX®) [3] określono, że w leczeniu na żądanie krwawień u pacjentów z hemofilią B rekombinowany czynnik krzepnięcia IX podawany jest w dawce która zależy od masy ciała, wymaganego wzrostu aktywności czynnika IX oraz odwrotności obserwowanej wartości odzysku. Wymaganą dawkę ustala się na podstawie następującego wzoru:

$$\frac{\text{Liczba wymaganych j.m. = masa ciała (kg) \cdot \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX}}{\text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku}}$$

Dla rFIX uwzględniono obserwowaną wartość odzysku na poziomie 0,8 (odwrotność obserwowanej wartości odzysku wynosząca 1,3) zgodną z ChPL BeneFIX® [3].

Dla pdFIX uwzględniono obserwowaną wartość odzysku na poziomie 0,9 (odwrotność obserwowanej wartości odzysku 1,1) zgodną z ChPL Immunine® [2].

Wymagany poziom czynnika IX zależy od nasilenia krwawienia oraz poziomu czynnika IX we krwi, który zależy od postaci hemofilii B i jest jednakowy dla rFIX oraz pdFIX [2, 3]. W przypadku wczesnych krwawień do stawów, mięśni lub jamy ustnej wymagany poziom czynnika IX wynosi 20-40%. W przypadku bardziej nasilonych krwawień do stawów, mięśni lub krwiaków wymagany poziom czynnika IX wynosi 30-60%. W przypadku krwawień zagrażających życiu wymagany poziom czynnika IX wynosi 60-100%.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 11.
Przeciętny poziom czynnika krzepnięcia IX w hemofilii B

Postać hemofilii	Aktywność cz. IX	Odsetek chorych z postacią hemofilii B*	Odsetki unormowane	Przeciętny poziom cz. IX
Ciężka	Poniżej 1% normy	46%	47,1%	9,5%

Postać hemofilii	Aktywność cz. IX	Odsetek chorych z postacią hemofilii B*	Odsetki unormowane	Przeciętny poziom cz. IX
	(uwzględniono 0,5%)			
Umiarkowana	1–5% normy (uwzględniono 3%)	21%	21,7%	
Łagodna	5–50% normy (uwzględniono 27,5%)	31%	31,2%	

*odsetki nie sumują się do 100% ponieważ ok. 2% chorych ma hemofilię powiklaną inhibitorem, która nie została tutaj uwzględniona

Źródło: opracowanie własne na *Analizy klinicznej* [5]



W analizie uwzględniono długość leczenia na żądanie związaną z pojedynczym krwawieniem, wynoszącą średnio 3,5 dnia (3-4 dni), w czasie którym lek podawany jest co 24 godziny, zgodnie z ChPL BeneFIX® [3] i ChPL Immunine® [2].

Podstawiając opisane powyżej wartości do wzoru wyznaczono liczbę wymaganych j.m. na kg masy ciała na krwawienie dla rFIX i pdFIX, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Dawkowanie rFIX i pdFIX stosowane w leczeniu na żądanie

Substancja	Liczba infuzji	Wymagany wzrost czynnika IX	Odwrotność obserwowanej wartości odzysku	Liczba j.m./kg masy ciała/krwawienie
rFIX (scenariusz Istniejący)	3,5	█	1,25	155,50
rFIX (scenariusz nowy)		█	1,25	155,50
pdFIX			1,11	138,22

Źródło: opracowanie własne na *Analizy klinicznej* [5]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na jeden epizod krwawienia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszt leków (stosowanych w czasie krwawień) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie

Substancja	Koszt jednej dawki leku (PLN/kg m.c.)	Koszt na jedno krwawienie (PLN/kg m.c.)
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
pdFIX	65,76	230,15

Źródło: opracowanie własne

2.6.4. Koszt czynników krzepnięcia podawanych w związku z zabiegami chirurgicznymi

2.6.4.1. Dawkowanie leków

Dawkowanie czynników krzepnięcia podawanych w związku z zabiegami chirurgicznymi określono analogicznie do dawkowania stosowanego w leczeniu na żądanie, uwzględniając wyższy wymagany poziom czynnika krzepnięcia IX oraz większą liczbę infuzji zgodnie z ChPL BeneFIX® [3] i ChPL Immunine® [2].

Wymagany poziom czynnika IX podawanego przy większych zabiegach chirurgicznych jest jednakowy dla rFIX oraz pdFIX [2, 3] i wynosi ok 80-100%. Infuzję należy powtarzać co 8-24 godziny. Dodatkowo po zabiegu należy kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie 30-60%. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Uwzględniono że liczba infuzji wynosi przeciętnie 2 w dniu operacji oraz 1 na dobę w okresie pooperacyjnym [2, 3].

Dawkowanie czynników krzepnięcia podawanych w związku z zabiegami chirurgicznymi przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 14.
Dawkowanie rFIX i pdFIX stosowane przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych

Technologia	Okres	Liczba infuzji	Wymagany wzrost czynnika IX	Odwrotność obserwowanej wartości odzysku	Liczba j.m./kg masy ciała/zabieg
rFIX	Przedoperacyjny	2,00	■	1,25	201,36
	Pooperacyjny	7,00	■		310,99
	Razem				
pdFIX	Przedoperacyjny	2,00	■	1,11	178,98
	Pooperacyjny	7,00	■		276,44
	Razem				

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na jeden zabieg chirurgiczny związany z leczeniem stawów docelowych. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Koszt leków (stosowanych przy zabiegach operacyjnych) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie

Technologia	Koszt dawki czynnika, pierwsza infuzja (PLN/kg m.c.)	Koszt czynnika podawanego przy zabiegu chirurgicznym (PLN/ kg m.c.)
■	■	■
■	■	■
pdFIX	149,01	758,32

Źródło: opracowanie własne

2.6.5. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie

W leczeniu na żądanie najprawdopodobniej czynnik krzepnięcia podawany jest z wielogodzinnym opóźnieniem, ze względu na czas jaki chory potrzebuje na dotarcie do szpitala, co nierzadko wiąże się z koniecznością hospitalizacji, w celu zatrzymania krwawienia i dodatkowych iniekcji [10]. Należy także zwrócić uwagę, że dawka w leczeniu na żądanie jest określona każdorazowo w zależności od szeregu czynników takich jak waga

chorego i rodzaju krwawienia, który determinuje wymagany wzrost aktywności czynnika oraz odwrotności obserwowanej wartości odzysku wyznaczenie dawki będzie wymagało przebywania chorego pod opieką lekarza.

W analizie uwzględniono, że leczenie na żądanie wiąże się z hospitalizacją, która odbywa się w ramach JGP⁹ *S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia*. Wyceny hospitalizacji dokonano w oparciu o *Zarządzenie NFZ 89/2013/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* [31]. Ceny punktów dla świadczeń uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [7]. Koszt hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie (PLN)

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktu	Koszt NFZ (krwawienie)
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	52,00	572,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Zarządzenia NFZ 89/2013/DSOZ* [31]

2.6.6. Koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych



W leczeniu stawów docelowych najczęściej stosuje się synowektomię, artrodezę stawów lub wymianę stawów [6]. Koszt zabiegów wyceniono w oparciu o *Zarządzenie NFZ 89/2013/DSOZ* [31]. W przypadku zabiegu wymiany stawów JGP *H01 Endoprotezoplastyka pierwotna łokcia, barku, nadgarstka, stawu skokowo-goleniowego, częściowa kolana* nie

⁹ JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów

zawiera kosztów wyrobów medycznych (endoprotezy). Endoprotezy nabywane są przez świadczeniodawców w przetargach, dlatego ustalenie ich kosztu jest trudne i wiąże się z niepewnością. [REDACTED]

Założono, że cena innych implantów będzie taka sama.

Tabela 17.

Wycena JGP, w ramach których rozliczane są zabiegi chirurgiczne stosowane w leczeniu stawów docelowych

Zabieg	JGP	Kod produktu	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt całkowity (PLN)
Synowektomia	H22	5.51.01.0008022	55	52	2860,00
Artrodeza stawu	H22	5.51.01.0008022	55		2860,00
Wymiana stawu	H01	5.51.01.0008001	92		4784,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia NFZ 89/2013/DSOZ [31]

Na podstawie raportu NFZ *Endoprotezoplastyka Stawowa w 2012 r.* [10], przyjęto że wymiana stawów wykonywana jest jedynie u dorosłych (w grupie wiekowej do 20 lat wykonano tylko 23 tego typu operacje, przy czym dane te dotyczą całej populacji Polski a nie jedynie hemofili). Na podstawie publikacji *Windyga 2006* [26] oszacowano warunkowy rozkład zabiegów. Odsetki określające prawdopodobieństwo wystąpienia danego zabiegu w podanej grupie wiekowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.

Rozkład zabiegów wykonywanych w związku z leczeniem stawów docelowych

Zabieg	JGP	Liczba chorych z przebyłym zabiegiem (Windyga 2006)	Odsetek w wieku 0-17 lat	Odsetek w wieku 18-100 lat
Synowektomia	H22	18	94,74%	85,71%
Artrodeza Stawu	H22	1	5,26%	4,76%
Wymiana stawu	H01	2	Nie dotyczy	9,52%

Źródło: opracowanie własne

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany w oparciu o dane z Tabela 17. i Tabela 18. przeciętny koszt zabiegów chirurgicznych w zależności od wieku chorego.

Tabela 19.
Przeciętny koszt zabiegów chirurgicznych, związanych z leczeniem stawów docelowych uwzględniony w analizie (PLN)

Wiek	Koszt zabiegu
██████████	██████████
██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne

2.6.7. Koszty diagnostyki i monitorowania

W celu określenia diagnostyki i monitorowania stanu zdrowia chorych posłużono się projektem *Programu lekowego* [16]. Ocena skuteczności leczenia polega na wykonaniu:

- RTG¹⁰ stawów – nie częściej niż raz w roku,
- USG¹¹ stawów – nie rzadziej niż raz w roku,
- NMR¹² w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów

oraz badań morfologicznych związanych z prowadzeniem rejestru krwawień dla danego pacjenta. Na podstawie *Zarządzenia NFZ 78/2013/DGL* [30] 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.

¹⁰ RTG – badanie promieniami rentgena

¹¹ USG – badanie za pomocą ultrasonografu

¹² NMR – badanie za pomocą rezonansu magnetycznego

Tabela 20.
Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN)

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia NFZ 78/2013/DGL [30]

2.6.8. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej ██████████ w ujęciu rocznym zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Koszty różniące roczne z podziałem na kategorie kosztowe, z perspektywy płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywy wspólnej)

Kategoria kosztowa	Wartość	
██████████	██████████	
██████████	██████████	
██████████	██████████	
██████████	██████████	
██████████	██████████	
██████████	██████████	
██████████	██████████	
Koszt diagnostyki i monitorowania	4 160,00	
Koszt hospitalizacji	572,00	
Koszty zabiegów chirurgicznych	Synowektomia	2 860,00
	Artrodeza	2 860,00
	Wymiana stawu	11 784,00

Kategoria kosztowa		Wartość
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Koszt diagnostyki i monitorowania		4 160,00
Koszt hospitalizacji		572,00
Koszty związane z zabiegiem chirurgicznym	Synowektomia	2 860,00
	Artrodeza	2 860,00
	Wymiana stawu	11 784,00

*koszt na jeden epizod krwawienia

**koszt na jeden zabieg chirurgiczny

Źródło: opracowanie własne

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDAKTED]		[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	
Liczba dni w roku		365,25	[REDAKTED]	Założenie	
Liczba tygodni w roku		52,18	[REDAKTED]	Założenie	
[REDAKTED]		[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	
Dawkowanie profilaktyka (j.m./kg m.c.)	rFIX	40,00	25,00	50,00	Program lekowy, ChPL BeneFIX® [3]
	rFIX	40,00	30,00	60,00	projekt Programu lekowego, ChPL BeneFIX® [3]
	pdFIX	37,50	25,00	50,00	Program lekowy
Częstość dawkowania w profilaktyce (liczba dawek w ciągu)	rFIX	2,00	1,00	[REDAKTED]	Program lekowy
	pdFIX	2,00	1,00	[REDAKTED]	Program lekowy

tygodnia)					
Liczba krwawień	Profilaktyka	■			Valentino 2014 [24]
	OD - po profilaktyce	b.d.			Obliczenia własne na podstawie Valentino 2014 [24] i Van Dijk 2005 [25]
	OD - przed profilaktyką	■			Valentino 2014 [24]
Liczba krwawień do stawów	Profilaktyka	■	■		Valentino 2014 [24], Van Dijk 2005 [25]
	OD - po profilaktyce	■	■		Obliczenia własne na podstawie Valentino 2014 [24] i Van Dijk 2005 [25]
	OD - przed profilaktyką	■			Valentino 2014 [24]
Masa ciała w przedziale 0-18 r.ż. (kg)	0-1	7,72			Łoś-Rycharska 2006 [9]
	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			
	Masa ciała dorosłych (kg)	18-30	76,10		
31-40		79,72			
41-50		83,10			Raport Waga i nadwaga Polaków [17]
51-60		80,52			
60+		79,40			
Średnia masa ciała (kg)	0-4	13,96			Odgen 2004 [13]
	0-18	42,39	41,16		Odgen 2004 [13], Zdziarska 2011 [27]

	19-26	76,10			Raport Waga i nadwaga Polaków [17]
	0-26	52,21	43,00		Odgen 2004 [13], Raport Waga i nadwaga Polaków [17] Zdziarska 2011 [27]
Zabiegi chirurgiczne związane z leczeniem stawów docelowych	Wymagany poziom czynnika IX w okresie przedoperacyjnym	90,00	80,00	100,00	ChPL BeneFIX® [3]
	Liczba infuzji na dzień	2,00	1,00	3,00	ChPL BeneFIX® [3]
	Wymagany poziom czynnika IX w okresie pooperacyjnym	45,00	30,00	60,00	ChPL BeneFIX® [3]
	Długość okresu pooperacyjnego [dni]	7,00			ChPL BeneFIX® [3]
Koszt endoprotezy		7 000,00	0,00		Poradnia Ortopedyczna Galen-Ortopedia Sp. z o.o. [20]
Leczenie stawów docelowych	Synowektomia	18,00			Windyga 2006 [26]
	Artrodeza	1,00			
	Wymiana stawu	2,00			
Leczenie na żądanie	Wymagany poziom czynnika IX	45,00	30,00	80,00	ChPL BeneFIX® [3], ChPL Immunine® [2]
	Długość leczenia [dni]/pojedyncze krwawienie	3,50	3,00	4,00	ChPL BeneFIX® [3], ChPL Immunine® [2]
Wartość odzysku (czynnik rFIX)		0,8	0,4	1,4	ChPL BeneFIX® [3]
Wartość odzysku (czynnik pdFIX)		0,9			ChPL Immunine® [2]
Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego	Profilaktyka				Analiza ekonomiczna [8]
	OD				Analiza ekonomiczna [8]

Źródło: opracowanie własne


2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [19], że w horyzoncie analizy warunk

powyższy nie zostanie spełniony (w 2012 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 84% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2014 jest wyższy niż na rok 2013 [14, 15]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowana 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), które są tożsame z wydatkami w perspektywie wspólnej¹³. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczbę chorych z 2014 roku zgodnie z zaobserwowanym trendem (suma z Tabela 2 i Tabela 3). Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe (z punktu widzenia płatnika publicznego – NFZ i Minister Zdrowia) 



The table content is completely redacted with black bars.

¹³ Wyniki dla obu perspektyw będą tożsame ze względu na fakt, iż świadczeniobiorcy nie ponoszą żadnego kosztu związanego z leczeniem za pomocą technologii wnioskowanej (lek wydawany jest bezpłatnie).

[REDACTED]

[REDACTED]

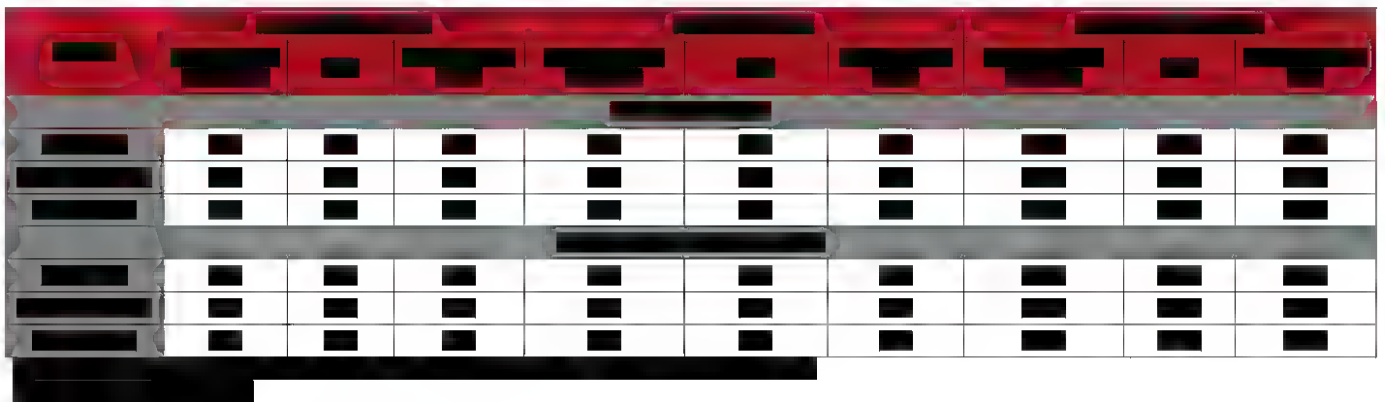
[REDACTED]

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

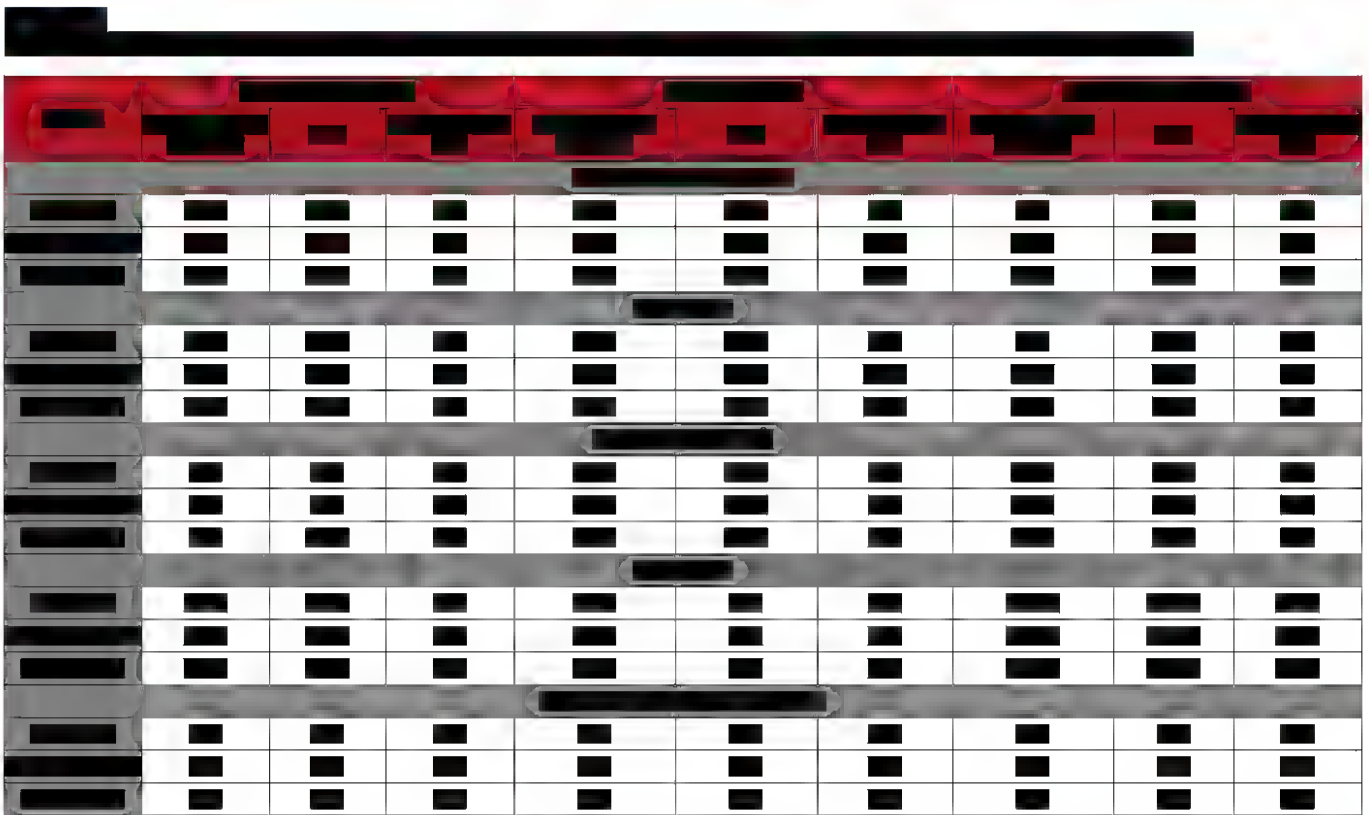
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono [REDACTED] [REDACTED] w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

The image shows a large table with a red header row and multiple data rows. The table is organized into several groups of rows separated by horizontal grey lines. The header row contains ten columns, each with a blacked-out cell. The data rows also have blacked-out cells, making the specific content illegible. The table appears to be a summary or data table related to the study mentioned in the page header.



The image shows a large table with a red header and a grid of black and white cells. The table is mostly obscured by black redaction boxes. The visible structure consists of a red header row, followed by several rows of black and white cells. The table is divided into sections by horizontal lines. The content is completely illegible due to redaction.



The table consists of a header row with red cells and a main body of rows with grey headers and blacked-out content. The table is organized into several groups of rows, each separated by a grey header row. The content within the rows is obscured by black boxes, making it illegible.

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje [REDACTED] 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] w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED]

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

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku BeneFIX® w populacji docelowej [REDACTED] wyniosą w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

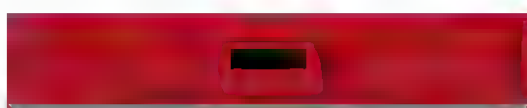




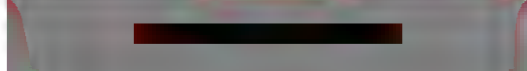


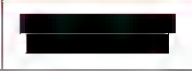

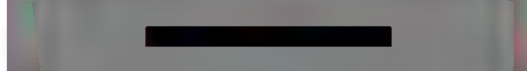




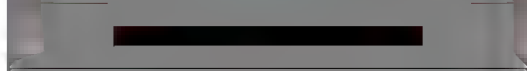

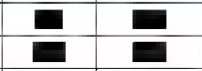











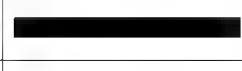




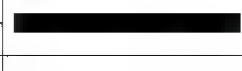


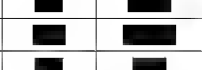
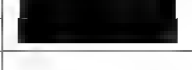

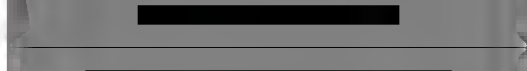

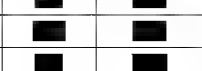


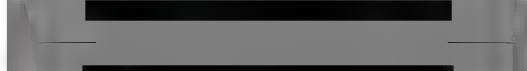

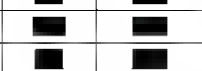


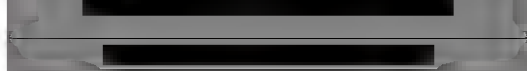
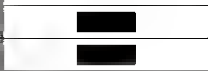
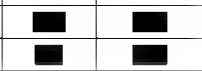


[REDACTED]

[REDACTED]



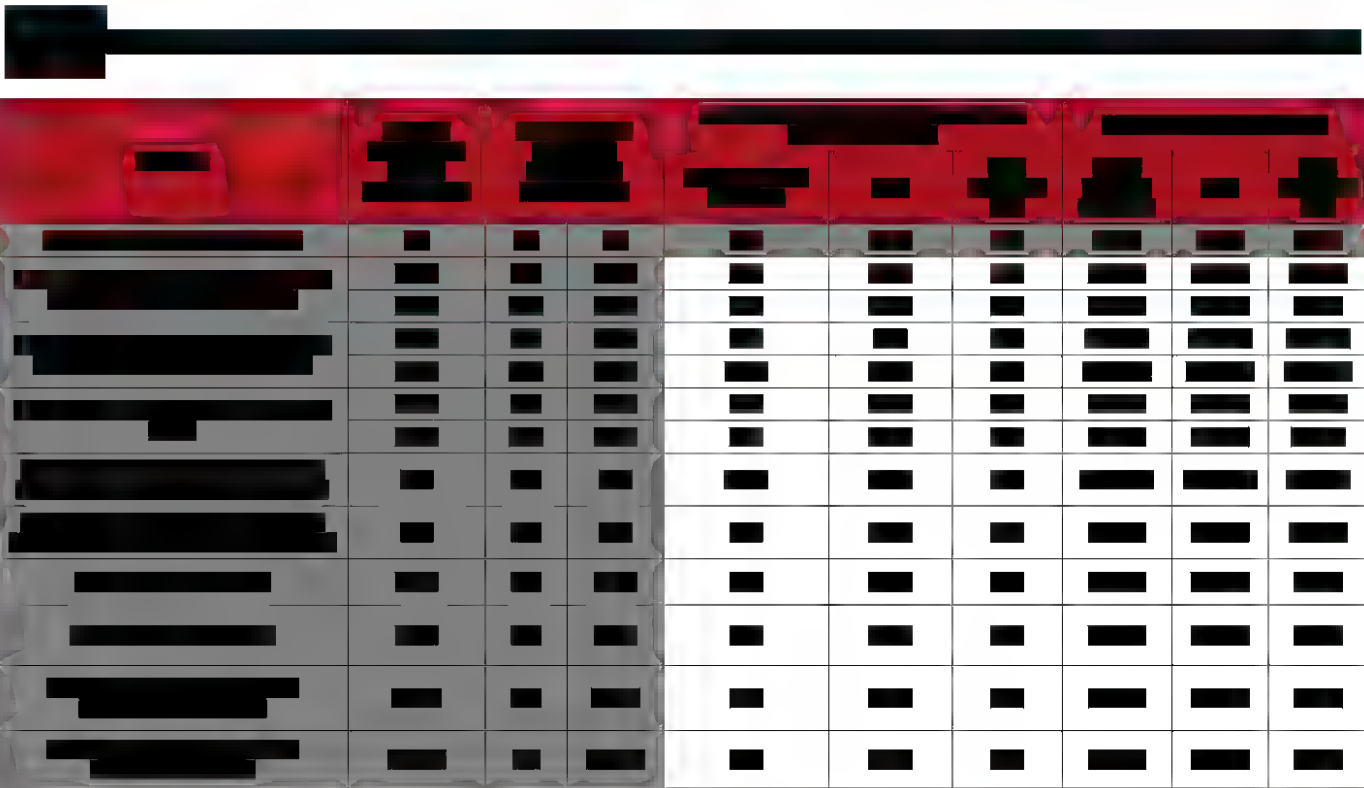
3. Analiza wrażliwości

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












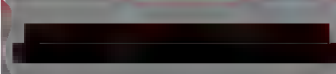



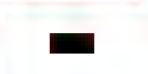



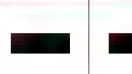

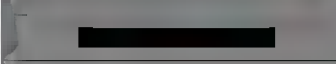








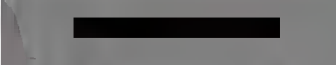






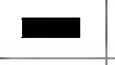
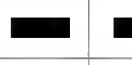

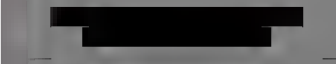







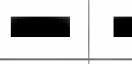

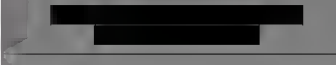







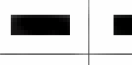

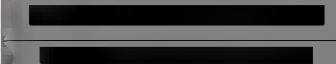


















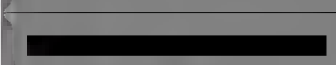


















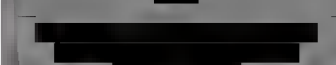













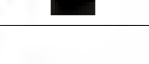
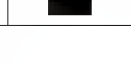
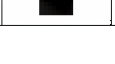
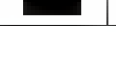
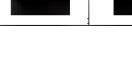





















































































				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



The table is almost entirely obscured by black redaction bars. Only the header row is partially visible, showing several columns with symbols: a square, a cross, a square, a cross, a square, a cross, a square, a cross, and a square. The rest of the table's content is hidden.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B w wieku do 26 lat, w ramach projektu *Programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

Lek BeneFIX® jest obecnie finansowany i stosowany w ramach *Programu lekowego zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B* do wieku 18 lat. 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.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia obniża liczbę wizyt w centrum leczenia hemofilii. Ponadto, w badaniach klinicznych zaobserwowano spadek liczby dni absencji w pracy w związku ze stosowaniem technologii wnioskowanej oraz mniejszą liczbę osób przebywających całkowicie na zwolnieniu lekarskim lub na wcześniejszej emeryturze [5].

W *Analizie ekonomicznej* wykazano, że kontynuowanie profilaktyki z wykorzystaniem rFIX do wieku 26 lat zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość u chorych na hemofilię B. Z odnalezionego w przeglądzie badań do oceny jakości życia badania [redacted] wynika, że chorzy na hemofilię w wieku 18-35 lat w Polsce mają najgorszą jakość życia w porównaniu do Francji, Holandii, Irlandii, Kanady i Wielkiej Brytanii. Polska także

charakteryzuje się najwyższą stopą wczesnego przechodzenia na emeryturę w związku z krwawieniami [11]. Należy zwrócić uwagę, że aż 79% polskich respondentów biorących udział w badaniu było leczonych na żądanie, podczas gdy w pozostałych krajach odsetek ten był mniejszy niż 20% (z wyjątkiem Francji gdzie wynosił 62% oraz jakość życia chorych zbliżona była do Polski). Pokazuje to, że przedłużenie profilaktyki w ramach *Programu lekowego* jest istotne z punktu widzenia poprawy jakości życia oraz aktywności zawodowej osób chorych na hemofilię, w szczególności na hemofilię B.

Należy zaznaczyć, że życie i zdrowie chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne zależy w dużej mierze od dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia. Z uwagi na konieczność częstych przyjęć chorych do szpitali, bardzo wysokie koszty ich leczenia i trudności w rehabilitacji duże znaczenie ma możliwość leczenia w warunkach domowych oraz stosowanie długoterminowej profilaktyki przy odpowiednim poziomie zaopatrzenia w czynniki krzepnięcia. Co więcej wprowadzenie profilaktyki także u osób powyżej 18 roku życia znacznie zmniejszy odsetek pacjentów, którzy z powodu inwalidztwa narządu ruchu nie mogą pracować i bardzo wczesnie przechodzą na rentę. Zmniejszy się także liczba hospitalizacji i kosztownych w tej grupie chorych zabiegów chirurgicznych. 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 30.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 30.
Aspekty społeczne i etyczne

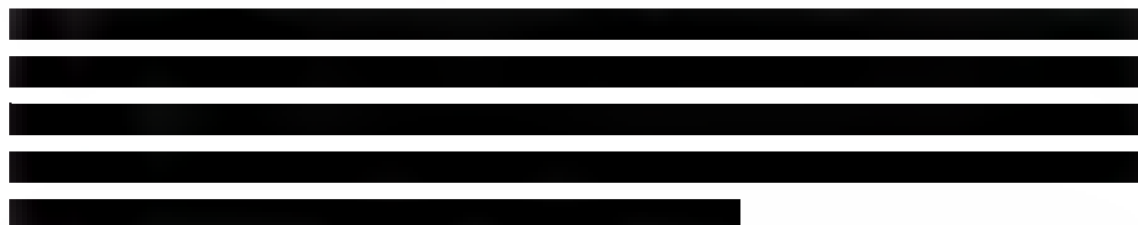
Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie

Warunek	Wartość
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
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

Źródło: opracowanie własne

6. Założenia i ograniczenia

W analizie przyjęto, że udział rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX w scenariuszu istniejącym pozostanie na takim samym poziomie w obu latach horyzontu czasowego, a udział rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX wśród osób do 26 roku życia przyjmujących leczenie na żądanie będzie taki sam, jak wśród osób przyjmujących rekombinowany czynnik krzepnięcia IX poniżej 18 roku życia, stosujących profilaktykę.



Analizę wykonano przy założeniu jednakowej skuteczności leków w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Założenie przyjęto ze względu na brak badań klinicznych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rFIX osobno dla profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Należy

jednak zauważyć, że przy założeniu jednakowej skuteczności interwencji (rFIX) i komparatora (pdFIX) w profilaktyce pierwotnej jak i wtórnej, podejście to nie ma to wpływu na wyniki analizy.

Wyznaczenie zużycia czynników krzepnięcia IX wymagało przyjęcia wartości przeciętnej masy ciała dla całego horyzontu czasowego u osób poniżej 18 roku życia oraz powyżej 18 roku życia do wieku 26 lat. W tym celu posłużono się danymi z publikacji Łoś-Rycharska 2006 [9], Odgen 2004 [13] oraz Raport waga i nadwaga Polaków [17].

[REDACTED]

4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono koszt wynikający z krwawień do stawów w przypadku wystąpienia 4 krwawień do stawów następujących w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy. W koszcie tym konieczne było uwzględnienie cen endoprotez. Endoprotezy kupowane są przez świadczeniodawców na przetargach, dlatego ustalenie ich kosztu jest trudne i wiąże się z niepewnością. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wykazano [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywy wspólnej) w kosztach hospitalizacji i kosztach zabiegów chirurgicznych. Jest to spowodowane mniejszą liczbą epizodów krwawień (które wiążą się z koniecznością hospitalizacji, w celu zatrzymania krwawienia) oraz mniejszym prawdopodobieństwem poddania się zabiegowi chirurgicznemu w grupie osób objętych profilaktyką. Koszty hospitalizacji zostały opisane w *Analizie ekonomicznej* [8] w rozdziale 7.2. Porównanie kosztów zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych w profilaktyce i w leczeniu na żądanie opisano bardziej szczegółowo w *Analizie ekonomicznej* w rozdziale 8.6.4.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu produktu BeneFIX® (rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek stosowany w *Programie lekowym zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)* do wieku 26 lat.

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED]. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [REDACTED]

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi IX (rFIX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B, w wieku do 26 lat, nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. [REDACTED]

[REDACTED] w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku BeneFIX® w populacji docelowej [REDACTED] w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) ok. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX w ramach profilaktyki u chorych w wieku do 26 roku życia przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu hemofilii B u pacjentów, którzy obecnie nie są objęci profilaktyką i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego oraz znacznie zmniejszy odsetek pacjentów, którzy z powodu inwalidztwa narządu ruchu, spowodowanego brakiem dostępu do długoterminowej profilaktyki, nie mogą pracować i bardzo wcześnie przechodzą na rentę

3.2.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

3.3.

[Redacted text]

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

8.4. Ilość koncentratów czynników krzepnięcia wykorzystywana w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię



8.5. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym Programie lekowym zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B

8.5.1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień

Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką hemofilią A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.

Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX.

Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).

Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.

8.5.2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień

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

Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX.

8.5.3. Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia

Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:

- ⊗ pacjenci z hemofilią powikłaną nowo powstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B;
- ⊗ pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.

Kryteria wyłączenia:

- ⊗ stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulanta o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).

8.6. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie Programu lekowego zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B

8.6.1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

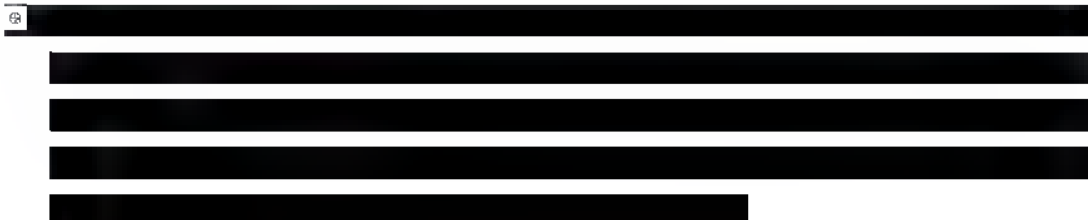
8.6.2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.6.3. Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia

[Redacted text block]









8.7. 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* [23] 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.

W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana finansowana jest w ramach grupy istniejącej limitowej 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante, zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [12].

Założono, że podstawę limitu w grupie limitowej 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante wyznacza produkt leczniczy BeneFIX®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1 fioł. (+ rozpuszczalnik).

8.8. Wyznaczenie liczby zabiegów chirurgicznych dla analizy wpływu na system ochrony zdrowia

8.8.1. Wyznaczenie liczby zabiegów chirurgicznych dla analizy wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 39.

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.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
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 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
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 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
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	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	refundacją lub podwyższeniu ceny	
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
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 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
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 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
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 8.7

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [18]

9. Spis tabel

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	18
[REDACTED]	19
[REDACTED]	
[REDACTED]	20
[REDACTED]	
[REDACTED]	21
[REDACTED]	
[REDACTED]	25
[REDACTED]	25
Tabela 7. Ceny oraz limit finansowania leków uwzględnione w analizie (PLN)	29
Tabela 8. Ceny substancji uwzględnione w analizie (PLN)	32
Tabela 9. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie	34
Tabela 10. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	34
Tabela 11. Przeciętny poziom czynnika krzepnięcia IX w hemofilii B	35
Tabela 12. Dawkowanie rFIX i pdFIX stosowane w leczeniu na żądanie	36
Tabela 13. Koszt leków (stosowanych w czasie krwawień) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie	37
Tabela 14. Dawkowanie rFIX i pdFIX stosowane przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych	38
Tabela 15. Koszt leków (stosowanych przy zabiegach operacyjnych) w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie	38
Tabela 16. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie (PLN)	39
Tabela 17. Wycena JGP, w ramach których rozliczane są zabiegi chirurgiczne stosowane w leczeniu stawów docelowych	40
Tabela 18. Rozkład zabiegów wykonywanych w związku z leczeniem stawów docelowych	40
Tabela 19. Przeciętny koszt zabiegów chirurgicznych, związanych z leczeniem stawów docelowych uwzględniony w analizie (PLN)	41
Tabela 20. Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN)	42

Tabela 21. Koszty różniące roczne z podziałem na kategorie kosztowe, z perspektywy płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywy wspólnej).....42







.....	43
.....	46
.....	47
.....	48
.....	50
.....	54
.....	57
.....	59

Tabela 30. Aspekty społeczne i etyczne63

.....	69
.....	71
.....	71
.....	73
.....	77
.....	77
.....	79
.....	80

Tabela 39. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	80
--	----

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	17
	
	
	52
	
	
	53

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
4. Dane dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny
5. ██████████. i in., *BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia – analiza kliniczna i analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2014
6. Hillard P., Mulder K., *Uszkodzenia stawów i mięśni*, w: "Wszystko o hemofilii. Poradnik dla rodziny", tłum. Magdalena Parol, konsultacja medyczna: dr Joanna Zdziarska, dr Zdzisław Grzelak, dr n. med. Andrzej Koltan
7. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (dostęp online: 26.05.2014)
8. ██████████ *BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia – analiza ekonomiczna*
9. 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
10. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Endoprotezoplastyka stawowa w 2012 r.*
11. Noone D., O'Mahony B., Van Dijk J. i in., *A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries*, *Haemophilia* 2013, 19(1), pp. 44-50
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na dzień 1 maja 2014 roku, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

13. 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
14. Plan finansowy NFZ na 2013 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 64/2012/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 października 2012 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
15. Plan finansowy NFZ na 2014 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok
16. Projekt Programu lekowego Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)
17. *Raport waga i nadwaga Polaków*
http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
18. 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
19. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2012 rok
20. Strona internetowa: <http://www.galen.pl/cennik,d29.html> [dostęp online 26.05.2014]
21. Strona internetowa: <http://www.nazdrowie.pl/arttykul/hemofilia-leki-rekombinowane-to-przyszlosc> [dostęp online 3.06.2014]
22. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
23. 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.)

-
24. Valentino L., Rusen L., Elezovic I. i in., *Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects*, *Haemophilia* 2014, 20(3), pp. 1-9
 25. Van Dijk K., Fisher K., Van der Bom J. i in., *Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands*, *British Journal of Haematology* 2005, 130(1), pp.107-102
 26. Windyga J., Lopaciuk S., Stefanska E. i in., *Haemophilia in Poland*, *Haemophilia* 2006, 12(1), pp. 52-57
 27. Zdziarska J., Chojnowski K., Klukowska A. i in., *Registry of inherited bleeding disorders in Poland – current status nad potential role of the HemoRec database*, *Haemophilia* (2011), 17, e189-e19
 28. Zarządzenia nr 65/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
 29. Zarządzenia nr 23/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
 30. Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), załącznik 1
 31. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
 32. <http://idn.org.pl/hemofilia/j.htm> [dostęp online 05.06.2014]
-