



Instytut
Arcana



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



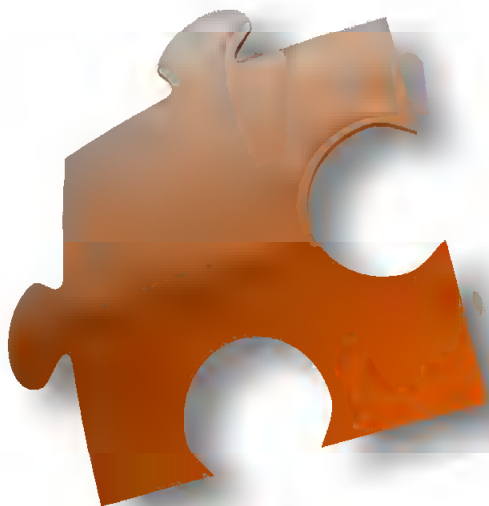
Instytut
Arcana



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
refundacji turoktokogu alfa (produkt
lecniczy NovoEight®) stosowanego
w pierwotnej profilaktyce krwawień
u pacjentów ≤ 26 r.ż. z hemofilią A
(wrodzony niedobór czynnika VIII)



Kraków 2014



© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	8
4. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI PRODUKTU LECZNICZEGO NOVOEIGHT®	11
4.1. Cel analizy	11
4.2. Metodyka i założenia	11
4.2.1. Populacja	11
4.2.2. Perspektywa	12
4.2.3. Horyzont czasowy	12
4.2.4. Źródła danych	13
4.2.5. Porównywane scenariusze	14
4.2.6. Forma przedstawienia wyników	17
4.2.7. Dyskontowanie	17
4.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
4.2.9. Współczynnik <i>compliance</i>	18
4.3. Oszacowanie populacji	19
4.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	19
4.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego NovoEight®	19
4.3.3. Populacja, w której turoktokog alfa jest obecnie stosowany	23
4.3.4. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie	24
4.4. Udziały w rynku koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji stosowanych w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego	24
4.4.1. Stan aktualny, scenariusz „istniejący”	25
4.4.2. Scenariusz „nowy”	26
4.5. Koszty	26
4.5.1. Koszty jednostkowe produktu leczniczy NovoEight®	28
4.5.2. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Advate®	31
4.5.3. Roczne koszty stosowania rFVIII w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień	33
4.6. Proponowany instrument dzielenia ryzyka	37
[REDAKOWANE]	39

[redacted]	[redacted]	39
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	45	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	50	
4.7.	Zużycie zasobów	52
4.8.	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	52
4.8.1.	Analiza podstawowa	53
[redacted]	[redacted]	53
[redacted]	[redacted]	56
4.8.2.	Analiza scenariuszy skrajnych	59
4.8.2.1.	Założenia analizy scenariuszy skrajnych	59
4.8.2.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	60
4.9.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	69
4.10.	Aspekty społeczne i etyczne	69
4.11.	Wyniki i wnioski końcowe	73
5.	ZAŁĄCZNIK.....	75
5.1.	Koszty świadczeń w ramach programu lekowego – stan aktualny.....	75
5.2.	Alternatywna wielkość populacji docelowej - scenariusz minimalny	82
5.3.	Alternatywna wielkość populacji docelowej - scenariusz maksymalny..	84
6.	SPIS TABEL	86
7.	SPIS RYSUNKÓW	89
8.	SPIS WYKRESÓW	90
9.	PIŚMIENNICTWO	91

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy Instytut Arcana Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Raport powstał przy współpracy z następującymi ekspertami zewnętrznymi:

Imię i nazwisko	Funkcja	Miejsce pracy/stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: grudzień 2014 r.

Niniejsza analiza została przygotowana przy uwzględnieniu programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” przedłożonego wraz z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego NovoEight®. W toku konsultacji z Ministrem Zdrowia powstał uzgodniony program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia; (ICD-10 D 66)” (pismo Ministra Zdrowia nr. PLA.4600.53.2015.7.JOS). W związku z powyższym znajdujące się w niniejszej analizie odwołania do przedłożonego pierwotnie programu lekowego należy odczytywać jako odnoszące się do uzgodnionego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia; (ICD-10 D 66)” (przy czym miejsca odnoszące się do ust.1.2 przedłożonego programu lekowego należy odczytywać jako odnoszące się do ust.1.1 uzgodnionego programu lekowego).

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
fiol.	fiolka
FVIII	czynnik krzepnięcia VIII
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IT	tolerancja immunologiczna (ang. <i>Immune Tolerance</i>)
ITI	indukcja tolerancji immunologicznej (ang. <i>Immune Tolerance Induction</i>)
j.m.	jednostka międzynarodowa
mies.	miesiące
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
opak.	opakowanie
rFVIIa	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa
rFVIII	koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego NovoEight®, zawierającego turoktokog alfa w pierwotnej profilaktyce krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” u nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A,

Metodyka

Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego NovoEight® (turoktokog alfa) proponowane jest w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”). Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* przyjęto, że produkt leczniczy NovoEight® kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej (1090.1) i będzie wydawany pacjentom bezpłatnie.

Populację docelową stanowili nowozdiagnozowani pacjenci ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi), kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień zgodnie z zapisami programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Z uwagi na sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ).

W analizie wpływu na budżet porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych, w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2017):

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak wprowadzenia do *Wykazu refundowanych leków,*

wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi).

Przedstawiono również analizę wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeprowadzono dyskusję dotyczącą aspektów społecznych i etycznych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego NovoEight®.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) i brak refundacji wnioskowanej technologii w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi);

scenariusza „nowego”, w którym od stycznia 2016 roku produkt leczniczy NovoEight® znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* jako lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Wnioskowana technologia zostanie zakwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1090.1).

[Redacted text block]

obecności produktu leczniczego NovoEight® w obwieszczeniu – „ceny z Obwieszczenia”;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W niniejszej analizie uwzględniono koszty technologii wnioskowanej i koszty refundowanego koncentratu rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji, który zgodnie z informacjami dotyczącymi okresu wrzesień 2013 – sierpień 2014 zawartymi w załącznikach do Komunikatów DGL opublikowanych na stronie internetowej NFZ [Redacted]

Wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane Narodowego Centrum Krwi (NCK) dotyczące liczby chorych (<18 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii A w Polsce oraz dane na temat liczby pacjentów stosujących koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego (dane NFZ, [Redacted]).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z:

- aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. (dotyczy produktu leczniczego Advate®) oraz przy założeniu

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

W ramach analizy przedstawiono ponadto proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku umieszczenia produktu leczniczego NovoEight® w Wykazie refundowanych leków (lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży

z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67 [Redacted])

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na koncentraty rFVIII min. II generacji stosowane w pierwotnej profilaktyce krwawień u włączonych do ww. programu lekowego nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w roku 2016 jak i w roku 2017 w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Powyższy wniosek dotyczy [REDAKTOWANE] analizy przeprowadzonej przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia” [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wnioski końcowe

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego NovoEight® w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi), prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (lek zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1090.1, wydawany bezpłatnie) [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Powyższy wniosek dotyczy [REDAKTOWANE] analizy przeprowadzonej przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia” [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Udostępnienie pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem koncentratów rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji pacjentom w wieku 18-26 lat w ramach programu lekowego oznacza dla nich kontynuację bezpiecznej i niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania terapii zapewniającej jakość życia zbliżoną do jakości życia osób zdrowych. Dostęp do

pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji w tej grupie chorych oznacza ponadto redukcję przyszłej liczby niezwykle kosztownych ortopedycznych zabiegów naprawczych, które przeprowadza się u dorosłych z zaawansowaną artropatią hemofilową. Zmniejszy się również odsetek chorych, którzy z powodu inwalidztwa narządu ruchu nie są w stanie pracować i zmuszeni są do wczesnego przejścia na rentę. Należy się również spodziewać zmniejszenia liczby hospitalizacji i kosztownych zabiegów rehabilitacyjnych oraz obniżenia częstości zgonów wywołanych ciężkimi wylewami krwi np. krwawieniami śródczaszkowymi.

Produkt leczniczy NovoEight® to skuteczny i bezpieczny koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII trzeciej generacji. Przygotowywany jest bez jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego zarówno w procesie hodowli komórek, oczyszczania jak również tworzenia produktu końcowego. Jest ponadto jedynym dostępnym na polskim rynku koncentratem rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji, który może być przechowywany w temperaturze powyżej 25°C (max. temp. jego przechowywania wynosi 30°C), co stanowi niezwykle istotne dla chorych z hemofilią A udogodnienie, pozwalające im na swobodne prowadzenie aktywnego życia bez obaw o skuteczność i bezpieczeństwo leku w sytuacji zagrożenia ich zdrowia i życia.

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI PRODUKTU LECZNICZEGO NOVOEIGHT®

4.1. Cel analizy

Analizę wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) wykonano w celu oszacowania konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji produktu leczniczego NovoEight®, zawierającego turoktokog alfa (opakowania zawierające 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m.) w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi). Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego NovoEight® proponowane jest w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [5]). Produkt leczniczy NovoEight® zostanie zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante.

Na niniejsze opracowanie składają się również analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz dyskusja dotycząca aspektów społecznych i etycznych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego NovoEight®.

W ramach analizy przedstawiono ponadto proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka dotyczący programu wywołania tolerancji immunologicznej.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

4.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego NovoEight® w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi), w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia produktu leczniczego NovoEight® do *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - Leki dostępne w ramach programu lekowego* (lata 2016-2017). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* (plik *CMA_BIA_NovoEight.xlsm*).

4.2.1. Populacja

Populację docelową w analizie stanowią nowozdiagnozowani pacjenci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi), kwalifikujący się do pierwotnej

profilaktyki krwawień, zgodnie z zapisami programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [6].

Zgodnie z zapisem ww. programu lekowego, obecnie świadczeniem objęta jest grupa chorych do ukończenia 18 r.ż.

Jednak, w ślad za pozytywną rekomendacją Prezesa AOTM w zakresie poszerzenia przedziału wiekowego chorych z hemofilią B, kwalifikujących się do programu lekowego, do 26 r.ż. [7] Zleceniodawca wnioskuje o analogiczne zmiany w zapisie programu lekowego dotyczące pacjentów z hemofilią A [5]. Proponowany zapis Programu Lekowego stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

Biorąc pod uwagę powyższe, zasadne jest uwzględnienie w niniejszej analizie oprócz pacjentów pediatrycznych również populację pacjentów z zakresu wiekowego 18 – 26 lat.

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego NovoEight®, przedstawionej w ChPL dla ocenianej interwencji. Zgodnie bowiem z ChPL produkt leczniczy NovoEight® może być stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) we wszystkich grupach wiekowych.

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 4.3.

4.2.2. Perspektywa

Z uwagi na sposób finansowania wnioskowanej technologii (lek dostępny w ramach programu lekowego) analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Powyższy wybór jest zgodny z Wytycznymi AOTM [1], zgodnie z którymi perspektywę pacjenta należy rozważać w przypadku jego współpłacenia (co w przypadku finansowania technologii w ramach programu lekowego nie ma miejsca).

4.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego NovoEight® w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi), przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016–2017). Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego NovoEight® (styczeń 2016 r.) oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczącym wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [12]).

4.2.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „Istniejącego” (lata 2016-2017), zakładającego brak wprowadzenia do *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) i brak refundacji wnioskowanego produktu leczniczego w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi);

scenariusza nowego (lata 2016-2017) zakładającego, iż od stycznia 2016 roku produkt leczniczy NovoEight® znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* jako lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Wnioskowana technologia zostanie zakwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante (zgodnie z art. 15 Ustawy o refundacji [12] – patrz rozdział 4.2.8).

Poniższy rysunek przedstawia zarys ogólnych założeń w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych.



Scenariusz „istniejący”: Zgodnie z zapisami programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [6] substancjami czynnymi finansowanymi w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) (ust. 1.2 programu lekowego) są koncentraty rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji.

W poniższej tabeli (Tabela 1) przedstawiono koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum drugiej generacji, które znajdują się w aktualnym *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* jako leki dostępne w ramach rozważanego programu lekowego [6, 10] wraz z liczbą zrefundowanych jednostek międzynarodowych konkretnych leków w okresie wrzesień 2013 – sierpień 2014 skalkulowaną w oparciu o dane zawarte w załącznikach do Komunikatów DGL opublikowanych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [33].

Tabela 1

Koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji refundowane w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”

Grupa limitowa	Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Liczba zrefundowanych j.m. leku (wrzesień 2013-sierpień 2014)
1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	Advate	Octocog alfa	2 621 249
	Kogenate Bayer		0

Przedstawione w powyższej tabeli dane wskazują, iż w okresie wrzesień 2013 – sierpień 2014 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” jedynym stosowanym koncentratem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji był produkt leczniczy Advate®.

Analiza ogłoszeń o wynikach postępowań o udzielenie zamówień publicznych przeprowadzonych w trybie przetargów nieograniczonych na dostawy czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego (minimum II generacji) z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii (w ramach programu lekowego) opublikowanych na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [23, 24, 25, 26, 28] prowadzi do podobnych wniosków: za najkorzystniejsze uznawano oferty polskiego oddziału podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Advate®.

Zgodnie z aktualnym Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. [10]) produkt leczniczy NovoEight® nie jest obecnie finansowany w ramach tego wykazu.

Scenariusz „nowy”: [REDAKTURA] scenariusza nowego przyjęto, iż produkt leczniczy NovoEight® od stycznia 2016 roku będzie znajdował się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* jako lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. [REDAKTURA]

Szczegółowy opis założeń przyjętych w scenariuszach przedstawiono w rozdziałach 4.8.2.1, 5.2 i 5.3.

4.2.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego wprowadzenia produktu leczniczego NovoEight® do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [redacted] w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Zgodnie z Wytycznymi AOTM [1] dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono również zużycie zasobów w postaci liczby nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi), kwalifikujących się w ciągu roku do pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej z udziałem uwzględnionych w analizie koncentratów rFVIII min. II generacji. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte dla scenariusza minimalnego i maksymalnego zaprezentowano w rozdziałach 4.8.2, 5.2 i 5.3.

4.2.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1].

4.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight®.

Tabela 2
Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight®

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Leki dostępne w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinate **
Proponowana cena zbytu netto	NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (62,5 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: [redacted] NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (125 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: [redacted] NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (250 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: [redacted] NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (375 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: [redacted] NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (500 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: [redacted] NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (750 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: [redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	patrz rozdział 4.6

*Zgodnie z art. 6 ust 8 i art. 14 ust 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [12] produkt leczniczy NovoEight® jako lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do bezpłatnego wydawania świadczeniobiorcom; **biorąc pod uwagę art. 15 Ustawy o refundacji [12] turoktokog alfa kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej

Uzasadnienie kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej

Turoktokog alfa jest rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia VIII ze skróconą domeną B. Otrzymywany jest w wyniku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego i przygotowywany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórek, oczyszczania czy tworzenia produktu końcowego [2].

Turoktokog alfa posiada mechanizm działania zbliżony do mechanizmu działania innych, obecnie refundowanych koncentratów rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji (produkty lecznicze Advate® i Kogenate® Bayer zawierające oktokog alfa), tj.: po podaniu leku choremu na hemofilię czynnikiem VIII wiąże się z endogennym, krążącym we krwi pacjenta czynnikiem von Willebranda. W powstałym z ich połączenia kompleksie aktywowany czynnikiem VIII pełni rolę kofaktora aktywowanego czynnika IX przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnikiem X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu [2, 3, 4].

W streszczeniu EPAR dotyczącym leku NovoEight® (EMA/589429/2013 [8]) Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA stwierdził, że „wykazano skuteczność produktu NovoEight® w leczeniu epizodów krwawienia i zapobieganiu im, a jego działanie jest podobne do działania innych produktów zastępujących czynnikiem VIII. Uznano też, że profil bezpieczeństwa stosowania leku NovoEight® jest podobny do profili innych produktów zastępujących czynnikiem VIII”.

Turoktokog alfa wykazuje zatem podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania do refundowanych koncentratów rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji należących do grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinate. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż produkt leczniczy NovoEight® spełnia wszystkie kryteria kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinate zawarte w art. 15 ust 2 pkt.1 i 2 Ustawy o refundacji [12]. Z uwagi na zbliżony mechanizm działania turoktokogu alfa do mechanizmu działania refundowanych koncentratów rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji należących do grupy limitowej 1090.1 nie jest spełniony art. 15 ust 3 pkt. 2 Ustawy o refundacji [12]. Spełnienie kryteriów kwalifikacji turoktokogu alfa do istniejącej grupy limitowej oznacza brak możliwości zastosowania wobec niego zapisów zawartych w art. 15 ust 3 pkt. 1 i 3 Ustawy o refundacji [12].

4.2.9. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100% (tj. pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania). Powyższe założenie uzasadnione jest sposobem finansowania technologii uwzględnionych w niniejszej analizie (leki dostępne w ramach programu lekowego), który wiąże się z prowadzeniem ścisłego monitorowania leczenia.

4.3. Oszacowanie populacji

4.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego NovoEight® stosowanie turoktokogu alfa wskazane jest w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt NovoEight® może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych [2].

W celu wyznaczenia wielkości populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (w stanie aktualnym tj. w roku 2014 oraz w latach 2016-2017) posłużono się najbardziej aktualnymi danymi na temat częstości występowania hemofilii A w Polsce zamieszczonymi na portalu Orphanet poświęconym chorobom rzadkim i lekom sierocym (raport opublikowany w maju 2014 r.[18]) oraz zaczerpniętą z „Prognozy ludności na lata 2014 – 2050” [9] wielkością populacji osób w Polsce w roku 2014 i latach 2016-2017. Przyjęto przy tym, że wspomniana częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosząca 7 przypadków/100 tysięcy osób utrzyma się na jednakowym poziomie w kolejnych latach horyzontu analizy. Wyniki kalkulacji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Populacja chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w Polsce (stan aktualny, lata 2016-2017)

Parametr	Stan aktualny - 2014	2016	2017	Źródła danych
Populacja osób w Polsce	38 461 750	38 369 391	38 315 455	[9]
Częstość występowania hemofilii A w Polsce	0,007%			[18]
Populacja chorych na hemofilię A w Polsce	2 692	2 686	2 682	-

4.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego NovoEight®

Populację docelową niniejszej analizy stanowią nowozdiagnozowani pacjenci ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi), kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień zgodnie z zapisami programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [5].

_____ Natomiast zgodnie z definicją zawartą w *Zasadach postępowania w hemofilii A i B* [16] pierwotna profilaktyka krwawień u chorych na ciężką hemofilię A to regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII

rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 r.ż. w celu prewencji artropatii, czas stosowania – co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego. W związku z powyższym nowo włączanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, kwalifikujących się do pierwotnej profilaktyki krwawień z zastosowaniem rFVIII min. II generacji w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [5] stanowić będą wyłącznie chłopcy przed ukończeniem 2 r.ż..

Biorąc pod uwagę powyższe w celu wyznaczenia populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację produktu leczniczego NovoEight® posłużono się danymi dotyczącymi liczebności dzieci dotkniętych ciężką postacią hemofilii A oraz liczebności dzieci stosujących rFVIII min. II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach istniejącego programu lekowego.

W celu oszacowania populacji docelowej w pierwszej kolejności wyznaczono liczebność populacji chorych < 18 r.ż. dotkniętych ciężką postacią hemofilii A w Polsce w stanie aktualnym (rok 2014) i w latach 2016-2017. Posłużono się przy tym danymi Narodowego Centrum Krwi o liczbie pacjentów < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce (dane do XII 2010 i VII 2012 [19]),

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w kalkulacjach dane NCK wraz z wyznaczonym na ich podstawie wzrostem liczby pacjentów < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A.

Tabela 4
Oszacowanie wzrostu liczby chorych <18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A - na podstawie danych NCK

Parametr	Dane do XII 2010 r.	Dane do VII 2012 r.	Półroczny wzrost liczby pacjentów	Źródła danych
Liczba pacjentów w wieku <18 r.ż. z hemofilią A – postać ciężka	340	350	3	[19]

Uwzględniając ciągły rozwój diagnostyki skaz krwotocznych

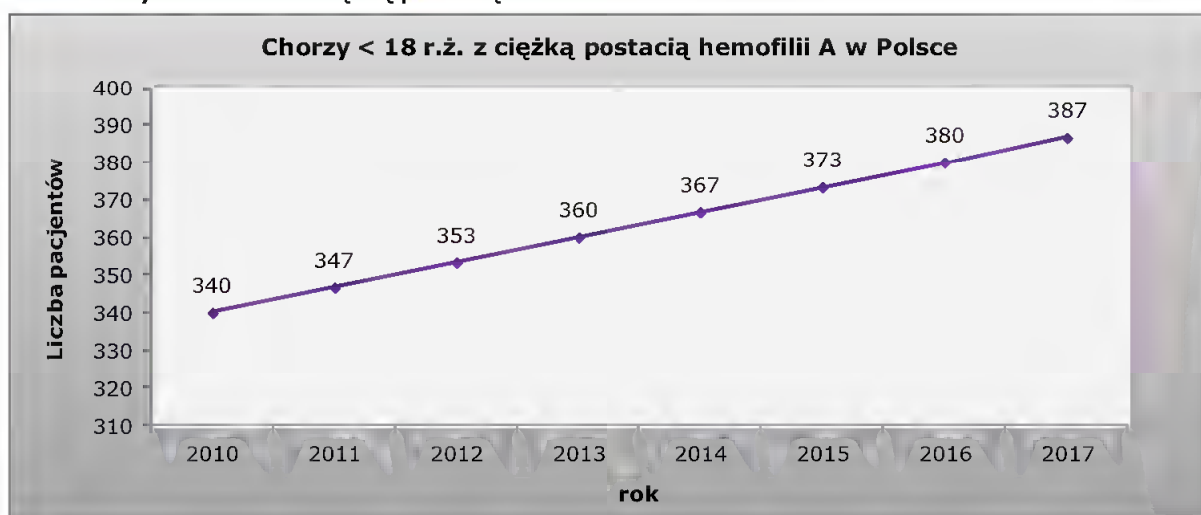
w niniejszej analizie przyjęto, iż wyznaczony w Tabeli 4 wzrost liczby pacjentów < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A ma charakter stały. W poniższej tabeli oraz na wykresie przedstawiono wyznaczoną na podstawie danych NCK liczebność populacji chorych < 18 r.ż. dotkniętych ciężką postacią hemofilii A w Polsce w latach 2010-2017.

Tabela 5
Liczba chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce w latach 2010-2017

Stan na:	Chorzy < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce
XII 2010	340
VI 2011	343
XII 2011	347

VII 2012	350
XII 2012	353
VI 2013	357
XII 2013	360
VI 2014	363
XII 2014	367
VI 2015	370
XII 2015	373
VI 2016	377
XII 2016	380
VI 2017	383
XII 2017	387

Wykres 1
Liczba chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce w latach 2010-2017



Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej AOTM dotyczącej wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Recombinate® [19] koncentraty rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji w ramach programu lekowego w 2011 roku stosowało 8 pacjentów, a w 2012 roku – 14 (stan na lipiec 2012 r.). Danych na temat liczby pacjentów stosujących rFVIII w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego w 2013 roku (stan na czerwiec 2013 roku: 34 chorych) dostarczyła publikacja Klukowska 2014 [20].

W tabeli poniżej zebrano odnalezione dane wraz ze źródłami ich pochodzenia.

Tabela 6
Liczba pacjentów stosujących koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII min. II generacji w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” – analiza podstawowa

Liczba pacjentów stosujących koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”	Liczba pacjentów	Źródło danych
Liczba pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego - stan na XII 2011	8	dane NFZ zawarte w AWA Recombinate® [19]
Liczba pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego - stan na VII 2012	14	
Liczba pacjentów stosujących rFVIII w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień w programie lekowym - stan na VI 2013	34	Klukowska 2014 [20]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]

W oparciu o dane przedstawione w Tabela 5 i Tabela 6 wyznaczono odsetki pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce. Przy użyciu uzyskanych dla poszczególnych punktów czasowych (XII 2011, VII 2012, VI 2013, VI 2014 i VI 2016) odsetków wyznaczono prognozę udziału pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce w rozważanym w niniejszej analizie horyzoncie (do XII 2017 r.). Zastosowano przy tym najbardziej wiarygodną linię trendu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] posłużyło do wyznaczenia wielkości populacji docelowej w ramach scenariusza maksymalnego (patrz rozdział 4.8.2.1 i 5.3).

Na poniższym wykresie przedstawiono uwzględnioną w analizie podstawowej [REDACTED]

Wykres 2



W oparciu o przedstawioną w Tabeli 5 liczebność chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A oraz odsetki wyznaczone przy pomocy wybranej linii trendu skalkulowano wielkość populacji docelowej w roku 2014 (stan aktualny) oraz w latach 2016-2017. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7
Wielkość populacji docelowej – analiza podstawowa

Stan na XII:	2014 (stan aktualny)	2016	2017
Chorzy < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce	367	380	387
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Przedstawione w niniejszym rozdziale oszacowanie oraz uzyskaną w jego wyniku wielkość populacji docelowej [Redacted]

4.3.3. Populacja, w której turoktokog alfa jest obecnie stosowany

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zleceniodawcy (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.) turoktokog alfa (produkt leczniczy NovoEight®) [Redacted]

[Redacted]

Tabela 8.
Populacja, w której turoktokog alfa jest obecnie stosowany

Parametr	
[REDACTED]	█

4.3.4. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. liczba chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w Polsce);
- docelowej, wskazanej we wniosku (tj. liczba nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi), kwalifikujących się do pierwotnej profilaktyki krwawień zgodnie z zapisami programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [5]);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (tj. liczba pacjentów stosujących produkt leczniczy NovoEight® w stanie aktualnym, zgodna z informacjami uzyskanymi od Zleceniodawcy (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.);

Tabela 9
Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Parametr	Rok 2014 - stan aktualny	Rok 2016	Rok 2017
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	2 692	2 686	2 682
[REDACTED]	█	█	█
[REDACTED]	█	█	█

4.4. Udziały w rynku koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji stosowanych w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącymi liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków dostępnych w ramach programów lekowych jedynym stosowanym koncentratem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji w okresie wrzesień 2013 – sierpień 2014 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” był produkt leczniczy Advate® (szczegółowe dane – patrz Tabela 1).

Analiza ogłoszeń o wynikach postępowań o udzielenie zamówień publicznych przeprowadzonych w trybie przetargów nieograniczonych na dostawy czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego (minimum II generacji) z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii (w ramach programu lekowego) opublikowanych na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy

Ministrze Zdrowia [23, 24, 25, 26, 28] prowadzi do podobnych wniosków: za najkorzystniejsze uznawano oferty polskiego oddziału podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Advate® (przewidywany czas zakończenia dostaw w zakresie 31.10.2013 – czerwiec 2016 [22, 27]).

W związku z powyższym w niniejszej analizie w ramach rynku koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji stosowanych w prowadzonej w ramach programu lekowego pierwotnej profilaktyce krwawień w populacji nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) uwzględniono technologię wnioskowaną – produkt leczniczy NovoEight® oraz produkt leczniczy Advate®.

4.4.1. Stan aktualny, scenariusz „istniejący”

nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego.

W ramach scenariusza istniejącego założono brak wprowadzenia do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) i brak refundacji wnioskowanego produktu leczniczego w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). W związku z powyższym, podobnie jak w stanie aktualnym, w scenariuszu istniejącym analizy przyjęto pokrycie zapotrzebowania populacji docelowej na rFVIII min. II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wyłącznie przez produkt leczniczy Advate®.

W poniższej tabeli zestawiono opisane założenia dotyczące udziałów uwzględnionych w analizie koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia min. II generacji stosowanych w pierwotnej profilaktyce krwawień pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego w stanie aktualnym oraz scenariuszu istniejącym.

Tabela 10
Udziały w rynku rFVIII min. II generacji stosowanych w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego – stan aktualny, scenariusz istniejący

Produkt leczniczy	Rok 2014 - stan aktualny	Scenariusz istniejący	
		Rok 2016	Rok 2017
NovoEight®	■	0%	0%
Advate®	■	100%	100%

4.4.2. Scenariusz „nowy”

Z uwagi na fakt, iż o udostępnieniu pacjentom rFVIII min. II generacji znajdujących się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli zestawiono opisane założenia dotyczące udziałów uwzględnionych w analizie koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia min. II generacji stosowanych w pierwotnej profilaktyce krwawień pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego [REDACTED]

Tabela 11

[REDACTED]

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

4.5. Koszty

W celu obliczenia kosztów uwzględnionych w analizie leków, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

Biorąc pod uwagę fakt, iż wprowadzenie refundacji produktu leczniczego NovoEight® nie powoduje zmian w zakresie wykonywanych w ramach programu lekowego badań diagnostycznych [5, 6], ponoszone przez płatnika publicznego koszty diagnostyki i monitorowania pierwotnej profilaktyki krwawień w populacji docelowej nie stanowią kosztów różniących pomiędzy uwzględnionymi w

analizie technologiami medycznymi. W związku z powyższym w celu uzyskania klarowności przedstawianych wyników w analizie odstąpiono od uwzględnienia ww. kategorii kosztów. Koszty świadczeń związanych z diagnostyką i oceną skuteczności leczenia w programie ponoszone przez płatnika publicznego w stanie aktualnym (rok 2014) zostały skalkulowane i zaprezentowane w rozdziale 5.1. Zestawienie wydatków NFZ zawierających koszty świadczeń wykonywanych w ramach programu lekowego w stanie aktualnym przedstawiono w Tabeli 47.

W niniejszej analizie w ramach [REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na fakt, iż zgodnie z zapisami istniejącego [6] i proponowanego programu lekowego [5] finansowanie czynnika VIII w ramach programu ITI spoczywa wyłącznie na podmiocie odpowiedzialnym (a zatem nie wpływa na przyjętą w analizie perspektywę NFZ),

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Roczny koszt terapii z udziałem uwzględnianych leków oparto na najczęściej stosowanym schemacie dawkowania w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej w istniejącym programie lekowym [REDACTED]. Zastosowane dawkowanie jest zgodne z dawkowaniem przedstawionym w opisie programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [5]. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z:

- aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. [10] (dotyczy produktu leczniczego Advate®) oraz przy założeniu obecności produktu leczniczego NovoEight® w obwieszczeniu Ministra Zdrowia – „ceny z Obwieszczenia”;

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *CMA_BIA_NovoEight.xlsm*).

4.5.1. Koszty jednostkowe produktu leczniczy NovoEight®

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy NovoEight® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych, przedstawione niżej koszty dotyczą wyłącznie scenariusza nowego niniejszej analizy.

Zgodnie z prognozami Wnioskodawcy w ramach scenariusza nowego niniejszej analizy przyjęto, że od stycznia 2016 roku produkt leczniczy NovoEight® będzie obecny w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* jako lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Wnioskowana technologia zostanie zakwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante (zgodnie z art. 15 Ustawy o refundacji [12] – patrz rozdział 4.2.8) i poziomowi odpłatności: bezpłatnie.

Korzystając z informacji o proponowanej przez producenta cenie zbytu netto za jednostkę międzynarodową (j.m.) turoktokogu alfa w przypadku wprowadzenia produktu leczniczego NovoEight® do *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, dla każdego z wnioskowanych opakowań obliczono cenę zbytu netto, urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [30] oraz urzędową marżę hurtową (5% urzędowej ceny zbytu [12]). W scenariuszu nowym niniejszej analizy założono, że produkt leczniczy NovoEight® zostanie zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante (zgodnie z art. 15 Ustawy o refundacji [12] – patrz rozdział 4.2.8). Przyjęto przy tym, iż podstawa limitu w tej grupie pozostanie niezmienną (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem [10] tworzy ją produkt leczniczy Recombinate® 250 IU). W poniższej tabeli zestawiono dane kosztowe dotyczące poszczególnych opakowań produktu leczniczego NovoEight® w przypadku jego wprowadzenia do *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* wraz ze skalkulowaną odpłatnością NFZ za jednostkę międzynarodową turoktokogu alfa.

Tabela 12
Koszty poszczególnych opakowań produktu leczniczego NovoEight® - scenariusz nowy

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	NovoEight® 250 j.m.	NovoEight® 500 j.m.	NovoEight® 1000 j.m.	NovoEight® 1500j.m.	NovoEight® 2000 j.m.	NovoEight® 3000 j.m.
Nazwa, postać i dawka leku	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 250 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [2]	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [2]	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 1000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [2]	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 1500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [2]	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 2000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [2]	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 3000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [2]
Substancja czynna	turoktokog alfa					
Kod EAN	5909991203375	5909991203382	5909991203399	5909991203405	5909991203412	5909991203429
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiol. z proszkiem, 4 ml (62,5 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampulkostrzykawce, tłok ampulkostrzykawki i łącznik fiołki	1 fiol. z proszkiem, 4 ml (125 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampulkostrzykawce, tłok ampulkostrzykawki i łącznik fiołki	1 fiol. z proszkiem, 4 ml (250 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampulkostrzykawce, tłok ampulkostrzykawki i łącznik fiołki	1 fiol. z proszkiem, 4 ml (375 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampulkostrzykawce, tłok ampulkostrzykawki i łącznik fiołki	1 fiol. z proszkiem, 4 ml (500 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampulkostrzykawce, tłok ampulkostrzykawki i łącznik fiołki	1 fiol. z proszkiem, 4 ml (750 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampulkostrzykawce, tłok ampulkostrzykawki i łącznik fiołki
DDD ¹	500 j.m.					
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe	0,5 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	1 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	2 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	3 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	4 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	6 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)
Cena zbytu netto ²						

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	NovoEight® 250 j.m.	NovoEight® 500 j.m.	NovoEight® 1000 j.m.	NovoEight® 1500j.m.	NovoEight® 2000 j.m.	NovoEight® 3000 j.m.
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena hurtowa brutto (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) ³	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Założenie dotyczące grupy limitowej	kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej: 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante					
Wysokość limitu finansowania ⁴	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ⁵	bezpłatnie					
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy ⁵	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Kwota refundacji NFZ ⁶	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Odpłatność NFZ/j.m.	██████████					

¹ na podstawie WHO: [14], DDD dla czynnika krzepnięcia VIII, dostęp 2014-12-10

² wyznaczono w oparciu o informację na temat ceny zbytu netto za 1 j.m. turoktokogu alfa równej ██████████

³ zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 Ustawy o refundacji [12];

⁴ z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy NovoEight® kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej 1090.1 przyjęto, iż podstawa limitu w tej grupie pozostanie niezmienniona (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem [10] tworzy ją produkt leczniczy Recombinate® 250 IU).

⁵ zgodnie z art. 6 ust 8 i art. 14 ust 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [12] produkt leczniczy NovoEight® jako lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do bezpłatnego wydawania świadczeniobiorcom;

⁶ różnica pomiędzy limitem finansowania i wysokością dopłaty świadczeniobiorcy - na podstawie art. 6 ust. 2 Ustawy o refundacji [12]

W ramach scenariusza nowego niniejszej analizy uwzględniono [REDACTED] produktu leczniczego NovoEight®:

- „ceny z Obwieszczenia” – odpłatność Narodowego Funduszu Zdrowia za jednostkę międzynarodową turoktokogu alfa wyznaczona w oparciu o dane kosztowe przedstawione w Tabeli 12 [REDACTED];

[REDACTED TABLE]

4.5.2. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Advate®

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącymi liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków dostępnych w ramach programów lekowych jedynym stosowanym koncentratem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji w okresie wrzesień 2013 – sierpień 2014 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” był produkt leczniczy Advate®.

Analiza ogłoszeń o wynikach postępowań o udzielenie zamówień publicznych przeprowadzonych w trybie przetargów nieograniczonych na dostawy czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego (minimum II generacji) z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii (w ramach programu lekowego) opublikowanych na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [23, 24, 25, 26, 28] prowadzi do podobnych wniosków: za najkorzystniejsze uznawano oferty polskiego oddziału podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Advate®.

W związku z powyższym w niniejszej analizie oprócz kosztów produktu leczniczego NovoEight® rozważono również koszty produktu leczniczego Advate® - jedynego rFVIII min. II generacji stosowanego w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” znajdującego się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*.

W poniższej tabeli zestawiono dane kosztowe dotyczące poszczególnych opakowań produktu leczniczego Advate® zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [10] wraz ze skalkulowaną odpłatnością NFZ za jednostkę międzynarodową turoktokogu alfa.

Tabela 13
Koszty poszczególnych opakowań produktu leczniczego Advate®

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Liczba j.m./ opak.	Urzędowa cena zbytu [PLN/opak.]	Cena hurtowa brutto [PLN/opak.]	Wysokość limitu finansowania [PLN/opak.]	Odpłatność NFZ/j.m. [PLN]	Źródła danych
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	250	839,70	881,69	760,91		
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	500	1 679,40	1 763,37	1 521,82		
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	1000	3 603,96	3 784,16	3 043,64	3,04	[10]
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	1500	5 038,20	5 290,11	4 565,46		
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	2000	6 717,60	7 053,48	6 087,28		
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	3000	10 076,40	10 580,22	9 130,92		

W ramach niniejszej analizy uwzględniono [redacted] produktu leczniczego Advate®:

- „ceny z Obwieszczenia” – odpłatność Narodowego Funduszu Zdrowia za jednostkę międzynarodową oktokogu alfa wyznaczona w oparciu o dane kosztowe produktu leczniczego Advate® zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [10] (patrz Tabela 13) i równa 3,04 PLN;

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 14.

[redacted]

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

4.5.3. Roczne koszty stosowania rFVIII w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień

W celu wyznaczenia rocznego kosztu pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rFVIII minimum II generacji u nowozdiagnozowanego pacjenta z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) wyznaczono roczne zużycie rFVIII, wspólne dla rozważanych technologii medycznych.

Zgodnie z programem lekowym w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień dawkowanie czynnika VIII wynosi 25-40 j.m./kg masy ciała 1-3 razy w tygodniu (pacjenci do ukończenia 2 r.ż.) bądź 2-3 razy w tygodniu (pacjenci powyżej 2 r.ż.). W niniejszej analizie przyjęto dawkowanie rFVIII minimum II generacji najczęściej stosowane w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej w istniejącym programie lekowym [6], [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

████████████████████ wyznaczono procentową różnicę masy ciała chłopców z ciężką postacią hemofilii A stosujących rFVIII min. II generacji w programie pierwotnej profilaktyki krwawień w stosunku do masy ciała chłopców w populacji ogólnej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Porównanie masy ciała pacjentów z ciężką postacią hemofilii A stosujących rFVIII min II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień z masą ciała w populacji ogólnej

Rok, którego dotyczą dane z programu lekowego	Pacjenci objęci pierwotną profilaktyką krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji		Średnia masa ciała w populacji ogólnej	% różnica masy ciała (pacjenci vs. populacja ogólna)	Źródła danych
	Wiek pacjentów [lata]	Średnia masa ciała pacjentów [kg]			
2014	████	████	████	████	████████

W niniejszej analizie przyjęto, iż wyznaczona procentowa różnica masy ciała pacjentów z ciężką postacią hemofilii A stosujących rFVIII min. II generacji w programie pierwotnej profilaktyki krwawień w stosunku do masy ciała chłopców w populacji ogólnej jest stała w rozważanym w niniejszej analizie horyzoncie czasowym.

Biorąc pod uwagę horyzont niniejszej analizy powyżsi pacjenci osiągną w jej ramach maksymalnie ██████. Natomiast zgodnie z definicją zawartą w *Zasadach postępowania w hemofilii A i B* [16] pierwotna profilaktyka krwawień u chorych na ciężką hemofilię A to regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 r.ż. w celu prewencji artropatii, czas stosowania – co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego. W związku z powyższym nowo włączanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, kwalifikujących się do pierwotnej profilaktyki krwawień z zastosowaniem rFVIII min. II generacji w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [5] stanowiąc będą wyłącznie chłopcy przed ukończeniem 2 r.ż.. ██████████

████████████████████ Biorąc pod uwagę definicję pierwotnej profilaktyki krwawień w ciężkiej hemofilii A ██████████

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęty w kolejnych latach analizy (2014 – stan aktualny, lata 2016-2017) wiek pacjentów z populacji docelowej oraz masę ciała wyznaczoną w oparciu o wagę chłopców w populacji ogólnej [31] i procentową różnicę skalkulowaną w Tabela 15.

Tabela 16.
Masa ciała pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy

Rok, którego dotyczy analiza	Wiek [lata]	Średnia masa ciała w populacji ogólnej [kg]	% różnica masy ciała (pacjenci vs. populacja ogólna)	Średnia masa ciała chłopców objętych programem [kg]
2014 (stan aktualny)	■	■	■	■
2016	■	■		■
2017	■	■		■

W niniejszej analizie przyjęto, iż stosowanie rFVIII min. II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień przez pacjenta z populacji docelowej pozostającego w programie lekowym przez cały rok trwa 52 tygodnie.

Kryterium wyłączenia pacjenta z programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [5] stanowi stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy). Zgodnie z informacjami zawartymi w *Zasadach postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem* [32] większość inhibitorów w hemofilii A niezależnie od stopnia jej ciężkości pojawia się we wczesnym dzieciństwie, zwykle po pierwszych kilku-kilkunastu dniach ekspozycji (mediana 9-12 dni) na koncentrat czynnika VIII. Biorąc pod uwagę powyższe informacje w analizie przyjęto, iż pojawienie się inhibitora wykluczającego kontynuację profilaktyki pierwotnej z udziałem rFVIII min. II generacji w ramach programu lekowego następuje zwykle ■■■■■■
A zatem stosowanie rFVIII min. II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień w takiej ■■■■■■ w ciągu roku. Pojawienie się wyżej zdefiniowanego inhibitora jest równoznaczne z objęciem pacjenta programem wywołania tolerancji immunologicznej, w ramach którego koncentraty czynnika VIII finansowane są przez podmioty odpowiedzialne (płatnik publiczny nie jest obciążony jego kosztami). ■■■■■■

Częstość obecności inhibitora czynnika VIII powodującego wyłączenie pacjenta z programu pierwotnej profilaktyki krwawień wyznaczono w oparciu o publikację *Klukowska 2014* [20]. Zgodnie z informacjami w niej zawartymi do czerwca 2013 roku w okresie prowadzenia programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” stwierdzono obecność jednego inhibitora czynnika VIII o wysokim mianie, a stosowanie koncentratów rekombinowanego czynnika VIII w pierwotnej profilaktyce krwawień prowadzonej w ramach ww. programu rozpoczęło się w Polsce w czerwcu 2010 roku i objęto nią 34 pacjentów. Zakładając, iż odnotowany inhibitor czynnika VIII o wysokim mianie dotyczył pacjenta stosującego rFVIII skalkulowano, iż trzyletnia częstość obecności inhibitora powodującego wyłączenie pacjenta z programu pierwotnej profilaktyki krwawień jest równa 2,94% (=1/34). W celu wyznaczenia rocznej częstości obecności inhibitora czynnika VIII powodującego wyłączenie pacjenta z programu pierwotnej profilaktyki krwawień posłużono się standardową regułą:

$$p_k = 1 - (1 - p)^{1/k}$$

gdzie p oznacza częstość zdarzenia w danym okresie czasu (np. 3 lat), natomiast p_k oznacza częstość zdarzenia w k -tej części tego okresu (np. częstość roczna).

Wyznaczona roczna częstość obecności inhibitora czynnika VIII wyniosła 0,99%.

W poniższej tabeli przedstawiono roczne zużycie rFVIII minimum II generacji przypadające na pacjenta stosującego pierwotną profilaktykę krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” przy uwzględnieniu wyznaczonej dawki tygodniowej rFVIII, średniej masy ciała, czasu stosowania rFVIII w ciągu roku oraz rocznej częstości obecności inhibitora czynnika VIII.

Tabela 17.
Roczne zużycie rFVIII min. II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień stosowanej przez pacjenta z populacji docelowej

Stosowanie rFVIII min. II generacji	Średnia masa ciała [kg]			Dawka tygodniowa rFVIII w profilaktyce [j.m./kg]	Czas prowadzenia profilaktyki w ciągu roku [tygodnie]	Częstość [%]	Zużycie rFVIII [j.m./pacjent/rok]		
	Stan aktualny - 2014	2016	2017				Stan aktualny - 2014	2016	2017
Pierwotna profilaktyka krwawień	█	█	█	█	52	99,01%	81 615	94 065	101 655
Pierwotna profilaktyka krwawień + ITI	█	█	█	█	█	0,99%			

Uwzględniając skalkulowane w Tabela 17 roczne zużycie rFVIII min. II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień stosowanej przez pacjenta z populacji docelowej oraz koszty jednostkowe uwzględnionych w analizie koncentratów rekombinowanego czynnika VIII min. II generacji (patrz rozdział 4.5.1 i 4.5.2) wyznaczono roczny koszt profilaktyki pierwotnej prowadzonej u pacjenta z populacji docelowej z udziałem produktu leczniczego NovoEight® / Advate®. Uwzględniono przy tym rozważane w niniejszej analizie [redacted] „ceny z Obwieszczenia [redacted] [redacted] Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe kalkulacje zaprezentowano w dołączonym do analizy pliku *CMA_BIA_NovoEight.xlsx*).

Tabela 18
Zestawienie rocznych kosztów stosowania produktu leczniczego NovoEight® i Advate® w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień stosowanej przez pacjenta z populacji docelowej

Rok, którego dotyczy analiza	Odpłatność NFZ/ j.m. [PLN]		Zużycie rFVIII w profilaktyce pierwotnej [j.m./pacjent/rok]	Roczny koszt profilaktyki pierwotnej/pacjent z populacji docelowej [PLN]	
	NovoEight®	Advate®		NovoEight®	Advate®
„ceny z Obwieszczenia”					
2014 (stan aktualny)	nd	3,04	81 615	[redacted]	248 407,16
2016	[redacted]		94 065	[redacted]	286 299,06
2017	[redacted]		101 655	[redacted]	309 401,31
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*przy założeniu scenariusza „nowego”

4.6. Proponowany instrument dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted 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 text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[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]
[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 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]

[Redacted]

[Redacted]

[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]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 text block]

[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 text block]

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

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

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny, rok 2014). Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie *MS Excel* (plik *CMA_BIA_NovoEight.xlsx*). Wyniki, wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych, przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

[Redacted content]

4.8.1. Analiza podstawowa

[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane całkowite wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji stosowanych w populacji docelowej w prowadzonej w ramach programu lekowego pierwotnej profilaktyce krwawień (stan aktualny, scenariusz „istniejący”, [Redacted content] oraz wydatki inkrementalne w przypadku umieszczenia produktu leczniczego NovoEight® w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 38
Wpływ refundacji produktu leczniczego NovoEight® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej przy uwzględnieniu [redacted]

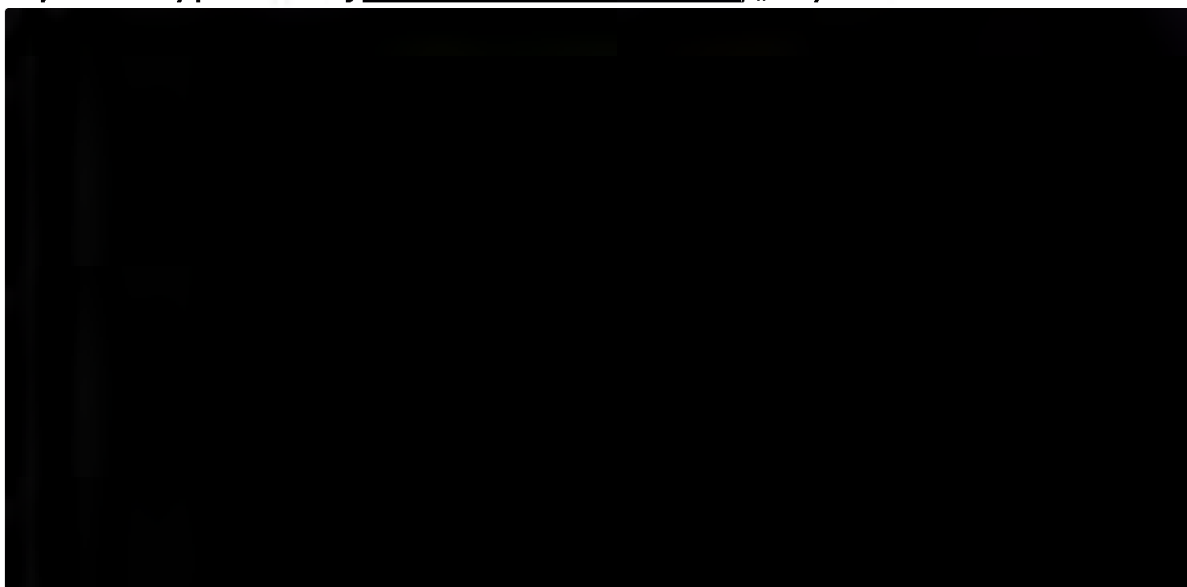
Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydutki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
„Ceny z Obwieszczenia”							
NovoEight® (turoktokog alfa)	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Advate® (oktokog alfa)	13 890 288	20 282 101	23 803 338	0	0	-20 282 101	-23 803 338
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	[redacted]	20 282 101	23 803 338	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku umieszczenia produktu leczniczego NovoEight® w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67

roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na koncentraty rekombinowanego czynnika VIII min. II generacji stosowane w pierwotnej profilaktyce krwawień u włączonych do ww. programu lekowego nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) w roku 2016 jak i w roku 2017 w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym i przy uwzględnieniu znajduje się na poniższych wykresach.


Wykres 4
Wyniki analizy podstawowej „ceny z Obwieszczenia”

































































Wykres 5



[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.8.2. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII min. II generacji stosowane w ramach programu lekowego w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).


4.8.2.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

W analizie scenariuszy skrajnych rozważono zmianę następujących parametrów:

1) scenariusz minimalny:

- wielkość populacji docelowej wyznaczona w oparciu o dane na temat przewidywanej całkowitej liczby pacjentów stosujących czynnik VIII rekombinowany minimum II generacji w połowie 2014 i w połowie 2016 roku zaczerpnięte ze specyfikacji istotnych warunków zamówienia (postępowania znak: ZZP-123/14 [29] i ZZP-91/14 [22]) (szczegóły – patrz rozdział 5.2);

2) scenariusz maksymalny:

- wielkość populacji docelowej wyznaczona w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną linię trendu tj.  tworzącą prognozę udziału pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce (szczegóły – patrz rozdział 5.3).

W poniższej tabeli zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej i w scenariuszach skrajnych. Szczegóły dotyczące parametrów rozważanych w ramach analizy scenariuszy skrajnych przedstawione zostały w załączniku (patrz rozdziały 5.2, 5.3).

Tabela 40
Zestawienie założeń przyjętych w analizie podstawowej i scenariuszach skrajnych

Stan na XII:	2016	2017	Uzasadnienie założeń przyjętych w scenariuszach
Wielkość populacji docelowej – analiza podstawowa	■	■	nd
Wielkość populacji docelowej – scenariusz minimalny	■	■	populacja wyznaczona w oparciu o alternatywne w stosunku do przedstawionych [redacted] dane dotyczące przewidywanej całkowitej liczby pacjentów stosujących czynnik VIII rekombinowany minimum II generacji w połowie 2014 i w połowie 2016 roku [22, 29]
Wielkość populacji docelowej – scenariusz maksymalny	■	■	populacja wyznaczona w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną linię trendu tj. [redacted] tworzącą prognozę udziału pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce

4.8.2.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej w horyzoncie 2 lat przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego. Podobnie jak w przypadku analizy podstawowej w analizie scenariuszy skrajnych [redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych w przypadku umieszczenia produktu leczniczego NovoEight® w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [redacted]

Tabela 41
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przy uwzględnieniu [REDACTED]

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	Rok 2017	Rok 2017
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017			
„Ceny z Obwieszczenia”							
Analiza podstawowa							
NovoEight® (turoktokog alfa)	0	0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Advate® (oktokog alfa)	20 282 101	23 803 338	0	0	-20 282 101	[REDACTED]	-23 803 338
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	20 282 101	23 803 338	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz minimalny							
NovoEight® (turoktokog alfa)	0	0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Advate® (oktokog alfa)	17 021 860	19 917 152	0	0	-17 021 860	[REDACTED]	-19 917 152
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	17 021 860	19 917 152	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny							
NovoEight® (turoktokog alfa)	0	0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Advate® (oktokog alfa)	23 991 537	30 920 975	0	0	-23 991 537	[REDACTED]	-30 920 975
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	23 991 537	30 920 975	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydutki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█

Podobnie jak w przypadku analizy podstawowej dla założeń przyjętych w scenariuszach skrajnych w przypadku umieszczenia produktu leczniczego NovoEight® w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”) [REDACTED]

[REDACTED] roczne wydatki płatnika publicznego na koncentraty rekombinowanego czynnika VIII min. II generacji stosowane w pierwotnej profilaktyce krwawień u włączonych do ww. programu lekowego nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) [REDACTED] w roku 2016 jak i w roku 2017 w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. [REDACTED]

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym [REDACTED] roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na koncentraty rekombinowanego czynnika VIII min. II generacji stosowane w pierwotnej profilaktyce krwawień u włączonych do ww. programu lekowego nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) w porównaniu do rocznych wydatków uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym [REDACTED] [REDACTED] roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na koncentraty rekombinowanego czynnika VIII min. II generacji stosowane w pierwotnej profilaktyce krwawień u włączonych do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) w porównaniu do rocznych wydatków uzyskanych w analizie podstawowej są większe:

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Graficzna prezentacja wyników analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym [Redacted] znajduje się na poniższych wykresach.

Wykres 8



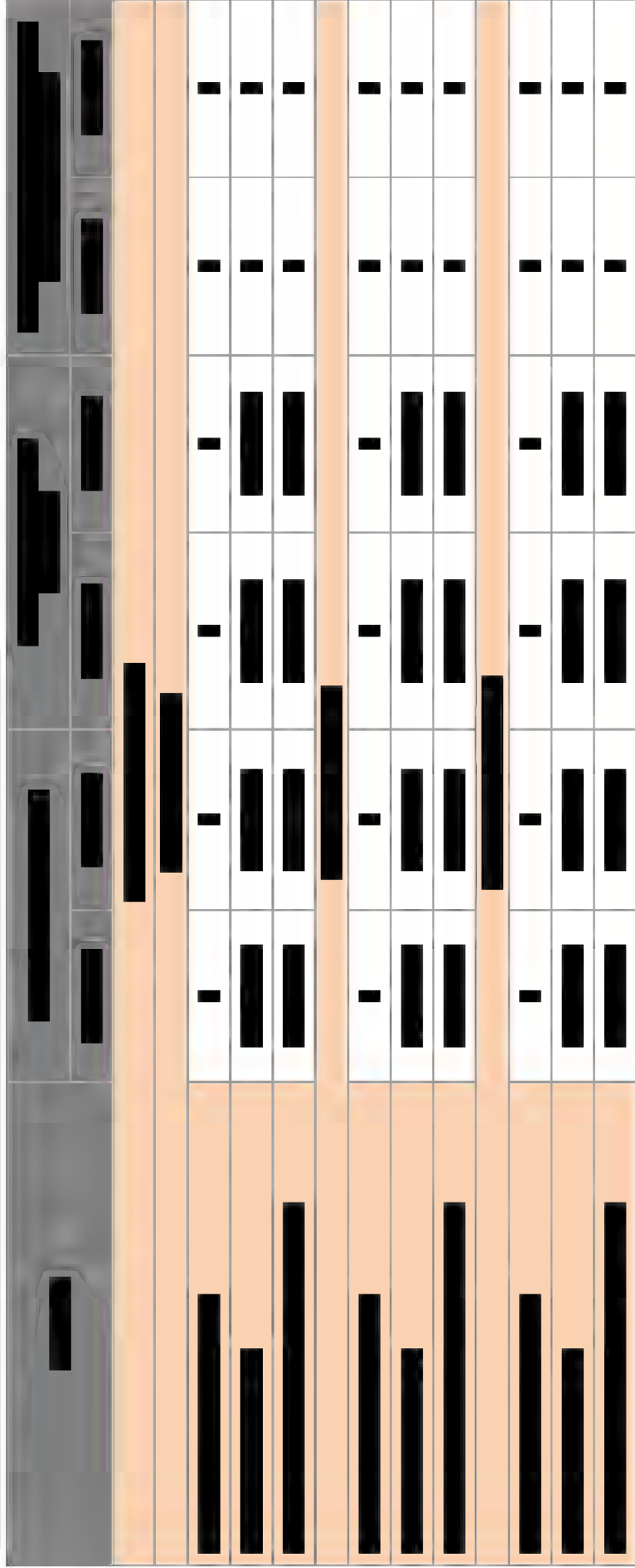
Wykres 9



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

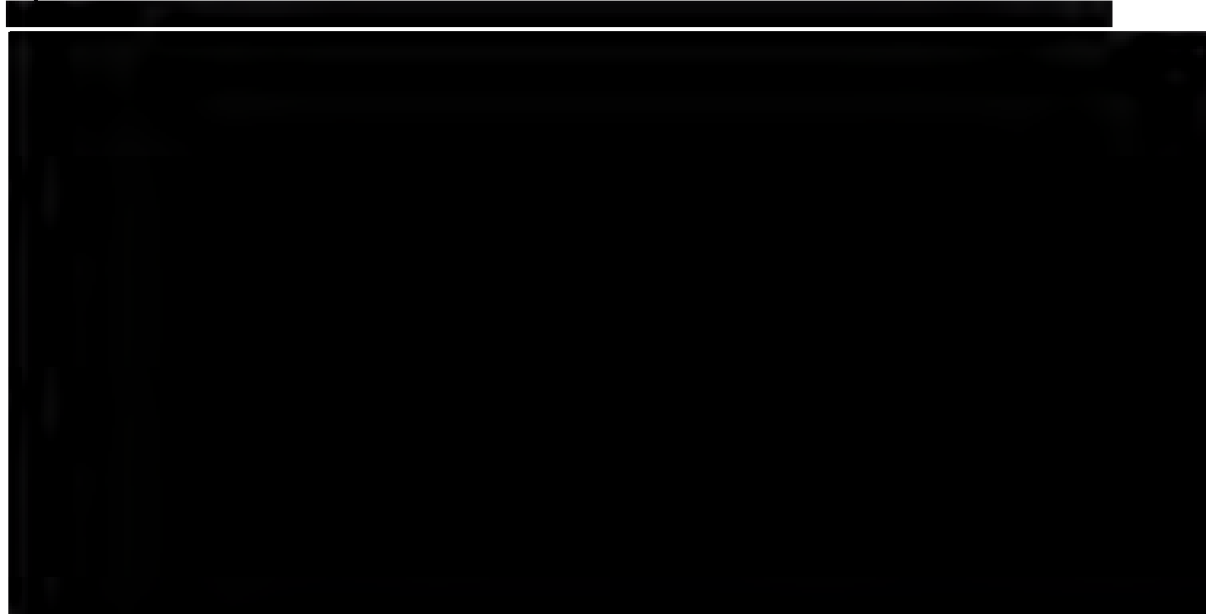
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Wykres 11



4.9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) do *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego NovoEight® nie będzie zależeć od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

4.10. Aspekty społeczne i etyczne

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu. Dziedziczona jest jako cecha recesywna, sprzężona z płcią, która dotyczy głównie mężczyzn, podczas gdy kobiety są nosicielkami [15, 16]. Hemofilia A należy do chorób rzadkich. Zgodnie z danymi portalu Orphanet poświęconego chorobom rzadkim i lekom sierocym, częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi 7 przypadków/100 tysięcy osób [18].

Głównymi objawami ciężkiej postaci hemofilii A są samoistne wylewy krwi do stawów, a także krwawienia domięśniowe, śródczaszkowe, z przewodu pokarmowego, krwiomocz, nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych [15, 16]. Samoistne wylewy krwi do stawów zaczynają się pojawiać już w 2-3 roku życia. Powtarzające się krwawienia do stawu powodują przewlekłe zapalenie i przerost błony maziowej stawu. Staw jest

wówczas obrzęknięty choć niebolesny. Utrzymujące się przewlekłe zapalenie błony maziowej oraz powtarzające się wylewy krwi do stawu powodują nieodwracalne zniszczenia chrząsteczek i kostnych struktur stawu. Dochodzi do włóknienia, a z czasem znacznego ograniczenia ruchomości stawu i jego deformacji. W konsekwencji zanikają sąsiadujące grupy mięśniowe. Dochodzi do artropatii hemofilowej, której zaawansowana postać jest przyczyną kalectwa. Kolejnym powikłaniem hemofilii są pseudoguzi spowodowane źle leczonymi lub nieleczonymi krwawieniami do tkanek miękkich znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie kości. Pseudoguzi umiejscawiają się najczęściej w miednicy i udzie. Powiększający się krwiak (pseudoguz) uciskając na nerwy i naczynia powoduje destrukcję kości [16].

Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, zapobieganie krwawieniom w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych [16, 17]. Celem profilaktyki jest ochrona przed artropatią hemofilową, wobec tego powinna być wprowadzona przed pojawieniem się zmian degeneracyjnych w stawach, przed albo najpóźniej po pierwszym krwawieniu do stawu, zwykle w ciągu dwóch lat życia dziecka. Taką profilaktykę nazywa się pierwotną. Z kolei profilaktyka wtórna wprowadzana jest po przebyciu dwóch i więcej wylewów krwi do stawu [16, 21]. Profilaktyka stosowana u pacjentów dotkniętych hemofilią A polega na regularnym podawaniu koncentratu niedoborowego czynnika VIII. Zwykle stopniowo zwiększa się częstość podań, co pozwala na psychologicznie lepszą akceptację podawania czynnika przez żyły obwodowe a także większą dostępność tych żył, co zmniejsza potrzebę zakładania żylnego cewnika centralnego [16, 21]. Pacjenci, którzy rozpoczynają profilaktykę wcześnie (najpóźniej wkrótce po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu) wykazują niewielkie zmiany artropatyczne w wieku dorosłym, natomiast im dłuższy jest czas opóźnienia wprowadzenia profilaktyki po pierwszym krwawieniu, tym ryzyko rozwoju artropatii jest większe [21].

Zgodnie z *Zaleceniami postępowania w hemofilii A i B* [16] pierwotna profilaktyka krwawień u chorych na ciężką hemofilię A powinna być stosowana co najmniej do ukończenia wieku kostnego. Aktualnie obowiązujący program lekowy [6] w ramach którego prowadzona jest pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) dotyczy wyłącznie chorych do 18 r.ż.. Po osiągnięciu tej granicy wiekowej profilaktyczne stosowanie koncentratu rekombinowanego czynnika VIII min. II generacji zostaje gwałtownie przerwane i czynnik VIII podawany jest wyłącznie „na żądanie”, a zatem po wystąpieniu krwawienia. Przerwanie leczenia związane jest z zadawaniem bólu pacjentom, naraża ich na nieodwracalne i odczuwalne przez całe życie zmiany wynikające z rozwoju artropatii hemofilowej. Chorzy w wieku 18-26 lat to szczególna grupa pacjentów, gdyż w tym czasie zachodzą zmiany decydujące o całym ich dalszym życiu: egzamin maturalny, rozpoczęcie studiów, podjęcie pracy, założenie rodziny. Zwiększona liczba krwawień i związane z nimi hospitalizacje obniżają jakość życia młodego człowieka z ciężką postacią hemofilii A, co w istotny sposób może utrudnić realizację jego życiowych planów.

Udostępnienie pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem koncentratów rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji pacjentom w wieku 18-26 lat w ramach programu lekowego

oznacza dla nich kontynuację bezpiecznej i niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania terapii zapewniającej jakość życia zbliżoną do jakości życia osób zdrowych. Dostęp do pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji w tej grupie chorych oznacza ponadto redukcję przyszłej liczby niezwykle kosztownych ortopedycznych zabiegów naprawczych, które przeprowadza się u dorosłych z zaawansowaną artropatią hemofilową. Zmniejszy się również odsetek chorych, którzy z powodu inwalidztwa narządu ruchu nie są w stanie pracować i zmuszeni są do wczesnego przejścia na rentę. Liczba hospitalizacji i kosztownych zabiegów rehabilitacyjnych także ulegnie obniżeniu. Należy się także spodziewać zmniejszenia częstości zgonów wywołanych ciężkimi wylewami krwi np. krwawieniami śródczaszkowymi.

Turoktokog alfa jest rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia VIII ze skróconą domeną B bez jakichkolwiek innych modyfikacji sekwencji aminokwasowej. Otrzymywany jest w wyniku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego i przygotowywany bez jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego zarówno w procesie hodowli komórek, oczyszczania jak również tworzenia produktu końcowego [2]. A zatem wnioskowana technologia jest w pełni bezpieczna, nie obciążona ryzykiem przeniesienia cząstek zakaźnych [34]. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii z udziałem produktu leczniczego NovoEight® potwierdzają wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [36] jak również Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) dotyczące leku NovoEight® [8]. Należy podkreślić, iż nieotwarte opakowanie produktu leczniczego NovoEight® można przechowywać w temperaturze pokojowej ≤ 30°C przez okres 6 miesięcy [2]. Dzięki takiej właściwości pacjent z ciężką postacią hemofilii A może prowadzić aktywne życie przy zachowaniu ciągłego dostępu do ratującego zdrowie i życie leku. Jest to szczególnie istotne dla dzieci i młodzieży dotkniętych hemofilią A. Potwierdzają to wyniki badania *DiBenedetti 2014* [35], którego głównym celem była ocena doświadczeń i preferencji dorosłych chorych z hemofilią A oraz opiekunów dzieci z hemofilią A w zakresie przechowywania i trwałości koncentratów czynnika krzepnięcia VIII. Ankietowanych włączonych do przeprowadzonego drogą elektroniczną badania stanowili chorzy z hemofilią A w wieku ok. 34 lat oraz opiekunowie około 8-letnich chłopców z hemofilią A. Ponad 77% ankietowanych stosowało koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII min. II generacji. Dla niemal 28% uczestników badania największym wyzwaniem dotyczącym przechowywania produktów FVIII była konieczność planowania przechowywania czynnika VIII w warunkach chłodniczych w okresie wyjazdów zawodowych bądź podczas wakacji, a dla ok. 27% badanych największą niedogodnością była konieczność noszenia torby termoizolacyjnej z czynnikiem VIII po wyjściu z domu. Aż 53,5% badanych jako najważniejszy aspekt przechowywania czynnika VIII, który powinien być uwzględniony w przypadku pojawienia się nowego koncentratu FVIII wskazało na możliwość przechowywania produktu w temperaturze pokojowej przez dłuższy czas. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż produkt leczniczy NovoEight® jest jedynym dostępnym na polskim rynku koncentratem rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji, który może być przechowywany w temperaturze powyżej 25°C [2, 3, 4]. Jest to o tyle ważne, że nieprawidłowo przechowywane koncentraty FVIII mogą być nieskuteczne w leczeniu/zapobieganiu krwawieniom [35]. Możliwość przechowywania produktu leczniczego NovoEight® w temperaturze sięgającej 30°C stanowi niezwykle istotne dla chorych z hemofilią A

udogodnienie, pozwalające im na swobodne prowadzenie aktywnego życia bez obaw o skuteczność i bezpieczeństwo leku w sytuacji zagrożenia ich zdrowia i życia.

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego NovoEight® podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 43
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	równy dostęp w ramach programu lekowego
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	nie dotyczy
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	nie dotyczy
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	wprowadzenie refundacji turoktokogu alfa wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji z otrzymywanej opieki medycznej
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/ przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego uzyskania jego zgody
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	nie ma takiej potrzeby

Zgodnie z przyjętymi przez państwa członkowskie UE wytycznymi „*European Principles of Haemophilia Care*” chorym na hemofilię należy zapewnić dostęp do bezpiecznych i skutecznych terapii stosowanych w sposób optymalny, ponieważ służy to poprawie ich zdrowia fizycznego, długości i jakości życia oraz ograniczeniu negatywnego wpływu tej choroby na pacjenta i jego rodzinę w wymiarach psychospołecznym i ekonomicznym. Zmniejsza ponadto skalę długofalowego wsparcia udzielanego z zasobów ochrony zdrowia. Powyższe wytyczne wskazują ponadto, iż osoby z hemofilią powinny mieć dostęp do leczenia profilaktycznego, ponieważ zapobiega ono rozwojowi przewlekłej artropatii lub zmniejsza jej nasilenie. Profilaktyka służy ponadto promocji zdrowia i dobrego samopoczucia społecznego oraz ogranicza obciążenie chorobą [13]. W przedstawione wyżej postulaty wpisuje się z pewnością umożliwienie chorym z ciężką postacią hemofilii A w wieku 18-26 lat kontynuacji pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji w ramach programu lekowego „ Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

4.11. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016-2017). [REDACTED]

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne:

- „istniejący” - brak wprowadzenia do Wykazu refundowanych leków turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) i brak refundacji wnioskowanego produktu leczniczego w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi);

■ „nowy” po wprowadzeniu produktu leczniczego NovoEight® do *Wykazu refundowanych leków* jako leku dostępnego w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. ■

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego NovoEight® w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi), prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (lek zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante, wydawany bezpłatnie) ■ Narodowego Funduszu Zdrowia ■

Udostępnienie pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem produktu leczniczego NovoEight® pacjentom w wieku ≤26 r.ż. w ramach programu lekowego oznacza dla nich prowadzenie bezpiecznej i niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania terapii zapewniającej jakość życia zbliżoną do jakości życia osób zdrowych. Produkt leczniczy NovoEight® jest jedynym dostępnym na polskim rynku koncentratem rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji, który może być przechowywany w temperaturze powyżej 25°C [2, 3, 4], co stanowi niezwykle istotne dla chorych z hemofilią A udogodnienie, pozwalające im na swobodne prowadzenie aktywnego życia bez obaw o skuteczność i bezpieczeństwo leku w sytuacji zagrożenia ich zdrowia i życia.

5. ZAŁĄCZNIK

5.1. Koszty świadczeń w ramach programu lekowego – stan aktualny

Zgodnie z opisem istniejącego programu lekowego [6], w jego ramach pacjenci poddawani są badaniom diagnostycznym zarówno na etapie kwalifikacji do udziału w programie jak i monitorowania skuteczności prowadzonego leczenia. W celu wyznaczenia rocznego kosztu tych świadczeń ponoszonego przez NFZ na pacjenta z populacji docelowej posłużono się danymi NFZ zawartymi w tabelach do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. Liczba świadczeń wykonywanych w ramach programów lekowych wraz z liczbą osób, u których są wykonywane sprawozdawana jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia za okres obejmujący I- II i I-IV kwartał każdego roku. Dostępne dane dotyczące roku 2014 obejmują jedynie I-II kwartał b.r.. W związku z powyższym przeanalizowano dane dotyczące świadczeń wykonywanych w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” w pierwszym półroczu 2013 r. [37] i w całym roku 2013 [38]. Na ich podstawie wyznaczono procentowy wzrost liczby świadczeń przypadających na pacjenta w programie (stan na koniec IV kwartału 2013 r. vs. koniec II kwartału 2013 r.) i przyjęto taki sam wzrost dla roku 2014. W poniższej tabeli przedstawiono opisane kalkulacje.

Tabela 44
Kalkulacje procentowego wzrostu liczby świadczeń przypadających na pacjenta w programie (stan na koniec IV kwartału 2013 r. vs. koniec II kwartału 2013 r. [37, 38])

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Nazwa komórki organizacyjnej	Zbiorcza - do końca II kwartału 2013		Sumaryczna liczba pacjentów w programie (stan na koniec II kwartału 2013 r.) w oparciu o sprawozdawaną liczbę pacjentów stosujących leki w ramach programu lekowego	Liczba świadczeń/ pacjent/ I półrocze	Zbiorcza - do końca IV kwartału 2013		Sumaryczna liczba pacjentów w programie (stan na koniec IV kwartału 2013 r.) w oparciu o sprawozdawaną liczbę pacjentów stosujących leki w ramach programu lekowego	Procentowy wzrost liczby świadczeń (koniec IV kwartału vs. koniec II kwartału)
		Liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	Liczba osób			Liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	Liczba świadczeń/ pacjent/ rok 2013		
Kwalifikacja I Weryfikacja leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (03.0000.204.02)	ODDZIAŁ PEDIATRYCZNY	417,00	354	nd*	1,18	757,00	370	nd*	174%
		55,00	32			181,00	38		
		1 246,20	48	379	8,06	2 368,76	56	401	205%
PROGRAM LEKOWY - ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (03.0000.315.02)	ODDZIAŁ HEMATOLOGICZNA DLA DZIECI	249,08	81			674,08	128		

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Nazwa komórki organizacyjnej	Zbiorcza - do końca II kwartału 2013		Sumaryczna liczba pacjentów w programie (stan na koniec II kwartału 2013 r.) w oparciu o sprawozdawaną liczbę pacjentów stosujących leki w ramach programu lekowego	Liczba świadczeń/ pacjent/ I półrocze	Zbiorcza - do końca IV kwartału 2013		Sumaryczna liczba pacjentów w programie (stan na koniec IV kwartału 2013 r.) w oparciu o sprawozdawaną liczbę pacjentów stosujących leki w ramach programu lekowego	Liczba świadczeń/ pacjent/ rok 2013	Procentowy wzrost liczby świadczeń (koniec IV kwartału vs. koniec II kwartału)
		Liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	Liczba osób			Liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	Liczba osób			
PROGRAM LEKOWY - ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (03.0000.315.02)	ODDZIAŁ ONKOLOGICZNY DLA DZIECI	13,33	12			43,83	20			
		1 054,00	36			2 563,23	56			
PROGRAM LEKOWY - ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (03.0000.315.02)	ODDZIAŁ ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ	433,32	88			778,32	91			
		4,50	3			13,50	6			

*Świadczenia dotyczące kwalifikacji do programu lekowego mogą dotyczyć większej liczby chorych niż liczba pacjentów leczonych w ramach programu, stąd w kalkulacjach zastosowano sprawozdawaną przez NFZ liczbę osób stosujących świadczenie „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Opierając się na danych NFZ na temat liczby świadczeń wykonanych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” oraz liczby osób, u których zostały wykonane w pierwszych dwóch kwartałach roku 2014 [39] i korzystając z wyznaczonego wzrostu procentowego liczby świadczeń przypadających na pacjenta w programie (stan na koniec IV kwartału vs. koniec II kwartału) skalkulowano liczbę tych świadczeń przypadającą na pacjenta w roku 2014. Z uwagi na fakt, iż sprawozdawana przez NFZ liczba świadczeń w programie lekowym stanowi liczbę kontraktowanych produktów o określonych kodach (a więc liczbę kontraktowanych punktów), przypadająca na pacjenta z populacji docelowej, roczny koszt świadczeń wykonywanych w ramach ww. programu lekowego wyznaczono jako iloczyn liczby tych punktów i średniej ceny za punkt. W odniesieniu do świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (03.0000.204.02)” przyjęto cenę 51,00 PLN z Mazowieckiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ (jedyne OW, w którym w 2014 roku sprawozdawano wykonanie tego typu świadczeń). Natomiast w odniesieniu do świadczenia „Program lekowy - zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (03.0000.315.02)” średnią cenę za punkt wyznaczono w oparciu o dane na temat liczby i wartości kontraktów zawartych w 2014 roku przez wszystkie oddziały NFZ (Informator o umowach NFZ [40]). W poniższej tabeli zestawiono kalkulacje ponoszonego przez NFZ rocznego kosztu świadczeń przypadającego na pacjenta z populacji docelowej.

Tabela 45
Kalkulacje rocznego kosztu świadczeń wykonywanych u pacjenta z populacji docelowej – stan aktualny (rok 2014)

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Nazwa komórki organizacyjnej	Zbiorcza - do końca II kwartału 2014		Sumaryczna liczba pacjentów w programie (stan na koniec II kwartału 2014 r.) w oparciu o sprawozdawaną liczbę pacjentów stosujących leki w ramach programu lekowego	Liczba świadczeń/pacjent/ I półrocze	Procentowy wzrost liczby świadczeń (koniec IV kwartału vs. koniec II kwartału)	Liczba świadczeń/pacjent/ rok 2014	Średnia cena/punkt [PLN]	Koszt/pacjent/ 2014 r.
		Liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	Liczba osób						
KWALIFIKACJA I WERYFIKACJA LECZENIA W PROGRAMIE ZAPOBIEGANIA KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (03.0000.204.02)	ODDZIAŁ PEDIATRYCZNY	694,00	354	nd*	1,96	174%	3,41	51,00	173,66
		141,00	39						
PROGRAM LEKOWY - ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (03.0000.315.02)	PORADNIA HEMATOLOGICZNA DLA DZIECI	507,20	23						
		501,67	117	345	5,40	205%	11,06	51,91	574,11
PROGRAM LEKOWY - ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (03.0000.315.02)	ODDZIAŁ HEMATOLOGICZNY DLA DZIECI	16,00	8						

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Nazwa komórki organizacyjnej	Zbiorcza - do końca II kwartału 2014		Sumaryczna liczba pacjentów w programie (stan na koniec II kwartału 2014 r.) w oparciu o sprawozdawaną liczbę pacjentów stosujących leki w ramach programu lekowego	Liczba świadczeń/pacjent/ I półrocze	Procentowy wzrost liczby świadczeń (koniec IV kwartału vs. koniec II kwartału)	Liczba świadczeń/pacjent/ rok 2014	Średnia cena/punkt [PLN]	Koszt/pacjent/ 2014 r.
		Liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	Liczba osób						
PROGRAM LEKOWY - ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFIĄ A I B (03.0000.315.02)	ODDZIAŁ ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIECZEJ	212,08	51						
		446,60	90						
		38,00	7						
PROGRAM LEKOWY - ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFIĄ A I B (03.0000.315.02)	ODDZIAŁ PEDIATRYCZNY								
PROGRAM LEKOWY - ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFIĄ A I B (03.0000.315.02)	ODDZIAŁ NIEMOWLĘCY								
Suma wydatków/pacjent/rok [PLN]:									747,77

Biorąc pod uwagę wyznaczony w Tabeli 45 roczny koszt świadczeń przypadający na pacjenta z populacji docelowej oraz przedstawioną w Tabeli 7 wielkość populacji docelowej w stanie aktualnym (rok 2014) wyznaczono ponoszone przez NFZ koszty świadczeń wykonywanych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” u pacjentów z populacji docelowej w stanie aktualnym niniejszej analizy. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Roczne koszty świadczeń w ramach programu lekowego ponoszone przez NFZ w populacji docelowej w stanie aktualnym (rok 2014)

Parametr	Stan aktualny (2014 rok)		
	Koszt/pacjent/rok [PLN]	Liczba pacjentów w populacji docelowej	Koszt/populacja docelowa/rok [PLN]
Świadczenia w ramach programu lekowego	747,77	■	■

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy podstawowej dla stanu aktualnego przy uwzględnieniu wyznaczonego powyżej kosztu świadczeń oraz kosztów rozważanych w analizie rFVIII (patrz rozdział 4.8.1).

Tabela 47.
Wydatki NFZ przy uwzględnieniu kosztów świadczeń – stan aktualny (2014 rok)

Parametr	Stan aktualny (2014 rok)	
	„ceny z Obwieszczenia”	■
NovoEight® (turoktokog alfa)	■	■
Advate® (oktokog alfa)	13 890 288	■
Świadczenia w ramach programu lekowego	■	■
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	■	■

Należy zaznaczyć, iż sposób oszacowania kosztu świadczeń przypadającego na pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Narodowy Fundusz Zdrowia sprawozdaje liczbę wykonanych świadczeń w ramach całego programu lekowego, a zatem przyjęte w kalkulacjach zużycie dotyczy zarówno chorych z hemofilią A jak i B leczonych we wszystkich modułach programu. Jednak z uwagi na brak innych bardziej wiarygodnych danych dotyczących zużycia rozważanych świadczeń, w przedstawionych wyżej kalkulacjach uwzględniono uśrednione roczne zużycie przypadające na pacjenta z programu. Jednak zgodnie z opisem programu lekowego [6], zarówno diagnostyka jak i monitorowanie chorych z hemofilią A i B są w większości zbieżne, a zatem należy się spodziewać iż zużycie a tym samym koszty omawianych świadczeń u tych pacjentów są zbliżone.

5.2. Alternatywna wielkość populacji docelowej - scenariusz minimalny

W ramach scenariusza minimalnego uwzględniono alternatywne, w stosunku do przedstawionych przez eksperta medycznego, dane na temat przewidywanej całkowitej liczby pacjentów stosujących czynnik VIII rekombinowany minimum II generacji w połowie 2014 i w połowie 2016 roku zaczerpnięte ze specyfikacji istotnych warunków zamówienia (postępowania znak: ZZP-123/14 [29] i ZZP-91/14 [22]). Informacje dotyczące XII 2011, VII 2012 oraz VI 2013 pozostały niezmienione w stosunku do wartości uwzględnionych w analizie podstawowej. W tabeli poniżej zebrano uwzględnione w scenariuszu minimalnym dane wraz ze źródłami ich pochodzenia.

Tabela 48
Liczba pacjentów stosujących koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII min. II generacji w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” – scenariusz minimalny

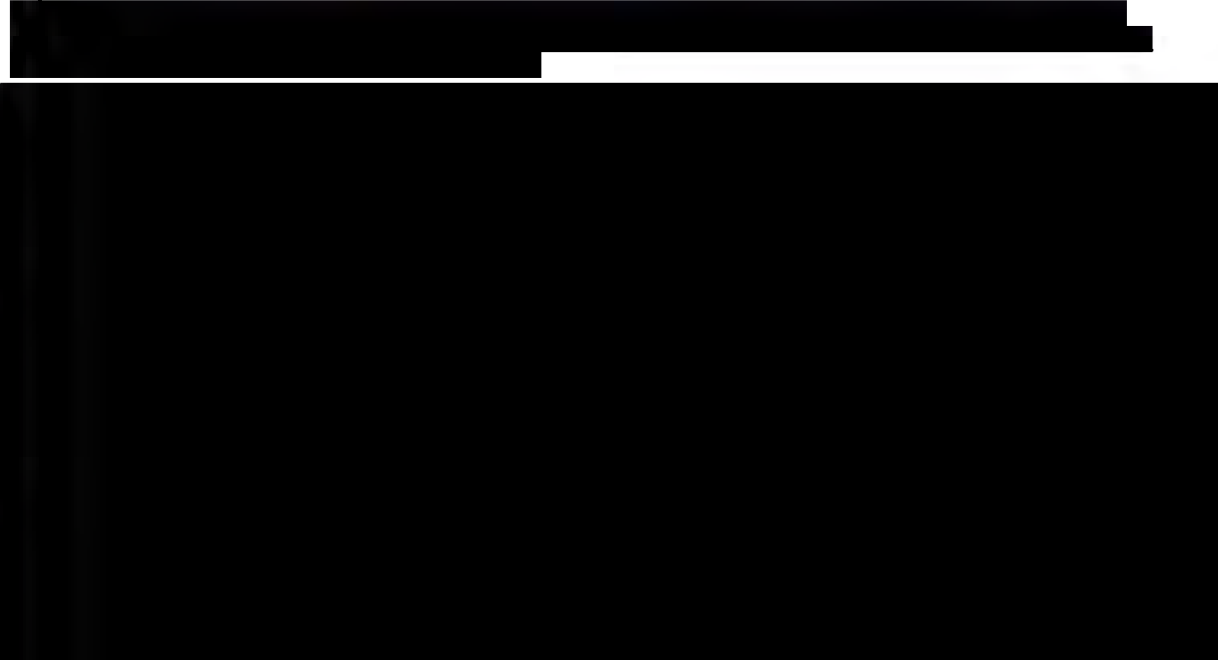
Liczba pacjentów stosujących koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”	Liczba pacjentów	Źródło danych
Liczba pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego - stan na XII 2011	8	dane NFZ zawarte w AWA Recombinate® [19]
Liczba pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego - stan na VII 2012	14	
Liczba pacjentów stosujących rFVIII w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień w programie lekowym - stan na VI 2013	34	Klukowska 2014 [20]
Przewidywana całkowita liczba pacjentów stosujących czynnik VIII rekombinowany minimum II generacji - stan na VII 2014 r.	43	specyfikacja istotnych warunków zamówienia ZZP-123/14 [29]
Przewidywana całkowita liczba pacjentów stosujących rFVIII minimum II generacji - stan na VI 2016 r.	59	specyfikacja istotnych warunków zamówienia ZZP-91/14 [22]

W oparciu o dane dotyczące liczebności populacji chorych < 18 r.ż. dotkniętych ciężką postacią hemofilii A w Polsce w latach 2010-2017 (patrz Tabela 5) i informacje z Tabela 48 wyznaczono uwzględnione w scenariuszu minimalnym odsetki pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce. Przy użyciu uzyskanych dla poszczególnych punktów czasowych (XII 2011, VII 2012, VI 2013, VII 2014 i VI 2016) odsetków wyznaczono prognozę udziału pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce w rozważanym w niniejszej analizie horyzoncie (do XII 2017 r.). Zastosowano przy tym najbardziej wiarygodną linię trendu. Biorąc pod uwagę początkowy wzrost wartości, a następnie ich względną stabilizację posłużono się [redacted] (współczynnik $R^2=0,971$). Odsetki uzyskane przy uwzględnieniu [redacted] posłużyły do wyznaczenia wielkości populacji docelowej uwzględnionej w scenariuszu minimalnym.

Na poniższym wykresie przedstawiono uwzględnioną w scenariuszu minimalnym [redacted] obrazującą prognozę udziału pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II

generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce.

Wykres 12



W oparciu o przedstawioną w Tabeli 5 liczebność chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A oraz odsetki wyznaczone przy pomocy wybranej linii trendu skalkulowano wielkość populacji docelowej w latach 2016-2017. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49
Wielkość populacji docelowej – scenariusz minimalny

Stan na XII:	2016	2017
Chorzy < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce	380	387
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.3. Alternatywna wielkość populacji docelowej - scenariusz maksymalny

W ramach scenariusza maksymalnego wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną linię trendu tj. ██████████ tworzącą prognozę udziału pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce.

W oparciu o uwzględnione w analizie podstawowej dane przedstawione w Tabela 5 i Tabela 6 wyznaczono odsetki pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce. Przy użyciu uzyskanych dla poszczególnych punktów czasowych (XII 2011, VII 2012, VI 2013, VI 2014 i VI 2016) odsetków wyznaczono prognozę udziału pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce w rozważanym w niniejszej analizie horyzoncie (do XII 2017 r.). Zastosowano przy tym drugie w kolejności najlepsze dopasowanie (██████████ współczynnik $R^2=0,943$). Odsetki uzyskane przy uwzględnieniu regresji liniowej posłużyły do wyznaczenia wielkości populacji docelowej w ramach scenariusza maksymalnego.

Na poniższym wykresie przedstawiono uwzględnioną w scenariuszu maksymalnym ██████████ obrazującą prognozę udziału pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce.

Wykres 13



W oparciu o przedstawioną w Tabeli 5 liczebność chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A oraz odsetki wyznaczone przy pomocy wybranej linii trendu skalkulowano wielkość populacji docelowej w latach 2016-2017. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50
Wielkość populacji docelowej – scenariusz maksymalny

Stan na XII:	2016	2017
Chorzy < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce	380	387
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6. SPIS TABEL

Tabela 1 Koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji refundowane w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”	16
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight®	17
Tabela 3. Populacja chorych na hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w Polsce (stan aktualny, lata 2016-2017)	19
Tabela 4 Oszacowanie wzrostu liczby chorych <18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A - na podstawie danych NCK	20
Tabela 5 Liczba chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce w latach 2010-2017	20
Tabela 6 Liczba pacjentów stosujących koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII min. II generacji w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” – analiza podstawowa.....	22
Tabela 7 Wielkość populacji docelowej – analiza podstawowa	23
Tabela 8. Populacja, w której turoktokog alfa jest obecnie stosowany	24
Tabela 9 Zestawienie oszacowań liczebności populacji	24
Tabela 10 Udziały w rynku rFVIII min. II generacji stosowanych w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego – stan aktualny, scenariusz istniejący	25
Tabela 11 [REDAKTOWANE]	26
Tabela 12 Koszty poszczególnych opakowań produktu leczniczego NovoEight® - scenariusz nowy ..	29
Tabela 13 Koszty poszczególnych opakowań produktu leczniczego Advate®	32
Tabela 14. [REDAKTOWANE]	33
Tabela 15. Porównanie masy ciała pacjentów z ciężką postacią hemofilii A stosujących rFVIII min II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień z masą ciała w populacji ogólnej...34	34
Tabela 16. Masa ciała pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy	35
Tabela 17. Roczne zużycie rFVIII min. II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień stosowanej przez pacjenta z populacji docelowej.....	36
Tabela 18 Zestawienie rocznych kosztów stosowania produktu leczniczego NovoEight® i Advate® w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień stosowanej przez pacjenta z populacji docelowej	37
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	40
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	40
[REDAKTOWANE]	41
[REDAKTOWANE]	42
[REDAKTOWANE]	42
[REDAKTOWANE]	43



.....	43
.....	44
.....	46
.....	46
.....	47
.....	47
.....	48
.....	48
.....	48
.....	49
.....	49
.....	51
Tabela 37 Liczba pacjentów z populacji docelowej stosujących pierwotną profilaktykę krwawień w ramach programu lekowego z udziałem uwzględnionych w analizie rFVIII min. II generacji – stan aktualny, scenariusz istniejący i nowy	52
Tabela 38 Wpływ refundacji produktu leczniczego NovoEight® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej przy uwzględnieniu	54
.....	57
Tabela 40 Zestawienie założeń przyjętych w analizie podstawowej i scenariuszach skrajnych	60
Tabela 41 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przy uwzględnieniu	61
.....	65
Tabela 43 Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	72
Tabela 44 Kalkulacje procentowego wzrostu liczby świadczeń przypadających na pacjenta w programie (stan na koniec IV kwartału 2013 r. vs. koniec II kwartału 2013 r. [37, 38])	76
Tabela 45 Kalkulacje rocznego kosztu świadczeń wykonywanych u pacjenta z populacji docelowej – stan aktualny (rok 2014)	79
Tabela 46. Roczne koszty świadczeń w ramach programu lekowego ponoszone przez NFZ w populacji docelowej w stanie aktualnym (rok 2014)	81
Tabela 47. Wydatki NFZ przy uwzględnieniu kosztów świadczeń – stan aktualny (2014 rok)	81
Tabela 48 Liczba pacjentów stosujących koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII min. II generacji w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” – scenariusz minimalny	82
Tabela 49 Wielkość populacji docelowej – scenariusz minimalny	83



Tabela 50 Wielkość populacji docelowej – scenariusz maksymalny85



7. SPIS RYSUNKÓW

[REDACTED]15
-------------------	----------------

8. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Liczba chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce w latach 2010-2017	21
Wykres 2 [REDACTED]	23
[REDACTED]	41
Wykres 4 Wyniki analizy podstawowej [REDACTED], „ceny z Obwieszczenia” ...	55
Wykres 5 [REDACTED]	56
[REDACTED]	58
[REDACTED]	59
Wykres 8 [REDACTED]	64
[REDACTED]	64
Wykres 9 [REDACTED]	64
[REDACTED]	68
Wykres 11 [REDACTED]	69
[REDACTED]	69
Wykres 12 [REDACTED]	83
[REDACTED]	83
Wykres 13 [REDACTED]	84
[REDACTED]	84
[REDACTED]	84

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight®.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Advate®.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Kogenate® Bayer.
5. Opis programu lekowego: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*.
6. Opis programu lekowego. Załącznik B.15 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*.
7. Rekomendacja nr 237/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), 250 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 500 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 1000 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 2000 j.m; BeneFIX (nonacog alfa), 3000 j.m. w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII, D67 Dziedziczny niedobór czynnika IX)" [<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2014/735-zlc-203-2014/3641-203-2014-rek>].
8. European Medicines Agency. EMA/589429/2013. EMA/H/C/002719. *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. NovoEight. Turoktokog alfa* [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002719/WC500157556.pdf].
9. Główny Urząd Statystyczny. *Prognoza ludności na lata 2014-2050*. Warszawa 2014 r. [<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>].
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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. Dz.U.12.388
12. 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.
13. *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*. [http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0020/5618/6progrmrzhemof_20130630.pdf]
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, [http://www.whocc.no/atc_ddd_index] (dostęp 10.12.2014).
15. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
16. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Polskie*

Zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39 (3); 537-564.

17. World Federation of Hemophilia. *Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition.* [<http://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>].
18. *Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - May 2014 - Number 1.* [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf].
19. Analiza weryfikacyjna. *Wniosek o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.* Nr: AOTM-OT-4351-6/2012. 22-08-2012 [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/058/AWA/058_AWA_OT_4351_6_RECOMBINAT_E_HEMOFILIA_A_2012.08.23.pdf].
20. Klukowska A, Urasiński T, Janik-Moszant A et al. *Prophylaxis in children with haemophilia—the Polish experience.* *Haemophilia* 2014, 20, e79-e112.
21. Klukowska A. *Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem.* *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42 (3), 415-424.
22. Postępowanie znak: ZZZ-91/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii: poz. 1 – czynnik krzepnięcia VIII osoczo pochodny lub czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany minimum I generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii; poz. 2 – czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich Nr 2014/S 070-120197 z dnia 09.04.2014 r.
23. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZZ-91/14. Warszawa, dnia 03.06.2014 r. [http://www.zzpprzyzm.pl/ogloszenia-oprzetargach.php?id=926&pg=ogl_o_wyniku_post].
24. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZZ-123/14. Warszawa, dnia 20.05.2014 r. [http://www.zzpprzyzm.pl/ogloszenia-oprzetargach.php?id=937&pg=ogl_o_wyniku_post].
25. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZZ-24/14. Warszawa, dnia 14.01.2014 r. [http://www.zzpprzyzm.pl/ogloszenia-oprzetargach.php?id=854&pg=ogl_o_wyniku_post].
26. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZZ-136/13. Warszawa, dnia 22.10.2013 r. [http://www.zzpprzyzm.pl/ogloszenia-oprzetargach.php?id=788&pg=ogl_o_wyniku_post].
27. Postępowanie znak: ZZZ-62/13. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowany z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało zamieszczone w Biuletynie Zamówień Publicznych dnia 09.08.2013 r. Numer ogłoszenia: 323270-2013.
28. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZZ-62/13. Warszawa, dnia 21.08.2013 r. [http://www.zzpprzyzm.pl/ogloszenia-oprzetargach.php?id=773&pg=ogl_o_wyniku_post].
29. Postępowanie znak: ZZZ-123/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało zamieszczone w Biuletynie Zamówień Publicznych dnia 08.05.2014 r. Numer ogłoszenia: 155374-2014.
30. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
31. Główny Urząd Statystyczny. *Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r.* Warszawa 2011.

32. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Polskie Zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem*. Acta Haematologica Polonica 2008, 39 (3); 5365-579.
33. Komunikaty DGL (dane za okres: wrzesień 2013 – sierpień 2014):
[<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6405>
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6272>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5905>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5850>].
34. Windyga J, Grabarczyk P, Stefańska E, Buczma A, Szczepanik AB, Klukowska A, Mikulska M, Medyńska J, Brojer E. *Częstość zakażeń HCV, HBV i HIV u chorych na ciężką hemofilię w Polsce: porównanie chorych urodzonych przed i po 1991 roku*. Przegl Epidemiol 2008; 62: 415-423.
35. DiBenedetti DB, Coles TM, Sharma T, Pericleous L, Kulkarni R. *Assessing patients' and caregivers' perspectives on stability of factor VIII products for haemophilia A: a web-based study in the United States and Canada*. Haemophilia 2014, 20; e296-e303.
36. ██████████ *Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (≤ 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej*. Kraków 2014. Praca niepublikowana.
37. Uchwała Nr 19/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2013 r. [<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5660>].
38. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. [<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6041>].
39. Uchwała Nr 20/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2014 r. [<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6292>].
40. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 18.03.2014 r.): [<http://www.nfz.gov.pl/>]
41. Astermark J, Morado M, Rocino A, van den Berg HM, von Depka M, Gringeri A, Mantovani L, Garrido RP, Schiavoni M, Villar A, Windyga J; EHTSB. *Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors*. Haemophilia. 2006 Jul;12(4):363-71.

42. Hay ChRM, DiMichele DM. *The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison*. Blood 2012; 119 (6); 1335-1344.
43. Postępowanie znak: ZZP-186/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa. Ogłoszenie zostało w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich dnia 15.10.2014. Numer 2014/S 198-349344.
44. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyborze oferty. Znak postępowania: ZZP-186/14. Warszawa, dnia 6.11.2014 r.