

Porównanie kosztów terapii lekami omijającymi inhibitor w leczeniu łagodnych i umiarkowanych krwawień u chorych z hemofilią wrodzoną powikłaną inhibitorem w Polsce

Cost comparison of bypassing agents in the treatment of mild to moderate bleeding episodes in patients with congenital haemophilia complicated by inhibitors in Poland

Katarzyna Goszczyńska, Witold Wrona, Maciej Niewada

HealthQuest Sp. z o.o. Sp.k.

Streszczenie

Wstęp: *Celem analizy było porównanie kosztów stosowania rekombinowanego aktywowanego czynnika krzepnięcia VII (rFVIIa) i zespołu czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII (aPCC) w leczeniu łagodnych i umiarkowanych krwawień u dorosłych z hemofilią powikłaną inhibitorem w Polsce.*

Materiał i metody: *Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, przyjmując koszty leków zależne od ich dawkowania za jedyny parametr wiarygodnie różnicujący analizowane terapie. Ze względu na brak danych dotyczących dawek rFVIIa i aPCC stosowanych w celu opanowania krwawień w praktyce klinicznej w Polsce, parametry wykorzystane w scenariuszu podstawowym określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród sześciu ekspertów polskich, doświadczonych w leczeniu hemofilii powikłanej inhibitorem. Zgodnie z jej wynikami, liczbę łagodnych i umiarkowanych krwawień przyjęto na poziomie 12,5 krwawienia/rok (zakres: 6–20); masę ciała — na 74 kg (zakres: 70–80), średnie całkowite dawki leków potrzebne do zatrzymania jednego krwawienia — odpowiednio 219 µg/kg (zakres: 180–270 µg/kg) dla rFVIIa i 176 jm./kg (zakres: 100–300 jm./kg) dla aPCC.*

Wyniki: *W scenariuszu podstawowym średni roczny koszt leczenia rFVIIa wyniósł 571 tys. PLN (zakres: 313–1140 tys. PLN), a dla aPCC — 611 tys. PLN (zakres: 354–788 tys. PLN). Stosowanie rFVIIa było związane z mniejszymi kosztami leczenia w przypadku danych pochodzących od pięciu polskich ekspertów, a większymi jedynie w przypadku pojedynczego zestawu parametrów pochodzącego od jednego eksperta. Mniejszy koszt stosowania rFVIIa niż aPCC został również potwierdzony w trzech scenariuszach alternatywnych, na podstawie najbardziej wiarygodnych opublikowanych danych.*

Wnioski: *Roczny koszt leczenia łagodnych i umiarkowanych krwawień, odpowiadający zużyciu leków omijających inhibitor zgodnie z opiniami polskich ekspertów, jest niższy w przypadku stosowania rFVIIa niż aPCC.*

Słowa kluczowe: hemofilia, inhibitor, rekombinowany aktywowany czynnik krzepnięcia VII (rFVIIa), zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII (aPCC)

J. Transf. Med. 2011; 3: 115–122

Summary

Background: *The aim of this study was to evaluate the costs of treatment of mild to moderate bleeding episodes with recombinant activated factor VII (rFVIIa) versus activated prothrombin complex concentrate (aPCC) in adults with haemophilia with inhibitors in Poland.*

Materials and methods: *The analysis was carried out from the public payer perspective. Only drug acquisition costs (determined by dosage) were identified as parameters differentiating treatment options. There are no country specific data concerning the doses of rFVIIa and aPCC needed to manage bleeding episodes. In the base case analysis parameters from survey carried out among six Polish experts experienced in the treatment of haemophilia complicated by inhibitor were used. Key factors covered: mean weight — 74 kg (range: 70–80); number of bleeding episodes per year — 12.5 (range: 6–20); mean doses of rFVIIa and aPCC needed to manage one bleeding episode: 219 µg/kg (range: 180–270 µg/kg) and 176 IU/kg (range: 100–300 IU/kg), respectively.*

Results: *In the base case analysis, the average annual cost of rFVIIa was 571k PLN (range 313–1,140k PLN) and 611k PLN for aPCC (range 354–788k PLN). rFVIIa was associated with higher costs of treatment only in one set of parameters reported by one expert. The lower costs of treatment with rFVIIa than with aPCC were confirmed in three alternative scenarios, based on the best published data.*

Conclusions: *Cost of annual treatment of mild to moderate bleeding episodes, corresponding to the consumption of bypassing agents in accordance with the opinions of Polish experts, is lower for rFVIIa than for aPCC.*

Key words: haemophilia, inhibitor, recombinant activated factor VII (rFVIIa), activated prothrombin complex concentrate (aPCC)

J. Transf. Med. 2011; 3: 115–122

Wstęp

Hemofilia A i B to wrodzone skazy krwotoczne spowodowane zmniejszeniem aktywności odpowiednio czynnika krzepnięcia VIII i IX w osoczu [1]. W zależności od stopnia niedoboru odpowiedniego czynnika wyróżnia się postać ciężką (zawartość czynnika VIII lub IX < 1 jm./dl osocza), umiarkowaną (1–5 jm./dl) lub łagodną (> 5 jm./dl) [2]. Częstość występowania hemofilii w Polsce ocenia się na 1:12 300 mieszkańców [2]. Zgodnie z działającym od 1991 roku rejestrem Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, w 2007 roku było 2469 zarejestrowanych chorych na hemofilię, w tym sześć razy więcej chorych na hemofilię A niż na hemofilię B [3].

Leczenie chorych na hemofilię opiera się na substytucyjnym podawaniu czynnika VIII lub IX w celu zapobiegania krwawieniom lub zatrzymania krwawienia [4]. U części chorych może dojść do powstania inhibitora czynnika VIII lub IX w postaci przeciwciał neutralizujących. Szacuje się, że inhibitory czynnika VIII występują u 5–7% chorych [5]. Stosowanie koncentratów czynnika VIII lub czynnika

IX w przypadku obecności ich inhibitorów jest nieskuteczne oraz powoduje narastanie miana przeciwciał. Do celów leczenia hemofilii powikłanej inhibitorem należą: trwała eliminacja inhibitora oraz hamowanie krwawień [6].

W leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem, w zależności od sytuacji klinicznej, stosuje się 3 preparaty: koncentraty ludzkiego czynnika VIII w zwiększonych dawkach, rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*, eptakog alfa) i koncentrat aktywowanego zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*). Preparaty omijające inhibitor (*bypassing agents*: rFVIIa w dawce 90–120 µg/kg mc. co 2–3 h albo — w przypadku krwawień do stawów — w jednorazowej dawce 270 µg/kg mc. lub aPCC w dawce 50–100 jm./kg mc. co 6–12 h) są zalecane w leczeniu krwawień u chorych z inhibitorem o wysokim mianie niezależnie od stopnia nasilenia krwawienia, a także w przypadku aktualnie małego miana inhibitora, jeśli krwawienie nie zagraża życiu chorego [6].

Preparaty rFVIIa i aPCC są skuteczne w leczeniu krwawień u chorych na hemofilię powikłaną in-

hibitorem, ale na podstawie wniosków z przeprowadzonej w tym wskazaniu analizy klinicznej [7], do której włączono dwa przeprowadzone randomizowane badania kliniczne typu *head-to-head* dla analizowanych interwencji (badanie *FEIBA NovoSeven Comparative* [FENOC] i badanie Young 2008) [8, 9], oraz na podstawie innych opracowań wtórnych, nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o przewadze któregośkolwiek z analizowanych leków [10–13]. W praktyce klinicznej podawanie leku do momentu zatrzymania krwawienia powoduje, że oba leki w procesie terapeutycznym mogą być uznane za terapie alternatywne o porównywalnej skuteczności. Obydwie opcje terapeutyczne są objęte Narodowym Programem Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011 [2], a ich stosowanie wiąże się z kosztami dla płatnika. W celu wykazania rzeczywistych wielkości nakładów finansowych ponoszonych na leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem konieczne jest zebranie danych o polskich pacjentach w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Celem niniejszego opracowania było określenie rocznych kosztów stosowania rFVIIa i aPCC wynikających z podania dawki leku niezbędnej do zatrzymania łagodnego lub umiarkowanego krwawienia, u chorego z hemofilią powikłaną inhibitorem na podstawie danych uzyskanych w ramach panelu eksperckiego, które stanowią przybliżenie rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

Material i metody

W analizie założono porównywalną skuteczność obu analizowanych leków dla średniej całkowitej

dawki potrzebnej do zatrzymania jednego łagodnego lub umiarkowanego krwawienia w praktyce klinicznej.

Określenie średniej całkowitej dawki potrzebnej do zatrzymania jednego łagodnego lub umiarkowanego krwawienia pozwala na pominięcie potencjalnych różnic w skuteczności obu leków wynikających z mechanizmu działania i schematu podawania. Ze względu na brak danych dotyczących stosowanych dawek rFVIIa i aPCC w celu opanowania krwawień w praktyce klinicznej w Polsce, parametry zostały ustalone na podstawie ankietowego badania opinii w grupie 6 polskich ekspertów w dziedzinie hematologii i transfuzjologii, którzy wchodził w skład Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów i zajmują się leczeniem hemofilii powikłanej inhibitorem w ośrodkach referencyjnych.

W analizie przedstawiono koszty związane z rocznym leczeniem pojedynczego chorego na hemofilię wrodzoną powikłaną inhibitorem, u którego krwawienia mają charakter łagodny lub umiarkowany. Według opinii polskich ekspertów, krwawień łagodnych i umiarkowanych jest średnio 30-krotnie więcej niż ciężkich (stosunek krwawień łagodnych do umiarkowanych — 0,2:15) [14]. Skutkuje to zużyciem zasobów i kosztami leczenia przede wszystkim krwawień łagodnych i umiarkowanych. Dodatkowo w leczeniu krwawień łagodnych lub umiarkowanych oszacowanie średnich dawek leku wydaje się bardziej wiarygodne niż w terapii krwawień ciężkich, wymagających indywidualnego podejścia, co potwierdza zapis Charakterystyk Produktów Leczniczych (tab. 1).

Tabela 1. Dawkowanie rFVIIa i aPCC w leczeniu krwawień według Charakterystyk Produktów Leczniczych [15, 16]

Table 1. Dosage of rFVIIa and APCC in the treatment of bleeding episodes according to the Summary of Product Characteristics [15, 16]

rFVIIa	aPCC
Zalecana dawka początkowa podana w dożylnym bolusie wynosi 90 µg/kg mc. Dawka początkowa może być powtórzona. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych	Ogólnie zaleca się dawkę 50–100 jm./kg mc., jednak nie należy przekraczać jednorazowo dawki 100 jm./kg mc. ani maksymalnej dawki dobowej 200 jm./kg mc.
Leczenie łagodnych i umiarkowanych krwawień 2–3 podania po 90 µg/kg mc. lub jedno pojedyncze wstrzyknięcie dawki 270 µg/kg mc. Jeśli dalsze leczenie jest konieczne, zaleca się ponownie podawanie dawki 90 µg/kg mc.	Leczenie łagodnych i umiarkowanych krwawień 50–75 jm./kg mc. w 12-godzinnych odstępach
Leczenie ciężkich krwawień Zalecana dawka początkowa wynosi 90 µg/kg masy ciała. Późniejsze dawkowanie różni się w zależności od typu i nasilenia krwawienia	Leczenie ciężkich krwawień 100 jm./kg mc. w 12-godzinnych odstępach W indywidualnych przypadkach podawać w 6-godzinnych odstępach (nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 200 jm./kg mc.)

Tabela 2. Zestawy parametrów wykorzystane w analizie podstawowej

Table 2. Base case analysis — parameters

Scenariusz	Masa ciała [kg]	Liczba krwawień ¹	Dawka rFVIIa [$\mu\text{g}/\text{kg mc.}$] ²	Dawka aPCC [jm./kg mc.] ²
Średnia	74	12,5	219	176
A	80	10	180	150
B	70	20	180	150
C	75*	20	270	100
D	70	10	270	300
E	80	6	232	205
F	70	9**	180	150

¹liczba krwawień łagodnych/umiarkowanych na rok u 1 chorego; ²średnia całkowita dawka leku potrzebna do zatrzymania jednego łagodnego/umiarkowanego krwawienia u osoby dorosłej; *średnia z zakresu wartości podanych przez eksperta (70–80 kg); **średnia z zakresu wartości podanych przez eksperta (8–10 krwawień/rok)

W analizie nie uwzględniono podziału na hemofilię A i B, zakładając, że częstość występowania krwawień w obu typach hemofilii jest zbliżona.

Analizę kosztów przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, czyli Narodowego Centrum Krwi.

W scenariuszach podstawowych wykorzystano dane bazujące na obserwacjach praktyki klinicznej w Polsce (ankietowe badanie opinii w grupie ekspertów) — tab. 2.

Zgodnie z wynikami ankiety, średnie całkowite dawki leków wyniosły: 219 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}$ dla rFVIIa (zakres: 180–270 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}$) i 176 jm./kg mc. dla aPCC (zakres: 100–300 jm./kg mc.). Średnią masę ciała określono na 74 kg (zakres: 70–80 kg), liczbę łagodnych i umiarkowanych krwawień — na 12,5 krwawienia/rok (zakres: 6–20 krwawień/rok).

Koszty zakupu preparatów przyjęto zgodnie z aktualnymi w momencie tworzenia analizy danymi z przetargów przeprowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia: 2,81 PLN brutto za 1 μg rFVIIa (znak postępowania: ZZP — 68/10, 27.09.2010 r.) i 3,75 PLN brutto za 1 jm. aPCC (znak postępowania: ZZP — 90/10, 20.09.2010 r.) [17].

Analiza podstawowa

W ramach analizy podstawowej uwzględniono 7 zestawów parametrów, w tym średnie wartości parametrów oraz niezależne zestawy wartości wskazane przez każdego z ekspertów (tab. 2). Kolejne litery alfabetu oznaczają zbiory parametrów przypisanych przez poszczególnych ekspertów w przypadkowej kolejności.

Scenariusze alternatywne

Wyniki analizy zweryfikowano na podstawie najbardziej wiarygodnych opublikowanych danych raportujących dawkowanie analizowanych leków (patrz tab. 3). W scenariuszach alternatywnych 1 i 2 wykorzystano dane dotyczące całkowitych dawek rFVIIa i aPCC raportowanych w rejestrach chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem w Czechach (HemoRec i HemIS) [18, 19]. W scenariuszu alternatywnym 3 analizę przeprowadzono dla najczęściej analizowanych wielkości dawek i skuteczności rFVIIa i aPCC raportowanych w przeglądzie systematycznym analiz kosztów–efektywności leczenia krwawień u chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem [20]. W 3 scenariuszu alternatywnym przyjęto zgodnie z autorami publikacji niepełną skuteczność analizowanych leków po podaniu pierwszej dawki leku i tym samym konieczność stosowania kolejnych podań aż do czasu zatrzymania krwawienia. Z powodu braku danych, podobnie jak w innych analizach założono, że dawki leków w drugim podaniu oraz dawki leków w trzecim podaniu będą takie same jak w pierwszym podaniu. Założono, że skuteczność obydwu leków po podaniu trzech dawek wyniesie 100% (krwawienie ustanie u wszystkich chorych, którzy będą wymagać podania trzeciej dawki leku). Parametry użyte w scenariuszach alternatywnych zebrano w tabeli 3.

Wyniki

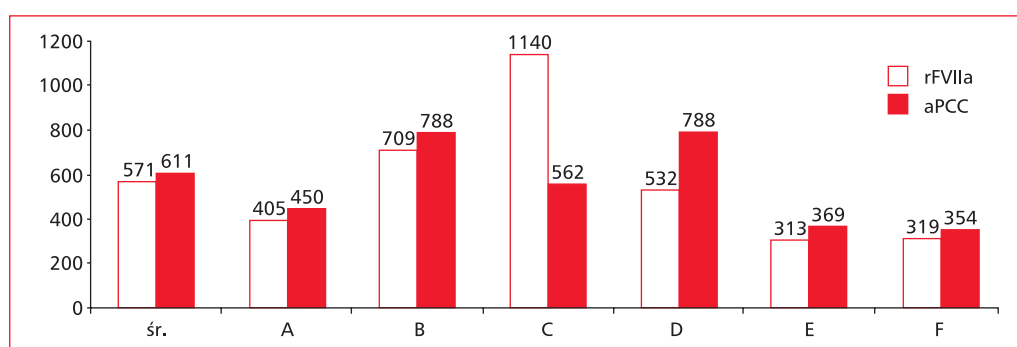
Wyniki scenariusza podstawowego

Przewidywane koszty związane z refundacją analizowanych leków wyniosły w scenariuszu pod-

Tabela 3. Parametry scenariuszy alternatywnych**Table 3.** Alternative scenarios analysis — parameters

Scenariusz	Dawka rFVIIa [μg/kg mc.]	Dawka aPCC [jm./kg mc.]	Skuteczność rFVIIa	Skuteczność aPCC
1 Salaj 2009 [18] Smejkal 2009 [19]	232*	322*	100% ^ po podaniu 1 dawki	100% ^ po podaniu 1 dawki
2 Salaj 2009 [18] Smejkal 2009 [19]	194**	205**	100% ^ po podaniu 1 dawki	100% ^ po podaniu 1 dawki
3 Knight 2009 [20]	207	180	88% po podaniu pierwszej i drugiej dawki, 100% ^ po podaniu trzeciej dawki	78% po podaniu pierwszej i drugiej dawki, 100% ^ po podaniu trzeciej dawki

Masa ciała (74 kg) i liczba krwawień łagodnych/umiarkowanych na rok u 1 chorego (12,5) na podstawie średniej parametrów z badania ankietowego; *średnia; **mediana; ^ założenie

**Rycina 1.** Koszty rocznej terapii rFVIIa i aPCC. Scenariusze podstawowe (tys. PLN)**Figure 1.** Costs of one year treatment rFVIIa and aPCC. Base case scenarios (in thousands PLN)**Tabela 4.** Różnica w kosztach rocznej terapii, rFVIIa v. aPCC. Scenariusze podstawowe (PLN)**Table 4.** Difference in the costs of one year treatment, rFVIIa v. aPCC. Base case scenarios (PLN)

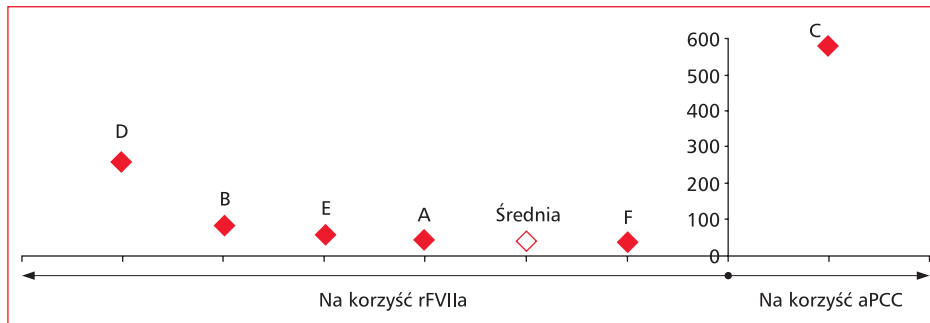
Scenariusz	D	B	E	A	Średnia*	F	C
Różnica kosztów	-255 493	-78 158	-55 538	-44 662	-40 644	-35 171	577 514

*na podstawie średniej parametrów przedstawionej w tabeli 2

stawowym, w zależności od przyjętych parametrów dotyczących masy ciała, liczby krwawień w ciągu roku oraz dawkowania leków przez poszczególnych ekspertów, od 313 tys. PLN do 1140 tys. PLN dla rFVIIa oraz od 354 tys. PLN do 788 tys. PLN dla aPCC w rocznym horyzoncie czasowym (ryc. 1).

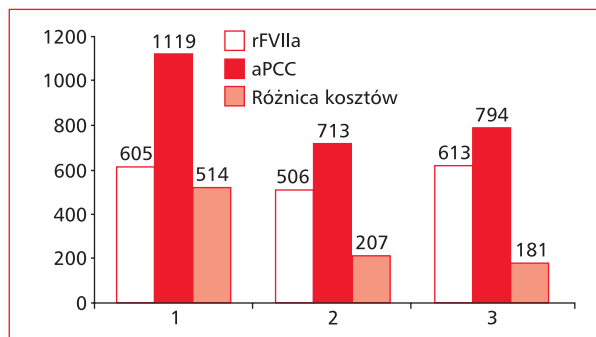
Różnica w kosztach dla poszczególnych zestawów parametrów, wynikająca przede wszystkim z wielkości stosowanych dawek koniecznych do zatrzymania krwawień łagodnych/umiarkowanych u jednego chorego, znalazła się w zakresie od około -255 tys. PLN (wynik na korzyść rFVIIa) do 578 tys. PLN (wynik na korzyść aPCC).

W przypadku scenariusza z użyciem średniej wartości parametrów podanych przez wszystkich 6 ekspertów, przewidywany koszt zakupu leków niezbędnych do zatrzymania krwawień łagodnych/umiarkowanych u jednego chorego w okresie jednego roku oszacowano na 571 tys. PLN dla rekombinowanego aktywowanego czynnika krzepnięcia VII (46 tys. PLN/epizod krwawienia) i 611 tys. PLN dla aPCC (49 tys. PLN/epizod krwawienia). Różnica pomiędzy zakupem rFVIIa a aPCC wyniosła 41 tys. PLN na korzyść rFVIIa. Różnice kosztów na korzyść aPCC odnotowano w przypadku tylko jednego zestawu parametrów — opinia jednego eksperta (tab. 4; ryc. 2).



Rycina 2. Różnica w kosztach rocznej terapii rFVIIa v. aPCC. Scenariusze podstawowe (tys. PLN; po lewej od osi rzędnych wartości ujemne, na korzyść rFVIIa)

Figure 2. Difference in costs of one year treatment, rFVIIa v. aPCC. Base case scenarios (in thousands PLN; to the left of the ordinate negative values, in favor of rFVIIa)



Rycina 3. Wyniki scenariuszy alternatywnych 1, 2 i 3. Roczny koszt rFVIIa, aPCC, różnica kosztów (tys. PLN)

Figure 3. Results of alternative scenarios 1, 2 and 3. cost of one year treatment rFVIIa, aPCC, the difference in costs (in thousands PLN)

Wyniki scenariuszy alternatywnych

W scenariuszach alternatywnych przedstawiono wpływ zmiany dawkowania i skuteczności rFVIIa oraz aPCC na wyniki końcowe analizy. Wyniki scenariuszy alternatywnych przedstawiono na rycinie 3.

W scenariuszu alternatywnym 1 (średnia dawek całkowitych na podstawie danych z rejestrów HemoRec i HemIS) [18, 19], koszt zakupu rFVIIa oszacowano na 605 tys. PLN/rok, a aPCC na 1119 tys. PLN/rok — koszt zakupu rekombinowanego aktywowanego czynnika krzepnięcia VII był mniejszy od kosztu aPCC o 514 tys. PLN.

W scenariuszu alternatywnym 2 (mediana dawek całkowitych na podstawie rejestrów czeskich) [18, 19], koszt zakupu rFVIIa oszacowano na 506 tys. PLN/rok, a koszt aPCC — na 713 tys. PLN/rok — koszt zakupu rekombinowanego aktywowanego czynnika krzepnięcia VII był mniejszy od kosztu zakupu aPCC o 207 tys. PLN.

W scenariuszu alternatywnym 3 (na podstawie wyników przeglądu systematycznego analiz kosztów–efektywności leczenia krwawień u chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem) [20], koszt zakupu rFVIIa oszacowano na 613 tys. PLN/rok, a aPCC — na 794 tys. PLN/rok. Koszt zakupu rekombinowanego aktywowanego czynnika krzepnięcia VII był mniejszy od kosztu zakupu aPCC o około 181 tys. PLN.

Omówienie

Analizę kosztów stosowania terapii przeprowadzono przy założeniu porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa obu analizowanych terapii omijających inhibitor, co jest zgodne z wynikami dedykowanego przeglądu systematycznego literatury oraz założeniami najnowszych analiz ekonomicznych [7, 21]. Przyjęto, że jedynym parametrem wiarygodnie różnicującym analizowane terapie jest koszt leku zależny od jego całkowitej dawki potrzebnej do zatrzymania jednego epizodu krwawienia.

Dla określenia rzeczywistej całkowitej dawki leku stosowanej do zatrzymania jednego krwawienia w praktyce polskiej wykorzystano dane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów wchodzących w skład Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, ze względu na brak:

- zdefiniowania całkowitej wielkości stosowanych dawek rFVIIa i aPCC w Charakterystykach Produktów Leczniczych [15, 16];
- możliwości określenia dawkowania bazując na badaniach randomizowanych (przyjęte *a priori* schematy dawkowania, nieodpowiadające praktyce klinicznej, gdzie podawanie kolejnych dawek jest związane z oceną skuteczności leczenia);
- danych pochodzących z rejestru w Polsce.

Zgodnie z wynikami ankiety, średnie całkowite dawki leków wyniosły: 219 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. dla rFVIIa (zakres: 180–270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.) i 176 $\text{jm.}/\text{kg}$ mc. dla aPCC (zakres: 100–300 $\text{jm.}/\text{kg}$ mc.). Tak określone parametry stanowią aktualnie najbardziej wiarygodne źródło informacji odpowiadające rzeczywistości zużyciu leków w Polsce.

W przypadku oszacowań opartych na opinii ekspertów (scenariusz podstawowy), wyniki wszystkich scenariuszy poza jednym wskazują na korzyść zakupu rekombinowanego aktywowanego czynnika krzepnięcia VII (patrz ryc. 3). Należy zauważyć, że wynik dla scenariusza C, na korzyść aPCC, znacznie odbiega od pozostałych scenariuszy. Rozbieżności te mogą wynikać z różnic w stosowanych schematach dawkowania, polegających na podawaniu dawki 270 μg rFVIIa na kg masy ciała w podaniu jednorazowym lub podawaniu kolejno jednej, dwóch lub trzech dawek 90 μg rFVIIa na kg masy ciała, w zależności od uzyskanego efektu terapeutycznego. Należy podkreślić, że oba schematy podawania rFVIIa są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego [15].

Wyniki oparte na praktyce klinicznej w Polsce zweryfikowano w analizie scenariuszy alternatywnych określonych na podstawie danych z innych krajów (odnaleziono rejestry HemoRec i HemIS z podaną całkowitą dawką rFVIIa i aPCC potrzebną do zatrzymania krwawień w praktyce czeskiej) [18, 19] oraz dane dotyczące dawkowania i skuteczności analizowanych leków najczęściej stosowane w analizach ekonomicznych [20]. Wyniki były spójne z wynikami analizy podstawowej i również wskazywały na mniejsze koszty leczenia rekombinowanym aktywowanym czynnikiem krzepnięcia VII niż aPCC.

Podobnie mniejsze koszty stosowania rFVIIa w porównaniu z aPCC związane z zahamowaniem jednego krwawienia u chorych z hemofilią oszacowano na Słowacji oraz w Turcji, Brazylii, Korei, Wielkiej Brytanii (również w przypadku leczenia domowego), Niemczech i Stanach Zjednoczonych [20, 22].

Średni koszt leczenia łagodnego lub umiarkowanego epizodu krwawienia przy uwzględnieniu doświadczeń lekarzy stosujących terapię w praktyce oszacowano na 46 tys. PLN dla rFVIIa i 49 tys. PLN dla aPCC. Otrzymane wyniki wskazują na znacznie wyższe koszty niż koszty leczenia umiarkowanego epizodu krwawienia oszacowane w innej analizie z perspektywy polskiego płatnika publicznego, Szmurło 2011 [23], na podstawie danych z badania klinicznego FENOC (zakres od 22 tys. PLN do 42 tys. PLN) [8]. Brak spójności analiz

wynika z wykorzystania w analizie Szmurło 2011 ponad 2-krotnie mniejszych dawek aPCC niż średnia całkowita dawka aPCC konieczna do zatrzymania krwawienia wskazana przez ekspertów (całkowite zużycie aPCC na epizod krwawienia umiarkowanego — 84,6 $\text{jm.}/\text{kg}$ mc. w porównaniu z 176 $\text{jm.}/\text{kg}$ mc. wg opinii ekspertów), przy dawkach rFVIIa na zbliżonym do wskazanego przez ekspertów poziomie (całkowite zużycie rFVIIa na epizod krwawienia umiarkowanego — 212,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. w porównaniu z 219 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. według opinii ekspertów). Tym samym wskazana przewaga kosztowa leczenia aPCC w porównaniu z rFVIIa w analizie Szmurło i wsp. [23] i innych opracowaniach bazujących na sztywnych schematach dawkowania leków przyjmowanych w badaniach klinicznych [21, 24, 25] nie została potwierdzona w niniejszej analizie.

Przybliżenie praktyki klinicznej w większym stopniu wydają się stanowić opinie ekspertów niż dane oparte na sztywnym dawkowaniu narzuconym protokołem badań klinicznych. Podobnie w tym względzie lepszym źródłem informacji są dane z rejestrów. W tym opracowaniu korzystano z czeskiego rejestru chorych na hemofilię. Ostatecznie jednak to dane o pacjentach leczonych w Polsce stanowiłyby optymalne źródło informacji.

Wnioski

Wyniki analizy uwzględniającej jedynie koszty leków i opartej na opiniach ekspertów, które stanowią aktualnie najbardziej wiarygodne źródło danych o polskiej praktyce klinicznej, wskazują, że rekombinowany aktywowany czynnik krzepnięcia VII jest tańszą opcją leczenia łagodnych i umiarkowanych krwawień u chorych z hemofilią wrodzoną powikłaną inhibitorem w porównaniu z aPCC. Przeprowadzone analizy dla parametrów raportowanych w opublikowanych badaniach (analiza scenariuszy alternatywnych) uwiarygodniają wyniki uzyskane w analizie podstawowej. Mając na uwadze zindywidualizowane podejście terapeutyczne i związaną z tym niepewność otrzymanych wyników w odniesieniu do pojedynczych chorych, można wnioskować, że na podstawie danych empirycznych, stosowanie rFVIIa w leczeniu łagodnych i umiarkowanych krwawień w przebiegu hemofilii powikłanej inhibitorem jest ekonomicznie uzasadnione.

Konflikt interesów

Analiza kosztów została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez firmę Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Piśmiennictwo

1. Windyga J. Skazy krwotoczne osoczowe. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1571–1574.
2. Ministerstwo Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej. Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011. <http://www.mz.gov.pl>; 29.06.2011.
3. Narodowe Centrum Krwi. Informacja prasowa 05.05.2008 r., nt. leczenia chorych na hemofilię i wrodzone skazy krwotoczne. <http://www.nck.gov.pl>; 29.06.2011.
4. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 537–564.
5. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Załącznik nr 9 do zarządzenia Nr 23/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 kwietnia 2010 roku.
6. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 565–579.
7. Wrona W., Fitał M., Goszczyńska K., Niewada M. Eptakog alfa (rFVIIa, NovoSeven®) w leczeniu krwawień w przebiegu wrodzonej hemofilii powikłanej inhibitorem w porównaniu z zespołem czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII (FEIBA NF®). Analiza kliniczna. Warszawa, marzec 2010.
8. Astermark J., Donfield S.M., DiMichele D.M. i wsp. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109: 546–551.
9. Young G., Shafer F.E., Rojas P., Seremetis S. Single 270 microg kg(-1)-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg(-1)-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia*. 2008; 14: 287–294.
10. Knight C., Danø A.M., Kennedy-Martin T. Systematic review of efficacy of rFVIIa and aPCC treatment for hemophilia patients with inhibitors. *Adv. Ther.* 2009; 26: 68–88.
11. Treur M.J., McCracken F., Heeg B. i wsp. Efficacy of recombinant activated factor VII vs. activated prothrombin complex concentrate for patients suffering from haemophilia complicated with inhibitors: a Bayesian metaregression. *Haemophilia* 2009; 15: 420–436.
12. Iorio A., Matino D., D'Amico R., Makris M. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 8.
13. Lloyd Jones M., Wight J., Paisley S., Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 464–520.
14. Colowick A.B., Bohn R.L., Avorn J., Ewenstein B.M. Immune tolerance induction in hemophilia patients with inhibitors: costly can be cheaper. *Blood* 2000; 96: 1698–1702.
15. EMEA. NovoSeven®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.ema.europa.eu>; 14.03.2010.
16. Baxter Poland — Hemofilia. Feiba. <http://www.baxter.com.pl/products/bioscience/haemophilia.html>; 14.03.2010.
17. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. <http://www.zzprzymz.pl/>; 30.09.2010.
18. Salaj P., Brabec P., Penka M. i wsp. Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic. *Haemophilia* 2009, 15: 752–759.
19. Smejkal P., Brabec P., Matýšková M. i wsp. FEIBA in treatment of acute bleeding episodes in patients with haemophilia A and factor VIII inhibitors: a retrospective survey in regional haemophilia centre. *Haemophilia* 2009, 15: 743–751.
20. Knight C., Danø A.M., Kennedy-Martin T. A systematic review of the cost-effectiveness of rFVIIa and APCC in the treatment of minor/moderate bleeding episodes for haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009; 15: 405–419.
21. Hay J.W., Zhou Z.Y. Economical comparison of APCC vs. rFVIIa for mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2011.
22. You C.W., Lee S.Y., Park S.K. Cost and effectiveness of treatments for mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors in Korea. *Haemophilia* 2009; 15: 217–226.
23. Szmurło D., Deryło Ł., Ryś P., Władysław M. Ekonomika terapii lekami omijającymi w hemofilii A powikłanej inhibitorem — aktywowane koncentraty zespołu protrombiny (aPCC) a rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa). *Pol. Merk. Lek.* 2011; 30: 202–207.
24. Ozelo M.C., Villaça P.R., De Almeida J.O. i wsp. A cost evaluation of treatment alternatives for mild-to-moderate bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors in Brazil. *Haemophilia* 2007; 13: 462–469.
25. Putnam K.G., Bohn R.L., Ewenstein B.M., Winkelmayer W.C., Avorn J. A cost minimization model for the treatment of minor bleeding episodes in patients with haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11: 261–269.