



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 65/2012 z dnia 3 września 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania

leku Recombinate (octocog alfa), EAN: 5909990083398,  
we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci  
do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień  
u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika  
VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie  
centralnego dostępu żylnego

*Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie preparatu Recombinate w ramach funkcjonującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [redacted] dla pacjenta, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka, w ramach grupy limitowej rekombinowanego czynnika VIII.*

**Uzasadnienie**

*Leczenie profilaktyczne i doraźne krwawień za pomocą preparatu Recombinate, uwzględniając umowę podziału ryzyka, wiąże się z takimi samymi kosztami, jak za pomocą preparatu [redacted] oraz z rocznymi oszczędnościami w wydatkach płatnika w porównaniu z zastosowaniem preparatów [redacted] w zależności od ciężkości choroby pacjenta. Roczne oszczędności wynoszą do [redacted] zł.*

**Przedmiot wniosku**

Minister Zdrowia przekazał 6 wniosków, dotyczących następujących produktów leczniczych zawierających substancję czynną octocog alfa:

- Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398;
- Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997;
- Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, kod EAN 5909990083350;
- Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, kod EAN 5909990736980;
- Recombinate 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, kod EAN 5909990083343;
- Recombinate 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, kod EAN 5909990736973.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398.



Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie w/w leków refundacją w ramach istniejącego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, w następujących wskazaniach:

- pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia;
- pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku życia;
- wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia;
- wtórna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku życia;
- zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.

Ponadto z opisu załączonego programu lekowego (ze zmianami proponowanymi przez wnioskodawcę) wynika, że produkty Recombinate miałyby być stosowane u chorych, u których obecnie stosuje się wyłącznie koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, tj. w module pierwotnej profilaktyki krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii, u których zachowywana jest tzw. „pierwotna ciągłość leczenia”, w tym osłona hemostatyczna w przypadkach, w których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego oraz w module profilaktyki wtórnej.

### **Problem zdrowotny**

Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną, spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (cz. VIII) w osoczu, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub w skutek powypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A. Z danych Narodowego Centrum Krwi (dane do lipca 2012 r.) wynika, że populacja osób <18 r.ż. kwalifikująca się do leczenia krwawień koncentratami czynnika VIII to 550 dzieci z różną postacią hemofilii A oraz 83 dzieci z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora.

Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegach w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się: liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne); liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane); 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę oraz leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Recombinate zawiera rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia (octocog alfa). Octocog alfa jest oczyszczonym białkiem składającym się z 2332 aminokwasów. Posiada ono sekwencję aminokwasową porównywalną z czynnikiem VIII, a modyfikacje posttranslacyjne tego białka są podobne jak cząsteczki izolowanej z osocza. Ze względu na technologię wytwarzania, w której używane są ludzkie albuminy, Recombinate zaliczany jest do rekombinowanych czynników krzepnięcia I generacji.

Produkt Recombinate jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A, we wszystkich grupach wiekowych, od noworodków do osób dorosłych.

Obecnie ani Recombinate, ani żaden inny rekombinowany cz. VIII pierwszej generacji, nie jest finansowany ze środków publicznych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” obecnie refundowane są inne produkty zawierające substancję czynną octocog alfa. Wszystkie aktualnie refundowane produkty zawierające octocog alfa są produktami minimum II generacji i w pierwotnej profilaktyce krwawień są w ramach programu stosowane wyłącznie u dzieci wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi; nie są natomiast refundowane w profilaktyce wtórnej. Ponadto w programie stosowane są osoczopochodne koncentraty czynnika VIII – z zapisów proponowanego programu lekowego wynika, że właśnie te produkty byłyby zastępowane przez wnioskowany lek (jest on adresowany do subpopulacji pacjentów, w której obecnie stosowane są wyłącznie koncentraty osoczopochodne).

Jeżeli w nowym programie miałby zostać utrzymany podział w module profilaktyki pierwotnej programu, na subpopulację leczoną „z zachowaniem ciągłości leczenia” i subpopulację dzieci „wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi”, wówczas świadczeniem alternatywnym wobec ocenianego (i właściwym komparatorem) są osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII, ponieważ tylko takie są obecnie w tej populacji stosowane; jeżeli ten podział miałby zostać zniesiony – wówczas właściwymi komparatorami byłyby czynniki rekombinowane. Podobnie w module profilaktyki pierwotnej – niedopuszczenie do stosowania innych czynników rekombinowanych niż wnioskowany (zgodnie z proponowanym opisem programu) powoduje, że produkty Recombinate miałyby zastępować koncentraty osoczo pochodne.

Refundowane koncentraty czynnika VIII są obecnie finansowane w dwóch grupach limitowych, odrębnej dla koncentratów osoczo pochodnych (1090.2 „Factor VIII coagulationis humanus”) i rekombinowanych, bez względu na generację (1090.1 „Factor VIII coagulationis humanus recombinate”).

W analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono zarówno koncentraty osoczo pochodne (Immunate, Octanate) jak i rekombinowane II (Kogenate) i III (Advate) generacji.

### **Skuteczność kliniczna**

Kryteria włączenia do analizy Wnioskodawcy spełniły 64 badania – w tym w trzech badaniach oceniano po dwa preparaty bez ich bezpośredniego porównania (Recombine i Kogenate Bayer: *Gouw 2007*; Recombinate i Advate: *Zhang 2011, Gomperts 2004*). Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie Wnioskodawcy pochodzą głównie z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, stanowiących pod względem metodologicznym opisy serii przypadków. Spośród 64 badań klinicznych, tylko w jednym bezpośrednio porównywano preparaty Recombinate oraz Kogenate (u dorosłych pacjentów w wieku >18 r.ż.) – *Brackmann 1993*. Poza tym nie odnaleziono badań (w tym badań z randomizacją) umożliwiających ocenę efektywności Recombinate w porównaniu z innymi koncentratami czynnika VIII w populacji dzieci (wiek <18 r.ż) z hemofilią A.

Spośród 64 badań włączonych do analizy w 13 badano preparat Recombinate, w tym: dwa badania obserwacyjne z grupą kontrolną (*Brackmann 1993* – poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną, *Gouw 2007* – poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne, retrospektywne); dwa badania opisowe – seria przypadków, badanie pretest/posttest (*Negrier 2001* – prospektywne, *Kempton 2006* – retrospektywne); pięć badań opisowych – seria przypadków, badanie posttest: (*Rocino 2006, Rocino 2001, Rothschild 1998* – prospektywne, *White 1997* – prospektywne, *Bray 1994* – prospektywne) oraz cztery badania opisowe – inne badanie grupy pacjentów (*Zhang 2011* – prospektywne, *Fukutake 2005* – postmarketingowe, *Gomperts 2004* – rejestr ukierunkowany na ocenę bezpieczeństwa, *Yoshioka 2004* – postmarketingowe). Spośród ww. w pięciu oceniano skuteczność preparatu Recombinate w populacji dzieci (wiek <18 r.ż.): *Gouw 2007, Bray 1994, Kempton 2006, Rocino 2001, Rothschild 1998*. W pozostałych badaniach populację pacjentów stanowiły w większości osoby dorosłe. W badaniach, przeprowadzonych w mieszanej populacji dzieci i dorosłych wyniki przedstawiono łącznie dla obu populacji, tym samym nie było możliwości oceny skuteczności preparatu wyłącznie w populacji dzieci. Ponadto, w 19 badaniach oceniano preparat Advate, w 24 - Kogenate Bayer. Preparaty zawierające osoczowy czynnik VIII oceniane były w 11 badaniach – 1 badanie dotyczyło preparatu Immunate, a 10 badań preparatu Octanate. Dodatkowo przedstawiono wyniki dwóch badań z randomizacją (*ESPRIT 2010*: dzieci w wieku 1-7 lat oraz *Manco-Jonson 2007*: dzieci w wieku <30 mies. – wielośrodkowe próby kliniczne z randomizacją w schemacie grup równoległych, brak zaślepienia); ukierunkowanych na ocenę porównawczą profilaktyki i leczenia doraźnego dzieci (<18r.ż.) z hemofilią A. W badaniu *ESPRIT* przez pierwszy okres badania stosowano Recombinate, natomiast później Advate. Z kolei w badaniu *Manco-Jonson 2007* stosowano Kogenate Bayer i Kogenate.

Oceniane efekty zdrowotne obejmowały skuteczność preparatów w: profilaktyce długoterminowej krwawień (skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, dawka preparatu); profilaktyce okołozabiegowej krwawień (skuteczność hemostatyczna, utrata krwi podczas zabiegu, liczba krwawień, dawka preparatu); leczeniu doraźnym krwawień (skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów

z krwawieniami, dawka preparatu); indukcji tolerancji immunologicznej (ITI; poziom inhibitora po zakończeniu ITI, maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI, czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej, liczba skutecznych ITI).

Recombinate: (populacja dzieci i dorosłych): nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności hemostatycznej Recombinate w profilaktyce długoterminowej. Leczenie doraźne preparatem Recombinate pozwala uzyskać dobrą lub doskonałą odpowiedź hemostatyczną w 91% interwencji wg opinii badacza oraz w trakcie 92% interwencji w ocenie pacjenta. Do opanowania większości krwawień (96%) wystarczające było podanie 1 lub 2 iniekcji preparatu. W profilaktyce okołozabiegowej Recombinate pozwalał na uzyskanie odpowiedzi hemostatycznej w stopniu dobrym lub doskonałym w trakcie 98% zabiegów, a jednocześnie zapobiegał nadmiernej utracie krwi (wyższej niż przewidywana dla danego zabiegu) podczas wszystkich 100% procedur. Recombinate indukuje tolerancję immunologiczną u około 85,7% pacjentów, a mediana czasu potrzebnego do uzyskania tego efektu wynosiła 6 miesięcy.

Recombinate (populacja dzieci <18r.ż.)

Profilaktyka okołozabiegowa: wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate stosowanego w profilaktyce okołozabiegowej przedstawiono w jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (Bray 1994). Odsetek odpowiedzi hemostatycznych uznanych za doskonałe wyniósł 90%. Łącznie w badaniu opisano zastosowanie Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej w trakcie 10 procedur interwencyjnych. W przypadku większości z nich (9 interwencji) odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą. Wyniki dotyczące liczby krwawień okołozabiegowych przedstawiono również w badaniu Bray 1994. U siedmiu pacjentów przeprowadzono 10 procedur inwazyjnych, wymagających zastosowania profilaktyki okołozabiegowej. W 1 przypadku wystąpiło krwawienie w okresie pozabiegowym pomimo stosowanej interwencji.

Leczenie doraźne: wyniki dotyczące liczby krwawień raportowanych w trakcie leczenia doraźnego przedstawiono w badaniu Bray 1994. W 2-letnim okresie obserwacji u 75 pacjentów odnotowano łącznie 810 epizodów, z czego do opanowania większości z nich (92%) wystarczyło podanie nie więcej niż 2 infuzji Recombinate. Raportowano także liczbę infuzji Recombinate zastosowanych w leczeniu doraźnym. Przy dłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 7,3 roku, u 75 pacjentów zastosowano 8444 infuzje preparatu Recombinate podczas 3592 epizodów krwawienia, co daje 2,35 infuzji na leczenie jednego zdarzenia.

Indukcja tolerancji immunologicznej: poziom inhibitora po zakończeniu ITI oceniano w 1 badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej. W badaniu Rothschild 1998 przedstawiono wyniki dotyczące poziomu inhibitora po zakończeniu ITI. Wyniki badania wskazują, że u 3 z 8 pacjentów osiągnięto tolerancję immunologiczną, a tym samym poziom inhibitora obniżył się do wartości docelowych (<0,6 BU/ml). W dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, oceniano maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI.

W jednym badaniu u żadnego pacjenta maksymalny poziom inhibitora nie przekroczył 10 BU/ml (Rocino 2001), natomiast w drugim odsetek pacjentów z poziomem inhibitora nieprzekraczającym 10 BU/ml mieścił się w granicach od 60% do 70% (Rothschild 1998). Czas trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej oceniano w badaniu Rocino 2001. Mediana czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej wynosiła 6 miesięcy (2-8 miesięcy). Liczbę skutecznych ITI oceniano w dwóch badaniach. W badaniu Rocino 2001, w którym mediana okresu interwencji wynosiła 8 miesięcy (zakres 2-24 miesięcy), u wszystkich pacjentów ITI zakończyła się sukcesem. W badaniu Rothschild 1998 spośród 3 pacjentów, którzy zakończyli indukcję tolerancji immunologicznej, dwóch osiągnęło pełną tolerancję, a 1 częściową tolerancję, podczas gdy pozostali nadal otrzymywali Recombinate w ramach ITI. Podsumowując, spośród ogólnej liczby 15 pacjentów uczestniczących w 2 badaniach, pełną tolerancję za pomocą preparatu Rekombinate uzyskano u 14 pacjentów, natomiast częściową u 1 pacjenta.

Recombinate vs Kogenate (populacja dorosłych >18 r.ż.): w badaniu Brackmann 1993, 7 pacjentów stosowało profilaktykę preparatem Recombinate, a 5 pacjentów profilaktykę preparatem Kogenate. W trakcie 2-letniego okresu obserwacji u pacjentów z grupy Recombinate stwierdzono 161 krwawień, natomiast w grupie Kogenate 169 epizodów. Wszyscy pacjenci niezależnie od rodzaju otrzymywanej interwencji doświadczyli co najmniej jednego epizodu krwotocznego. U 7 pacjentów z

grupy Recombinate zastosowano 1,662 milionów jednostek [IU], natomiast u 5 pacjentów z grupy Kogenate 0,67 miliona IU. W badaniu zużyto łącznie 68 tys. IU Recombinate na zabezpieczenie 4 zabiegów (2 małe interwencje ortopedyczne, nakłucie otrzewnej i rektoskopia) u 4 pacjentów oraz 3 tys. IU Kogenate u 1 pacjenta na zabezpieczenie pojedynczego zabiegu (ekstrakcja zęba). W leczeniu doraźnym liczba zastosowanych jednostek Recombinate (572 000 IU) była mniejsza niż liczba jednostek wykorzystanych w trakcie terapii Kogenete (1 148 000 IU). W żadnym przypadku nie podano informacji o poziomie istotności dla zaobserwowanej różnicy.

Profilaktyka długoterminowa vs leczenie doraźne – Advate/Recombine lub Kogenate Bayer/Kogenate (populacja dzieci <18 r.ż.): w dwóch badaniach z randomizacją (ESPRIT, Manco-Jonson 2007) wykazano, że u dzieci z hemofilią A profilaktyka długoterminowa w porównaniu z leczeniem doraźnym przyczynia się do redukcji częstości krwawień oraz ryzyka wystąpienia artropatii hemofilowej. Stosowanie profilaktyki długoterminowej Recombinate lub Advate zamiast leczenia doraźnego istotnie statystycznie zmniejsza średnią liczbę krwawień przypadających na pacjenta (37,9 vs 82,4;  $p < 0,05$ ), w tym również krwawień dostawowych (5,0 vs 24,9;  $p < 0,05$ ). Dodatkowo znamienne zmniejsza ryzyko wystąpienia artropatii hemofilowej [RR = 0,39 (95%CI: 0,19; 0,80)]. Stosowanie profilaktyki za pomocą Kogenate lub Kogenate Bayer zamiast leczenia doraźnego istotnie statystycznie zmniejsza średnią roczną częstość krwawień przypadających na pacjenta (3,27 vs 17,69;  $p < 0,001$ ), w tym również krwawień dostawowych (0,63 vs 4,89;  $p < 0,001$ ). W grupie otrzymującej profilaktykę istotnie statystycznie mniejszy był również odsetek pacjentów ze zmianami widocznymi w obrębie stawów w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (7% vs 45%;  $p = 0,002$ ).

Kogenate Bayer (populacja dzieci i dorosłych): nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności hemostatycznej Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej. Wskaźnik częstości krwawień wahał się od 0,8 do 4,8 epizodów na rok. Krwawienia dostawowe stanowiły 70% wszystkich epizodów krwotocznych, natomiast najczęstszą przyczyną krwawień były urazy (55%). W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną preparatu Kogenate Bayer określono jako doskonałą lub dobrą w przypadku 93% zabiegów. W profilaktyce okołozabiegowej Preparat Kogenate Bayer prowadził do uzyskania doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej w trakcie 96% procedur, a krwawienia pozabiegowe towarzyszyły 5% wykonanych zabiegów. ITI została określona jako skuteczna u 67% pacjentów, a mediana czasu do osiągnięcia tolerancji wynosiła 17 miesięcy.

Advate (populacja dzieci i dorosłych): preparat Advate stosowany w ramach profilaktyki długoterminowej prowadzi do uzyskania doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej u 94% pacjentów. Wskaźnik częstości krwawień wahał się od 0,99 do 6,4 epizodów na rok. Najczęściej występowały krwawienia dostawowe (51%) i domięśniowe (31%). Najczęstszą przyczynę krwawień stanowiły urazy (45% ogółu zdarzeń). W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną Advate określono jako doskonałą lub dobrą w przypadku 75 - 100% zabiegów, przy czym w większości badań wskaźnik ten przekraczał 90%. Odsetek pacjentów z co najmniej jedną oceną dobrą lub doskonałą wynosił 97%, natomiast odsetek pacjentów, którzy uzyskiwali wyłącznie odpowiedzi doskonałe lub dobre oszacowano na 95%. Do opanowania większości zdarzeń (90,1%) wystarczyły 1 lub 2 infuzje Advate. W profilaktyce okołozabiegowej preparat Advate przyczyniał się do uzyskania doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej w przypadku zdecydowanej większości procedur (91 – 100% w zależności od czasu oceny). Zaledwie w przypadku 5% pacjentów utrata krwi była wyższa od przewidywanej. ITI została określona jako skuteczna u 72% pacjentów, a mediana czasu do osiągnięcia tolerancji wyniosła około 4 miesiące.

Octanate (populacja dzieci i dorosłych): stosowany w profilaktyce długoterminowej prowadzi do uzyskania doskonałej odpowiedzi hemostatycznej u 99,9% pacjentów. W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną Octanate określono jako doskonałą w przypadku 99,7% epizodów krwawienia. W profilaktyce okołozabiegowej z zastosowaniem preparatu Octanate odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą w 100% przypadków. Nie zaobserwowano krwawień pooperacyjnych, nie było również konieczności dodatkowych infuzji preparatu. ITI została określona jako skuteczna u 79% pacjentów, a średni czas do uzyskania tolerancji wynosił niespełna 3 miesiące.

Immunate (populacja dzieci i dorosłych): w okresie trwania profilaktyki krwawienia odnotowano u 45% pacjentów. W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną Immunate oceniono tylko

w przypadku krwawień dostawowych. Ocenę doskonałą lub dobrą przyznano w przypadku 96% lub 99% krwawień w zależności od zastosowanej skali. W odnalezionym badaniu nie raportowano danych odnośnie skuteczności preparatu Immunate w profilaktyce okołozabiegowej, jak również w ITI.

**Podsumowanie:** Według wnioskodawcy w analizie klinicznej wykazano, że wszystkie oceniane preparaty charakteryzują się udowodnioną i zbliżoną skutecznością kliniczną w leczeniu doraźnym krwawień, jak również w profilaktyce okołozabiegowej. W badaniach z randomizacją wykazano, że stosowanie profilaktyki z udziałem rekombinowanego cz. VIII zamiast leczenia doraźnego przyczynia się do redukcji częstości krwawień oraz ryzyka artropatii hemofilowej. Na podstawie dostępnych danych nie można wykazać różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami cz. VIII.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie przeprowadził odrębnej oceny skuteczności praktycznej, jednak badania przedstawione jako dowody skuteczności klinicznej obejmują badania obserwacyjne, prowadzone po wprowadzeniu porównywanych produktów leczniczych do obrotu, a zatem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W analizie wnioskodawcy ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie badań włączonych do analizy skuteczności.

**Recombinate (populacja dzieci i dorosłych):** działania niepożądane występowały średnio u 6,8% pacjentów stosujących preparat Recombinate (6,25 epizodu na pacjenta). Inhibitory występowały u około 10,3% pacjentów. Wśród działań niepożądanych potencjalnie związanych z przyjmowaniem Recombinate zarówno w populacji dzieci jak i dorosłych odnotowano: bóle głowy, lekkie zaczerwienie w połączeniu z nudnościami, infekcje rany pooperacyjnej, infekcje w miejscu wkłucia, kichanie, krwawienie z nosa, krwiak w miejscu wkłucia, nieżyt nosa, powiększenie węzłów karkowych, nudności, pokrzywka, przetrwałe graniczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i podobojczykowych, wysypka rumieniowa, wytworzenie przeciwciał IgM, wytworzenie przeciwciał przeciwko surowiczej albuminie wołowej, zawroty głowy, zmęczenie, ból w kolanie po podaniu leku.

Zgodnie z ChPL wśród działań niepożądanych związanych z podaniem Recombinate występujących często należy wyróżnić: zaburzenia ze strony układu krwionośnego i limfatycznego (wytworzenie inhibitora dla czynnika VIII), inne (dreszcze, zmęczenie, złe samopoczucie, gorączka, reakcje miejscowe w miejscu wkłucia). Z kolei wśród działań niepożądanych występujących niezbyt często: reakcje alergiczne wynikające z nadwrażliwości (pokrzywka, świąd, obrzęk naczyniowy, hipotensja, ostre zaburzenia oddechowe), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty), infekcje/infestacje, zaburzenia ze strony tkanki łącznej, w tym kostnej i mięśniowej (bóle kończyn), zaburzenia ze strony układu nerwowego (zawroty głowy, drżenie, utrata przytomności, bóle głowy, parestezje), zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej, śródpiersia (bóle gardła i krtani, duszność, kaszel), zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej (wzmócona potliwość, świąd, wysypka grudkowa), zaburzenia naczyniowe (krwawienie z nosa, rumień na twarzy, krwiak, hipotensja, bladość, ochłodzenie dystalnych części kończyn).

**Recombinate vs Kogenate (populacja dorosłych >18 r.ż.):** Działania niepożądane odnotowano u 2 z 5 pacjentów w grupie Kogenate oraz u 1 z 7 pacjentów stosujących Recombinate. U pacjentów stosujących Kogenate występowały: reakcje skórne w miejscu iniekcji oraz podwyższony poziom transaminaz. W grupie pacjentów przyjmujących Recombinate stwierdzano powiększenie węzłów chłonnych karkowych.

**Profilaktyka długoterminowa vs leczenie doraźne – Advate/Recombinate lub Kogenate Bayer/Kogenate (populacja dzieci <18 r.ż.):** najczęściej występowały działania niepożądane o charakterze lokalnym (wysypka, zaczerwienienia, infekcje w miejscu wkłucia) lub leżące u podłoża choroby (m.in. krwawienia dostawowe i domięśniowe).

**Advate (populacja dzieci i dorosłych):** działania niepożądane odnotowywano u 65% pacjentów (3,8 epizodu na pacjenta) stosujących ten preparat. Odsetek pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi wynosił około 6% (0,15 epizodów na pacjenta), natomiast inhibitory występowały u około 1%. Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Advate to: biegunka, bladość, ból brzucha, ból głowy, ból stawów, ból w klatce piersiowej, drżenia,

duszności, gorączka, grypa, infekcja wirusowa, krwawienie podczas usuwania drenu, krwawienie z rany pooperacyjnej, krwaki, krwaki śródstawowe, krwaki w okresie pooperacyjnym, łagodne zapalenie węzła chłonного w okolicy założenia cewnika obwodowego, migrena, nadmierne pocenie, nadreaktywność, nadwrażliwość, nudności, obrzęk w okolicy rany pooperacyjnej, osłabienie, podwyższone wartości testów wątrobowych, gorsza subiektywna ocena zabezpieczenia przed krwawieniami w porównaniu z wcześniejszymi terapiami, świąd, trzepotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym, uderzenia gorąca, umiarkowane obniżenie hematokrytu, uczucie zatkania nosa, wrzód dwunastniczy w okresie pooperacyjnym, wzrost poziomu inhibitora w stosunku do wartości początkowej, zaburzenia lękowe, zaburzenia pamięci, zaburzenia smaku, zacerwienie, zakrzepica żylna w okresie pooperacyjnym, zapalenie krtani, zapalenie oka, zawroty głowy, zmęczenie, znaczny spadek poziomu osocznego czynnika VIII.

Kogenate Bayer (populacja dzieci i dorosłych): działania niepożądane występowały u 18% pacjentów (0,9 epizodu na pacjenta), ciężkie działania niepożądane u 5% pacjentów (0,07 epizodów na pacjenta), a ryzyko wystąpienia inhibitora wynosiło ok. 2%. Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Kogenate Bayer to: wzrost poziomu cd4/cd8, wzrost poziomu antygenu cd4, wzrost poziomu trójglicerydów, spadek poziomu antygenu cd8, alergia (nie ciężka), artroplastyka kolana, biegunka, ból gardła i krtani, ból głowy, ból w klatce piersiowej, cewnikowanie żył, infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych, dolegliwości oddechowe, dolegliwości żołądkowe, zapalenie błony śluzowej żołądka, hyperestezja, infekcje związane z cewnikowaniem, katar, krwawienie lewej ręki podczas nakłucia, krwotok wątrobowy, lipotymia, łagodne zawroty głowy, łojotokowe zapalenie skóry, nadciśnienie, potliwość/nadmierna potliwość, niepokój, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, obrażenia kończyn, ostre zapalenie jelit, reakcje alergiczne, spadek liczby płytek krwi, świąd, uczucie pieczenia twarzy, wymioty, wysypka, wysypka i świąd, wzrost miana inhibitora, zaburzenia smakowe, zakrzepica żylna w okresie pooperacyjnym, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie ucha zewnętrznego, zaparcia, zwichnięcie wyrostków stawowych kręgów szyjnych.

Octanate (populacja dzieci i dorosłych): działania niepożądane występowały średnio u 37% pacjentów (4,7 epizodów na pacjenta), ciężkie działania niepożądane średnio u 45% pacjentów (1,46 epizodów na pacjenta), a częstość wystąpienia inhibitora wynosiła ok. 6%. Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Octanate to: dreszcze, infekcja w miejscu wkłucia centralnego, komplikacje okołozabiegowe, obecność inhibitora cz. VIII o silnej odpowiedzi, serokonwersja wirusa B19, serokonwersja HAV, serokonwersja HIV, serokonwersja HCV, serokonwersja HBV, serokonwersja wirusów, wysypka, zapalenie żył w miejscu wkłucia, złe samopoczucie/zmęczenie.

Immunate (populacja dzieci i dorosłych): działania niepożądane występowały średnio u 41% pacjentów. Spośród wszystkich 78 działań niepożądanych (1,4 epizodów na pacjenta), odnotowano 1 zdarzenie związane z leczeniem oraz 5 zdarzeń o charakterze ciężkim. Nie stwierdzono obecności inhibitora u żadnego z pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Immunate to: reakcja w miejscu wkłucia oraz nieprawidłowe wyniki badań serologicznych związane z terapią.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



[REDACTED]

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Opierając się na założeniu, że koncentraty krzepnięcia stosowane w hemofilii A nie różnią się pomiędzy sobą pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa, wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów produktu Recombinate w porównaniu z aktualnie refundowanymi koncentratami czynnika VIII – osoczo pochodnymi i rekombinowanymi II i III generacji. Analizę przeprowadzono w horyzoncie rocznym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ+MZ), która ze względu na brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii jest równoważna perspektywie wspólnej pacjentów i płatnika publicznego. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty czynników krzepnięcia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



## Wpływ na budżet płatnika publicznego



### Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej, mimo że analiza wpływu na budżet wykazała wzrost kosztów refundacji, przy wnioskowanej cenie, w przypadku niezawarcia proponowanej umowy dotyczącej podziału ryzyka. Wnioskodawca argumentuje, że „mało prawdopodobne jest, że wygrany przetarg będzie opiewał na maksymalną cenę czynnika krzepnięcia”, uważa również, że „przed takim scenariuszem chroni proponowana umowa podziału ryzyka.”

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie trzynaście pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania koncentratów rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII w leczeniu doraźnym i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów w każdym wieku z hemofilią A: RCHM 2012, MASAC 2011, BCSH 2011, 2010, GMA 2009, PTHT 2008, EHAD 2008, WUM 2008, UKHCDO 2008, RFVE 2008, AHCDO, AHTA 2006, WFH 2005, *Prescrire* 1995. Jedynie w zaleceniach australijskich (RCHM 2012) wśród rekombinowanych czynników VIII wymieniany jest preparat Recombinate 250, 500, 1000 IU - zalecana dawka czynnika krzepnięcia w przypadku leczenia doraźnego krwawień: 40 j.m./kg/dzień lub dawka profilaktyczna hemofilii A: 20 j.m./kg/dzień.

W jednej odnalezionej rekomendacji dotyczącej finansowania (HAS 2010) w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A zaleca się refundację produktów zawierających substancję czynną - octocog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII), w tym: Advate, Kogenate Bayer, Octanate, Helixate NexGen.

### Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted signature area]

### Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji

Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4351-6/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B””, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady 03.08.2012 r.