



## Rekomendacja nr 49/2015

z dnia 1 czerwca 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight,  
turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu  
do wstrzykiwań, 250j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol., EAN:  
5909991203375, NovoEight, turoctocog alfa, proszek  
i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m,  
1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol., EAN: 5909991203382, NovoEight,  
turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu  
do wstrzykiwań, 1000 j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol., EAN:  
5909991203399, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i  
rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m,  
1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol., EAN: 5909991203405, NovoEight,  
turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu  
do wstrzykiwań, 2000 j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN:  
909991203412, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik  
do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-  
strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429 w ramach programu  
lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A  
do ukończenia 26 roku życia” (ICD-10 D66)**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 5909991203375, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 5909991203382, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 5909991203399, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 5909991203405, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 909991203412, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429 w ramach



programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” (ICD-10 D66).

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie można wnioskować o skuteczności klinicznej turoktokogu alfa w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych, gdyż wszystkie dostępne badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych, czyli w populacji innej niż opisana we wnioskowanym programie lekowym. Terapia może być rozważana u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia.

Ocena ekonomiczna oraz ocena wpływu na budżet wskazują na możliwość obniżenia kosztów terapii turoktokogiem. Jednak niemniej kluczowe jest potwierdzenie skuteczności terapii we wnioskowanym wskazaniu.

W chwili obecnej pacjenci z hemofilią A nowo zdiagnozowani wcześniej nieleczeni mają zapewniony dostęp do profilaktyki pierwotnej oktokogiem alfa – innym rekombinowanym czynnikiem VIII krzepnięcia. Badanie skuteczności klinicznej turoktokogu alfa w populacji nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych pacjentów z hemofilią A jest w chwili obecnej w fazie rekrutacji, a zgodnie ze statusem tego badania w bazie clinicaltrials.gov, rekrutację do tego badania prowadzi także jeden z bydgoskich ośrodków.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203375, cena zbytu netto [redacted]
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203382, cena zbytu netto, [redacted]
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203399, cena zbytu netto [redacted]
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203405, cena zbytu netto [redacted]
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203412, cena zbytu netto [redacted]
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429, cena zbytu netto [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.

### Problem zdrowotny

Hemofilia A (łac. haemophilia A) to wrodzona skaza krwotoczna, której przyczyną jest zmniejszenie aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu. W zależności od stopnia niedoboru czynnika VIII wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Hemofilia A w postaci ciężkiej objawia się najczęściej samoistnymi krwawieniami dostawowymi, innymi krwawieniami: m.in. do mięśni, krwimoczem, krwawieniami z przewodu pokarmowego, krwawieniami wewnątrzczaszkowymi, krwawieniami do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej oraz krwawieniami z ran pooperacyjnych i po usunięciu zębów.

#### Epidemiologia

Zachorowanie na hemofilię A dotyczy głównie mężczyzn, zaś zapadalność w Polsce wynosi 7/ 100 tys. Zgodnie z danymi Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do lipca 2013 r, liczba osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną wynosiła 4 623 osób, w tym 2 263 chorych na hemofilię A. Ciężką postać hemofilii A stwierdzono u 53,7% osób z tej grupy, czyli u ok. 1 215 osób.

#### Leczenie, powikłania, rokowanie

Podstawą terapii jest leczenie substytucyjne mające na celu zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia . W leczeniu hemofilii A stosuje się koncentraty osoczo pochodne, koncentraty rekombinowane, desmopresynę oraz leki hamujące fibrylizację. Leczenie substytucyjne jest wspierane przez leczenie objawowe.

Powikłania hemofilii A mogą dotyczyć samej choroby jak również jej leczenia. Do najczęstszych powikłań hemofilii A należą: artropatia hemofilowa, zapalenie błony maziowej i pseudoguzi hemofilowe. Najpoważniejszym powikłaniem leczenia substytucyjnego jest powstawanie inhibitorów czynnika VIII oraz zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem preparatów krwi.

Rokowanie w hemofilii A jest korzystne, pod warunkiem odpowiedniego leczenia substytucyjnego.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

W ramach programu lekowego zapobiegania hemofilii typu A u dzieci do 18 r.ż w Polsce refundowane są preparaty zawierające substancje czynne: octocog alfa (Advate, Kogenate, Recombinate) i ludzki czynnik krzepnięcia VIII (Beriate, Immunate, Octanate).

W populacji, która ma być objęta wnioskowanym programem stosowane są tylko czynniki rekombinowane. Dane refundacyjne NFZ wskazują na refundację tylko jednego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia. Do porównania został wskazany preparat Advate.

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Turoktokog alfa (produkt leczniczy NovoEight) należy do grupy leków przeciwkrwotocznych, zawierających czynnik krzepnięcia VIII. Zgodnie z Charakterystyk Produktu Leczniczego jest stosowany we wskazaniu leczenia i profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię A i może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych. Mechanizm działania turoktokogu alfa jest taki sam, jak ludzkiego czynnika krzepnięcia. Dawkowanie leku i czas trwania leczenia są zależne od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.

Obecnie w Polsce turoktokog alfa nie jest finansowany ze środków publicznych w zapobieganiu hemofilii typu A. Wnioskowane świadczenie zakłada włączenie preparatu do zaproponowanego Programu Lekowego „Zapobieganie Krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”

PL zakłada podawanie preparatu:

- W ramach pierwotnej profilaktyki krwawień
  - u dzieci do 2 r.ż – 25-40j.m/ kg m.c 1-3x tyg,
  - u pacjentów powyżej 2 r. ż do ukończenia 26 r.ż 25-40j.m/kg m.c 2-3x tyg.
- U pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego wg schematu:
  - Pierwsza doba: 40-70 j.m/kg m.c co 8h
  - Od drugiej do piątej doby: 30-50j.m/ kg m.c co 12h
  - Szósta doba jednorazowo: 30-50 j.m/ kg m.c
  - Dziesiąta doba jednorazowo: 30-50j.m/kg m.c

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocena efektywności klinicznej turoktokogu alfa została oparta na 3 badaniach jednoramiennych bez zaślepienia (populacja pacjentów wynosiła 63-187 osób, zaś czas obserwacji 6-90 miesięcy) oraz na 1 badaniu porównującego profil farmakokinetyczny i bezpieczeństwo turoktokogu alfa względem oktokogu alfa (Do badania włączono 23 pacjentów w wieku 12-55 lat, cierpiących na ciężką postać hemofilii A. Wszyscy włączeni do badania pacjenci przyjęli oba porównywane leki. Uzyskane w badaniu wyniki sugerują o biorównoważności zastosowanych preparatów).

Do przeglądu systematycznego dotyczącego oktokogu alfa włączono 14 badań klinicznych, wśród których 2 badania były badaniami randomizowanym (ocenione na 2/5 i 3/5 punktów w skali Jadad). Pozostałe badania to badania obserwacyjne, jednoramienne. Liczebność populacji włączonej do badań wynosiła 9-1188 pacjentów, zaś czas obserwacji wynosił od 75 dni do 4 lat, lub był uzależniony od wystąpienia inhibitora czynnika VIII.

Wyniki z opracowań dla turoktokogu alfa:

- W populacji <12 r. ż (Guardian™3):
  - mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 3,02 /pacjenta/rok, natomiast wartość estymowana powyższego wskaźnika wyniosła 5,33 (95% CI: 3,90; 7,28)/pacjenta/rok,
  - osiągnięto sukces terapeutyczny w przypadku 92,1% krwawień w populacji 0-11 r. ż,
  - zaobserwowano poprawę jakości życia wśród dzieci m. in w zakresie: zdrowia fizycznego, sportu, leczenia.
- W populacji >12 r. ż (Guardian™1):
  - mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 3,7 (/pacjenta/rok, natomiast wartość estymowana powyższego wskaźnika wyniosła 6,5 (95% CI: 5,3; 8,0)/pacjenta/rok,
  - osiągnięto sukces terapeutyczny w przypadku 80,8% krwawień w populacji badania ogółem,
  - u pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym we wszystkich przypadkach osiągnięto hemostazę,

- zaobserwowano poprawę jakości życia wśród pacjentów we wszystkich obszarach za wyjątkiem postrzegania przyszłości i postrzegania wsparcia.
- W populacji 6 m-cy – 70 r. ż ( Guardian <sup>™</sup>2, badanie w fazie extention)
  - w leczeniu krwawień osiągnięto doskonałą odpowiedź hemostatyczną u 46% badanych,
  - u pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym zaobserwowano doskonałą i dobrą odpowiedź hemostatyczną

Wyniki z opracowań dla oktokogu alfa:

- W populacji pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej lub minimalnie leczonych czynnikiem VIII
  - osiągnięto sukces terapeutyczny w przypadku 93,4% krwawień w populacji badania Auerswald 2012,
  - u pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym w 82% przypadków otrzymano doskonałą odpowiedź hemostatyczną w trakcie zabiegu i w 92% przypadków w okresie pooperacyjnym (Auserwald 2008)
- W populacji pacjentów leczonych wcześniej czynnikiem VIII (badanie Blanchette 2008):
  - mediana rocznego wskaźnika krwawień ogółem wynosiła: 4,0 przy standardowej profilaktyce, 4,4 przy zmodyfikowanej profilaktyce, 24,4 przy leczeniu na „żądanie”,
  - doskonałą odpowiedź hemostatyczną na leczenie krwawień zaobserwowano w 93,8% przypadków,
  - zaobserwowano dobrą i doskonałą odpowiedź hemostatyczną w trakcie i po zabiegu u 3/5 pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym.
- W populacji mieszanej (pacjenci pediatryczni i dorośli):
  - w badaniu Advate Pass u pacjentów przyjmujących preparat Advate w ramach profilaktyki przez okres 3 i 6 miesięcy oceniono efekty kliniczny jako doskonały (93% pacjentów) lub dobry (93% pacjentów),
  - w badaniach Tarantino 2004, Zhang 2011, Advate Pass doskonałą lub dobrą odpowiedź kliniczną w przypadku leczenia krwawień otrzymano odpowiednio u 86%, 82,8% i 95% pacjentów,
  - w badaniu Negrier 2008, doskonałą odpowiedź hemostatyczną w trakcie zabiegów operacyjnych ogółem otrzymano u 61/65 pacjentów po zakończeniu zabiegu, zaś w badaniu Advate Pass taką samą odpowiedź zaobserwowano u 16/16 pacjentów.
- W populacji pacjentów >18 r.ż
  - w badaniu Takedani 2010 niespodziewane krwawienia pojawiły się w trakcie 8/9 zabiegów, zaś w 3 przypadkach konieczne było podanie dodatkowego bolusa leku,
  - w badaniu Pollmann 2013 nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia pomiędzy grupą przyjmującą preparat w formie profilaktyki vs. Leczenia „na żądanie”.

### Bezpieczeństwo

W Charakterystyce Produktu Leczniczego nie wskazano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często (>1/10). Do zdarzeń występujących często (>1/100 do <1/10) zaliczono: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Działania występujące niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) to: bezsenność, bóle głowy, zawroty głowy, tachykardia zatokowa, nadciśnienie, obrzęk limfatyczny, wysypka, sztywność w układzie ruchu, artropatia, ból kończyny, ból

mięśniowo-szkieletowy, zmęczenie, uczucie gorąca, obrzęki obwodowe, gorączka, zwiększenie częstości rytmu serca, stłuczenia.

Wyniki z analizy bezpieczeństwa dla turoktokogu alfa:

- w badaniu porównującym profil farmakokinetyczny NovoEight i Advate nie zanotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, które stanowiłyby utratę z badania, wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodny stopień nasilenia,
- w badaniu Guardian™3 (pacjenci >12 r.ż) zanotowano utratę z badania 5 z 65 (7,7%) pacjentów,
- w badaniu Guardian™3 u jednego pacjenta doszło do wytworzenia inhibitora czynnika VIII (odnotowano miano 1,3 BU, bez żadnych objawów towarzyszących),
- w badaniu Guardian™1 (pacjenci <12 r.ż) zanotowano utratę z badania 4 z 150 (2,7%) pacjentów, odnotowano zdarzenia niepożądane: poważne- 3,6%, umiarkowane - 23,1%, łagodne - 73,3%.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla oktokogu alfa:

- w badaniu Auerswald 2012 (populacja pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej lub minimalnie leczonych czynnikiem VIII) utratę z badania odnotowano w 22 przypadkach na 66 leczonych pacjentów, zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano w 96% przypadków i najczęściej miały charakter łagodny lub umiarkowany,
- w badaniu Blanchette 2008 (populacja pacjentów leczonych wcześniej czynnikiem VIII) nie odnotowano utraty z badania, zaś łącznie zanotowano 537 innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych oraz 15 ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- w badaniach Zhang 2011, Valentino 2012, Advate Pass 2012 (populacja mieszana), utratę z badania odnotowano kolejno u 6,9%, 35,4%, 8,4% pacjentów z całej populacji włączonej do badania; działania niepożądane zanotowano odpowiednio u 93,5% (Tarantino 2004), 59% (Negrier 2008), 60,3% (Valentino 2012), 21% (Advate Pass),
- w populacji pacjentów powyżej 18 r.ż (Takedani 2010) nie odnotowano utraty z badania oraz zdarzeń niepożądanych.

W opiniowanym wniosku przeprowadzono również pogłębioną analizę bezpieczeństwa. Przeszukano strony internetowe w celu wyszukania alertów bezpieczeństwa.

Odnaleziono informację na stronie European Medicines Agency, że preparat NovoEight znajduje się na liście leków objętych dodatkowym monitoringiem.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa odniesiono się do trzech opracowań (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015). W żadnym badaniu nie zanotowano ciężkich działań niepożądanych. U żadnego pacjenta nie wystąpił inhibitor czynnika VIII. Zarejestrowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany.

#### Ograniczenia

Na niepewność oszacowań zawartych w analizie klinicznej wpływają poniższe czynniki:


- Brak możliwości porównania (bezpośredniego i pośredniego) skuteczności klinicznej turoktokogu alfa względem komparatora z uwagi na dostępność wyłącznie badań jednoramiennych dla ocenianej technologii.

- Wszystkie badania dotyczące skuteczności klinicznej dotyczyły pacjentów wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia, czyli w populacji innej niż wnioskowana w programie lekowym. Badania w grupie pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikami krzepnięcia znajdują się w toku. Dopiero na ich podstawie możliwa będzie ocena skuteczności terapii we wnioskowanej populacji.
- Efekty zdrowotne, które zostały przedstawione do porównania raportowano dla różnych grup wiekowych, co może stanowić ograniczenie w zestawianiu efektywności klinicznej obu opcji terapeutycznych.
- Część wyników została przedstawiona w populacji w wieku > 26 r. ż., czyli także niezgodnej z kryteriami programu lekowego.
- W analizie klinicznej brakuje danych na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią A oraz możliwych interakcji z innymi lekami.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego:

- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203375
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203382
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203399
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203405
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203412
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429

jako leku dostępnego w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. 





**Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocena ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem techniki kosztów-konsekwencji oraz minimalizacji kosztów. Przyjęto roczny horyzont czasowy. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta, która była jednoznaczna z perspektywą płatnika. W analizie przyjęto, że 100% pacjentów objętych leczeniem będzie stosować się do zaleceń terapeutycznych przyjętych w programie.

Analiza ekonomiczna dla turkotoogu alfa (NovoEight) została przeprowadzona w porównaniu do obecnie refundowanego oktokoogu alfa (Advate).

Wynik analizy kosztów konsekwencji określają roczny koszt objęcia refundacją wnioskowanej technologii (turkotoogu alfa). Dla cen zaczerpniętych z [redacted], zaś dla cen zaczerpniętych [redacted], przy QALY wynoszącym [redacted]. Oszacowane koszty dla leku Advate wynosiły dla [redacted], dla cen [redacted], przy QALY wynoszącym [redacted].

Analiza minimalizacji kosztów wskazała, że różnica wyników zdrowotnych dla produktów NovoEight i Advate wynosi 0. Koszty inkrementalne w obu przypadkach dla obydwu technologii medycznych



wynoszą [REDAKTOWANE], co oznacza, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej nie generuje dodatkowych kosztów.

Przeprowadzona prosta analiza wrażliwości mająca na celu zweryfikowanie wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazuje, że zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej w stosunku do produktu Advate nie generuje dodatkowych kosztów z perspektywy płatnika publicznego. ([REDAKTOWANE])

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych wskazujących wyższość terapii turoctocogiem alfa nad dostępnymi refundowanymi komparatorami.

Zrównanie kosztów terapii przedstawiono w ramach oceny ekonomicznej. Natomiast urzędowa cena zbytu wnioskowanej technologii powinna wynieść:

- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203375, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203382, cena zbytu netto, [REDAKTOWANE]
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203399, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203405, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m, 1 fiol. + 1 amp-strz + 1 łącznik fiol., EAN: 5909991203412, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia finansowania ze środków publicznych preparatu NovoEight wnioskodawca przedstawił dla 2 letniego horyzontu czasowego (2016 i 2017r.) Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana została określona na podstawie danych GUS dotyczących prognozowanej wielkości populacji w Polsce na rok 2014 i lata 2016-2017 oraz danych epidemiologicznych dot. częstości występowania hemofilii A w Polsce.

Wielkość populacji docelowej została określona w oparciu o dane Narodowego Centrum Krwi (NCK) dotyczące liczby chorych (<18 r.ż) z ciężką postacią hemofilii A w Polsce oraz danych pochodzących z NFZ oraz opinii eksperckich dot. liczby pacjentów stosujących koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII w ramach PL.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku NovoEight, stosowanej w populacji docelowej określonej przez wnioskodawcę, łączne wydatki płatnika publicznego

W przypadku rozpatrywania scenariuszy skrajnych przy uwzględnieniu scenariusza minimalnego, który określał wielkość pacjentów stosujących rekombinowany czynnik VIII minimum II generacji na podstawie danych zaczerpniętych ze specyfikacji istotnych warunków zamówień, wydatki NFZ

. W przypadku cen zaczerpniętych z informacji przetargowych wydatki

W scenariuszu maksymalnym wydatki NFZ są

Ze względu na przepływ środków finansowych w czasie w przedstawionej analizie, nie uwzględniono dyskontowania.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Przedstawiony program lekowy wyklucza możliwość stosowania wtórnej profilaktyki krwawień. Umożliwia natomiast rozszerzenie populacji docelowej o pacjentów w wieku do 26 r.ż.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie przedstawiono analizy racjonalizacyjnej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono typowych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania turoctogu alfa. Odnaleziono 2 opinie wydane przez The official journal of the world of federation of haemophilia, 2014 oraz Department of Joint Surgery, Research Hospital of the Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan 2015, które zalecają stosowanie wskazanego preparatu z pewnymi ograniczeniami. Zalecenia japońskie wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań nad preparatem w celu potwierdzenia skuteczności preparatu. Nie zaleca również stosowania preparatu u pacjentów wcześniej nieleczonych koncentratami czynnika VIII i po poważnych operacjach do momentu opublikowania rzetelnych danych.

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne (HAS 2014, IQWiG 2014), wszystkie pozytywnie z ograniczeniami zalecają refundację leku NovoEight. Głównym ograniczeniem wskazanym w podanych rekomendacjach jest brak dodatkowych korzyści płynący z wprowadzenia preparatu NovoEight do listy leków refundowanych.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.03.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma:PLA.4600.53.2015.8.JOS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250j.m, 1 fiol0+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 5909991203375, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m, 1 fiol0+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 5909991203382, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m, 1 fiol0+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 5909991203399, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m, 1 fiol0+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 5909991203405, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m, 1 fiol0+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 909991203412, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” (ICD-10 D66); na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr /2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku NovoEight (turoctocog alfa), EAN 5909991203375, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”

2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku NovoEight (turoctocog alfa), EAN 5909991203382, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku NovoEight (turoctocog alfa), EAN 5909991203399, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku NovoEight (turoctocog alfa), EAN 5909991203405, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku NovoEight (turoctocog alfa), EAN 5909991203412, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”
6. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku NovoEight (turoctocog alfa), EAN 5909991203429, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”
7. Raport nr AOTMiT-OT-4351-16/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku NovoEight (turoctocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”
8. [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_16/16\\_6\\_2\\_indirect\\_comparisons.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_16/16_6_2_indirect_comparisons.htm)
9. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01493778?term=NCT01493778&rank=1&show\\_locs=Y#ocn](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01493778?term=NCT01493778&rank=1&show_locs=Y#ocn)