



## **Roctavian (waloktokogen roksaparwoweku)**

we wskazaniu:

leczenie ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5)

**Opracowanie analityczne**

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 23/2023

Data ukończenia: 03.03.2023

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>4</b>
1.1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	4
1.2. Szacowania populacji.....	4
1.3. Jakość materiału dowodowego .....	4
1.4. Siła interwencji - Skuteczność.....	4
1.5. Bezpieczeństwo .....	5
1.6. Ocena ekonomiczna.....	5
<b>2. PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>7</b>
2.1. Informacje podstawowe .....	7
2.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	8
2.2.1. Przeciwwskazania.....	8
2.2.2. Diagnostyka .....	8
<b>3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>10</b>
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	10
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	10
3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	12
3.1.3. Kryteria populacji docelowej .....	14
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	17
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	18
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .....	18
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	18
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	19
<b>4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>20</b>
4.1. Szacowanie wielkości populacji .....	20
4.1.1. Opis metodyki .....	20
4.1.2. Wyniki oszacowań .....	20
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	21
<b>5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>22</b>
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	22
5.2. Opis badań .....	22
5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	25
5.4. Ocena jakości badań.....	28
5.4.1. Ocena jakości badań wg NICE .....	28
5.4.2. Opis komparatora .....	28

5.4.3.	Opis punktów końcowych .....	28
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	29
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	29
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	29
5.5.	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	29
<b>6.</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>31</b>
6.1.	Ocena skuteczności klinicznej .....	31
6.2.	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	34
6.3.	Podsumowanie siły interwencji .....	37
<b>7.</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>38</b>
7.1.	Dane wejściowe do modelu .....	38
7.1.1.	Założenia .....	38
7.2.	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	38
7.2.1.	Założenia .....	38
7.2.2.	Wyniki .....	38
7.3.	Model farmakoekonomiczny .....	40
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	40
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	42
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	44
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>45</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	45
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	45
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	45
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	45
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	45
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	45
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>46</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	46
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	46
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	46
<b>10.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>47</b>
10.1.	Załącznik 1 - Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Roctavian (waloktokogen roksaparoweku).....	47
10.2.	Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji.....	47
10.3.	Załącznik 3 - Strategia wyszukiwania analiz HTA.....	48
<b>SPIS TABEL .....</b>		<b>49</b>
<b>SPIS RYSUNKÓW.....</b>		<b>50</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>		<b>51</b>

# 1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka.

Hemofilia dotyka ponad 1,2 miliona osób (głównie mężczyzn) na całym świecie, najczęściej występującym typem jest Hemofilia A. Występuje w przybliżeniu od 1 na 4 000 do 1 na 5 000 urodzeń żywych chłopców. Około połowa do 2/3 chorych na hemofilię A ma jej ciężką postać. Ciężka hemofilia występuje prawie wyłącznie u mężczyzn. Najczęściej hemofilia jest dziedziczna. Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000. Według danych WFH (ang. *World Federation of Hemophilia*) liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią typu A w Polsce w 2021 r. wynosiła 2 750.

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. r.ż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych), które prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia oraz wtórnych zaników mięśniowych. Inne objawy to krwawienia do mięśni, krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, krwawienia wewnątrzczaszkowe (występuje u około 5% chorych i jest obarczone dużą śmiertelnością).

Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, dotyczącego zwłaszcza rodziny matki chorego oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających. Badania pomocnicze to badania przesiewowe hemostazy (przedłużenie APTT, PT, TT, stężenie fibrynogenu, liczba płytek krwi, czas okluzji w aparacie PFA-100 lub PFA-200, oraz badania potwierdzające (zmniejszenie aktywności cz. VIII w osoczu, badania genetyczne).

Rokowania związane z występowaniem hemofilii A są korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Przed wprowadzeniem do leczenia koncentratów czynników krzepnięcia znaczna część chorych na ciężką hemofilię umierała z powodu krwawień przed osiągnięciem wieku dojrzałego. Obecnie średnia długość życia chorych na hemofilię zbliża się do średniej wartości dla ogólnej populacji.

Obecnym standardem opieki dla hemofilii typu A w krajach rozwiniętych jest profilaktyczna infuzja egzogenego czynnika VIII oraz stosowanie emicizumabu (humanizowanego, biswoistego przeciwciała monoklonalnego).

## 1.2. Szacowania populacji

Oszacowanie liczby dorosłych osób chorujących na ciężką postać hemofilii typu A, u których nie występują inhibitory czynnika VIII zostały przeprowadzone w oparciu o dane statystyczne za rok 2021. Szacowana docelowa populacja w skali roku w wariancie minimalnym wynosi 730 osób, oraz w wariancie maksymalnym 1102 osób. Populacja nie została zawężona do osób z przeciwciałami przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5) - brak danych.

## 1.3. Jakość materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 2 jednoramienne badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo waloktokogenu roksaparwoweku u pełnoletnich mężczyzn z ciężką hemofilią typu A. Wśród ograniczeń badań należy wskazać małą liczebność prób (147 pacjentów), oraz podanie w jednej z kohort zmniejszonej dawki ocenianego produktu leczniczego. Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badań jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji. W jednym badaniu wyniki dla istotnych klinicznie punktów końcowych były podane dla mniejszej grupy pacjentów niż zakwalifikowano do badania.

## 1.4. Siła interwencji - Skuteczność

### Zmiana liczby krwawień rocznie w stosunku do wartości wyjściowej

W badaniu Ozelo 2022 średnia liczby krwawień zmniejszyła się o 83,8% w stosunku do wartości bazowej. W badaniu Pasi 2021 w pierwszej kohorcie nastąpiła 95% redukcja liczby krwawień w stosunku do wartości początkowej, natomiast w drugiej kohorcie nastąpiła redukcja skumulowanej częstości krwawień po 4 latach o 92% w stosunku do wartości wyjściowej.

### Ilość infuzji rocznie

W badaniu Ozelo 2022 zaobserwowano redukcję średniej częstości infuzji czynnikiem VIII w ciągu roku o 98,6%. Po terapii genowej w ramach badania Pasi 2021 w pierwszej kohorcie nastąpiła redukcja skumulowanej średniej po 5 latach o 96% w stosunku do wartości początkowej, natomiast w drugiej kohorcie redukcja skumulowanej średniej po 4 latach w odniesieniu do wartości bazowej wyniosła 95%.

### Poprawa jakości życia pacjenta mierzona kwestionariuszem Haemo-QOL-A

Uczestnicy badania Pasi 2021 w pierwszej kohorcie uzyskali poprawę jakości życia po 5 latach o 14,3%, natomiast dla drugiej kohorty po 4 latach jakości życia pogorszyła się o 0,62 %.

### Zmiana aktywności czynnika VIII w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej za pomocą testu substratu chromogennego).

W badaniu Ozelo 2022 średnia zmiany aktywności czynnika VIII mierzona za pomocą testu substratu chromogennego w tygodniach od 49 do 52 wyniosła 41,9 (IU/dl), gdzie jako wartość bazową przyjęto 1 (IU/dl). W badaniu Pasi 2021 dla uczestników kohorty  $6 \times 10^{13}$  vg/kg, średnia poziomu aktywności czynnika VIII na koniec roku 5 wynosiła odpowiednio 11,6 j.m./dl. Po 4 latach średnia poziomu aktywności czynnika VIII dla uczestników kohorty  $4 \times 10^{13}$  vg/kg wynosiła 5,6 j.m./dl.

### Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej rocznego współczynnika wykorzystania (j.m./kg/rok) koncentratu czynnika VIII

W badaniu Ozelo 2022, po 4. tygodniu nastąpiło zmniejszenie o 98,6% w stosunku do wartości wyjściowej rocznego wykorzystania koncentratu czynnika VIII. Wynik był istotny statystycznie.

## **1.5. Bezpieczeństwo**

W opisanych badaniach po zastosowaniu waloktokogen roksaparwoweku większość pacjentów zgłosiła działania niepożądane, u wszystkich uczestników wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Większość zdarzeń miała stopień 1 lub 2. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badaniu był wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, ból głowy, nudności. W dłuższym czasie obserwacji nie wystąpiły żadne nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22 uczestników, w tym 5 zdarzeń było uznane za związane z leczeniem. Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane miały charakter przemijający. Żaden uczestnik nie zgłosił choroby zakrzepowo-zatorowej.

## **1.6. Ocena ekonomiczna**

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że koszt płatnika wyniesie ponad 8 681 381 zł za jednorazowe podanie leku Roctavian (27 fiolek), koszty terapii dla jednego pacjenta ponoszone są jedynie w pierwszym roku leczenia. W 2-letnim horyzoncie czasowym inkrementalne wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii genowej Roctavian (brak kosztów terapii profilaktycznej koncentratami czynnika VIII – Advate lub Octanate 250 IU) wynoszą od 7 045 609 zł do 7 548 923 zł. Zakłada się, że terapia ma redukować koszty płatnika w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Dostępne dane wskazują na wysoką niepewność dla wyników skuteczności leku w dłuższym horyzoncie czasowym.

Do wyliczenia kosztów terapii przyjęto następujące założenia: jednostką rozliczeniową jest 1 ml substancji czynnej, koszt terapii został oszacowany dla pacjenta o masie ciała wynoszącej 70 kg, uwzględniono koszt jednorazowego podania leku, nie uwzględniono innych kosztów dodatkowych.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania analiz HTA odnaleziono 3 publikacje wskazujące na efektywność kosztową terapii waloktokogene roksaparwoweku względem postępowania profilaktycznego (podanie koncentratów czynnika VIII). Autorzy analiz podkreślają niepewność wnioskowania w związku z brakiem dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo terapii w dłuższym horyzoncie czasowym.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 dokumentów dotyczących refundacji. Publikacja HAS 2022 informuje, że prognozowane wydatki na produkt leczniczy Roctavian przekraczają 20 milionów euro na rok, w konsekwencji ww. lek będzie przedmiotem oceny farmakoekonomicznej. Holenderska organizacja Zorginstituut Nederland, ze względu na potencjalne wysokie koszty leczenia umieściła Roctavian na liście leków do oceny i w pierwszej połowie 2023 r. podejmie decyzję czy lek powinien być refundowany. Według IQWiG 2023 szacowane roczne koszty leczenia na pacjenta waloktokogenu roksaparwoweku wynoszą 2

250 671,16 EUR (co odpowiada 10 780 714 PLN), na podaną cenę składają się koszty leku oraz koszty dodatkowe. Pozostałe dokumenty są w trakcie przygotowywania.

## 2. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	ROCTAVIAN, roztwór do infuzji zawierający $2 \times 10^{13}$ genomów wektora/ml, fiolka (COP), 8 ml
<b>Substancja czynna</b>	waloktokogen roksaparoweku
<b>Oceniane wskazanie</b>	ROCTAVIAN jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnik VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnik VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5). ICD-10 D.66
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Przed podaniem waloktokogenu roksaparoweku należy potwierdzić brak przeciwciał przeciwko AAV5 z użyciem poddanego właściwej walidacji testu.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Zalecaną dawką produktu leczniczego ROCTAVIAN jest $6 \times 10^{13}$ genomów wektora na kilogram (vg/kg) masy ciała podawanych w postaci pojedynczej infuzji dożylniej. • <u>Obliczanie objętości dawki dla pacjenta w ml:</u> Masa ciała w kg pomnożona przez 3 = dawka w ml. Mnożnik 3 oznacza dawkę na kilogram ( $6 \times 10^{13}$ vg/kg) podzieloną przez ilość genomów wektora na ml roztworu ROCTAVIAN ( $2 \times 10^{13}$ vg/ml). • <u>Obliczanie liczby fiolek, które należy rozmrozić:</u> Objętość dawki dla pacjenta (ml) podzielona przez 8 = liczba fiolek, które należy rozmrozić (zaokrąglić w górę do kolejnej liczby całkowitej). Dzielnik 8 oznacza minimalną objętość produktu leczniczego ROCTAVIAN, którą da się pozyskać z fio ki (8 ml).
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie
<b>Mechanizm działania</b>	Waloktokogen roksaparoweku to produkt przeznaczony do terapii genowej opartej na wektorze wirusa towarzyszącego adenowirusom serotypu 5 (AAV5) powodującym ekspresję postaci SQ pozbawionego domeny B rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (hFVIII-SQ) pod kontrolą promotora specyficznego dla wątroby. Ekspresja hFVIII-SQ zastępuje brakujący czynnik koagulacji VIII niezbędny do skutecznej hemostazy. Po infuzji waloktokogenu roksaparoweku, wektor DNA jest przetwarzany w warunkach in vivo, tworząc pełnej długości transgeny episomalne, które utrzymują się jako stabilne formy DNA wspomagające długoterminowe wytwarzanie hFVIII-SQ.
<b>Grupa ATC</b>	Wg ChPL - Grupa farmakoterapeutyczna i kod ATC nie został jeszcze przydzielony. W podsumowaniu opinii EMA z 23.06.2022 r. – lek przeciwkrwotoczny (kod ATC: B02).
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, 21.03.2016 r., EU/3/16/1622.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	24.08.2022 r., EU/1/22/1668/001.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	BioMarin International Limited Shanbally, Ringaskiddy County Cork P43 R298 Irlandia

Źródło: ChPL Roctavian (waloktokogen roksaparoweku).

## 2.2. Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: Disodu fosforan dwunastowodny (E 339), Mannitol (E 421), Poloksamer 188, Sodu chlorek, Sodu diwodorofosforan dwuwodny (E 339), woda do wstrzykiwań.

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Przed podaniem waloktokogenu roksaparoweku należy potwierdzić brak przeciwciał przeciwko AAV5 z użyciem poddanego właściwej walidacji testu.

Przed podaniem produktu leczniczego ROCTAVIAN należy uzyskać wyjściową ocenę stanu wątroby (w tym testy czynności wątroby w ciągu 3 miesięcy i niedawną ocenę włóknienia przy użyciu metod obrazowania, takich jak badanie USG wątroby (elastografia), lub badań laboratoryjnych w ciągu 6 miesięcy). Należy rozważyć uzyskanie co najmniej dwóch pomiarów ALT przed podaniem lub użycie średniej przed pomiarami ALT (na przykład w ciągu 4 miesięcy), aby ustalić wyjściową wartość ALT pacjenta. Zaleca się przeprowadzenie oceny czynności wątroby w sposób multidyscyplinarny z udziałem hepatologa w celu jak najlepszego dostosowania monitorowania do stanu zdrowia danego pacjenta.

#### 2.2.2.2. Monitorowanie

##### **Monitorowanie czynności wątroby i czynnika VIII**

W ciągu pierwszego roku po podaniu produktu leczniczego ROCTAVIAN, celem monitorowania czynności wątroby i czynnika VIII jest wykrywanie wzrostów stężenia ALT, któremu może towarzyszyć spadek aktywności czynnika VIII i może to wskazywać na potrzebę rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami. Po pierwszym roku od podania monitorowanie czynności wątroby i czynnika VIII ma na celu rutynową ocenę odpowiednio stanu wątroby oraz ryzyka krwawienia.

Zaleca się (w miarę możliwości) stosowanie tych samych badań laboratoryjnych wątroby wstanie wyjściowym i do monitorowania w czasie, zwłaszcza w okresie podejmowania decyzji o leczeniu kortykosteroidami, aby zminimalizować wpływ zmienności między laboratoriami.

Po podaniu należy monitorować poziomy aktywności ALT oraz czynnika VIII pacjenta. Aby ułatwić interpretację wyników ALT, jednocześnie z ALT powinno się monitorować poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz kinazy fosfokreatynowej (CPK), aby pomóc wykluczyć inne przyczyny podwyższonej aktywności ALT (w tym potencjalnie hepatotoksycznych produktów leczniczych lub innych środków hepatotoksycznych, spożywanie alkoholu lub intensywny wysiłek fizyczny). W związku z podwyższeniem aktywności ALT u pacjenta może być wskazane leczenie kortykosteroidami. W trakcie zmniejszania dawki kortykosteroidów zalecane jest monitorowanie cotygodniowe i uwzględniające wskazania kliniczne.

Należy dopilnować, aby pacjent mógł być często monitorowany pod kątem wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby i aktywności czynnika VIII po podaniu leku.

Jeżeli pacjent wróci do profilaktycznego stosowania koncentratów czynnika VIII/środków hemostatycznych w celu kontroli krzepności, należy rozważyć monitorowanie i leczenie zgodnie z instrukcjami dotyczącymi tych środków. Coroczna kontrola stanu zdrowia powinna obejmować testy czynności wątroby.

##### **Leczenie kortykosteroidami**

Jeżeli wartości ALT pacjenta wzrosną 1,5× powyżej wartości wyjściowej (patrz definicja wartości wyjściowej w punkcie „Monitorowanie czynności wątroby i czynnika VIII”) lub GGN, zaleca się ocenić alternatywne przyczyny podwyższenia poziomu ALT (w tym wpływ produktów leczniczych lub środków potencjalnie hepatotoksycznych, spożywanie alkoholu lub intensywny wysiłek fizyczny). Należy rozważyć powtarzanie badań laboratoryjnych ALT w ciągu 24 do 48 godzin, jeżeli jest to wskazane klinicznie, przeprowadzenie dodatkowych testów w celu wykluczenia innych etiologii. Przy braku alternatywnej przyczyny podwyższenia poziomu ALT, należy rozważyć niezwłoczne rozpoczęcie schematu leczenia kortykosteroidami w dawce dobowej 60 mg prednizonu (lub równoważnej dawki innego kortykosteroidu) podawanej przez 2 tygodnie.

Jeśli istnieje przeciwwskazanie do przyjmowania kortykosteroidów, można rozważyć zastosowanie innej terapii immunosupresyjnej. Zaleca się zorganizowanie konsultacji multidyscyplinarnych z udziałem hepatologa w celu jak najlepszego dostosowania leczenia alternatywnego w stosunku do kortykosteroidów i monitorowania stanu



danego pacjenta. Lekarze powinni także rozważyć odstawienie kortykosteroidów w przypadkach, gdy kortykosteroidy są nieskuteczne lub nietolerowane.

Należy ocenić zdolność pacjenta do ewentualnego przyjmowania kortykosteroidów przez dłuższy czas. Należy dopilnować, aby zagrożenia związane z opisanym schematem były akceptowalne dla danego pacjenta.

### **Reakcje na infuzję**

Pacjentów należy monitorować w trakcie infuzji i po jej zakończeniu pod kątem możliwych ostrych reakcji na infuzję. Należy poinformować pacjenta przy wypisie o konieczności skorzystania z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia nowej reakcji lub ponownego wystąpienia wcześniej stwierdzonej reakcji.

### **Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych**

Przed i po podaniu waloktokogenu roksaparoweku należy przeprowadzić ocenę pacjenta pod kątem czynników ryzyka zakrzepicy i ogólnych czynników ryzyka dotyczącego układu sercowo-naczyniowego. W zależności od osiągniętego poziomu aktywności czynnika VIII należy przekazać pacjentom zalecenia dostosowane do ich stanu zdrowia. Pacjenci powinni natychmiast skorzystać z pomocy medycznej w przypadku zaobserwowania objawów podmiotowych lub przedmiotowych mogących świadczyć o zdarzeniu zakrzepowym.

### **Antykoncepcja w związku z wydalaniem transgeny DNA w nasieniu**

Pacjentów płci męskiej należy poinformować o konieczności stosowania przez nich środków antykoncepcyjnych i przez ich żeńskie partnerki w wieku rozrodczym

### **Pacjenci z obniżoną odpornością**

Stosowanie u pacjentów o obniżonej odporności opiera się na ocenie osoby przepisującej z uwzględnieniem ogólnego stanu zdrowia pacjenta i możliwości stosowania kortykosteroidów po leczeniu waloktokogendem roksaparoweku.

### **Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusa HIV**

Biorąc pod uwagę ryzyko hepatotoksyczności i/lub wpływ na ekspresję czynnika VIII, przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu należy uważnie rozważyć dotychczasowy schemat leczenia przeciwretrowirusowego pacjenta przeciwko wirusowi HIV. Należy skonsultować się z lekarzem leczącym zakażenie wirusem HIV w celu rozważenia, czy może być dostępny i odpowiedni dla pacjenta mniej hepatotoksyczny schemat leczenia przeciwretrowirusowego i, jeżeli jest wskazany, przejść na nowy schemat leczenia przeciwretrowirusowego, jeżeli jest to wykonalne.

### **Pacjenci z aktywnymi zakażeniami**

Jeżeli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe ostrych lub niekontrolowanych przewlekłych aktywnych zakażeń, leczenie należy odłożyć do czasu wyleczenia zakażenia lub do momentu, aż zakażenie będzie dobrze kontrolowane.

### **Pacjenci z inhibitorami czynnika VIII, monitorowanie pod kątem inhibitorów**

Po podaniu waloktokogenu roksaparoweku pacjentów należy monitorować pod kątem powstawania inhibitorów czynnika VIII poprzez właściwą obserwację kliniczną i badania laboratoryjne.

### **Długoterminowe badania kontrolne**

Pacjenci powinni zostać włączeni do wykazu monitorowania pacjentów z hemofilią przez 15 lat, aby potwierdzić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niniejszej terapii genowej.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Po podaniu waloktokogenu roksaparoweku należy monitorować przyjmowane przez pacjenta leki towarzyszące, zwłaszcza w trakcie pierwszego roku i ocenić ewentualną konieczność zmiany produktów leczniczych towarzyszących w oparciu o stan wątroby pacjenta i możliwe ryzyko. Po rozpoczęciu leczenia nowym lekiem zaleca się ściśle monitorowanie poziomów aktywności ALT i czynnika VIII (np. co tydzień lub co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc) w celu oceny możliwego wpływu na aktywność obu tych parametrów.

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Produkt leczniczy ROCTAVIAN nie jest zalecany dla kobiet w wieku rozrodczym, podczas ciąży i karmienia piersią

Przez 6 miesięcy po podaniu produktu leczniczego ROCTAVIAN:

- leczeni pacjenci w wieku rozrodczym oraz ich partnerki w wieku rozrodczym muszą zapobiegać ciąży lub odłożyć plany związane z ciążą, stosując podwójną antykoncepcję barierową.

### 3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m.in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

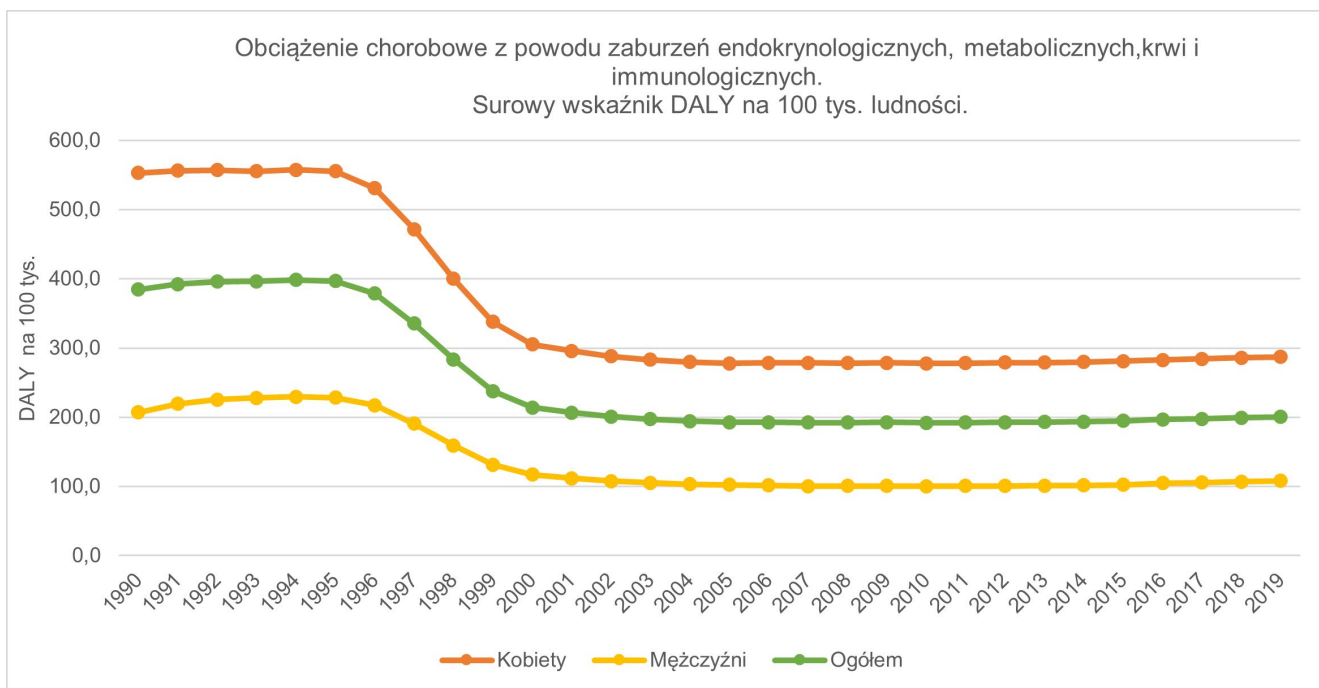
Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy **Roctavian** stosowany we wskazaniu leczenia ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5), które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49 W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania chorobowość związana z ww. kategorią wynosiła **4 834,4 / 100 tys.** u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

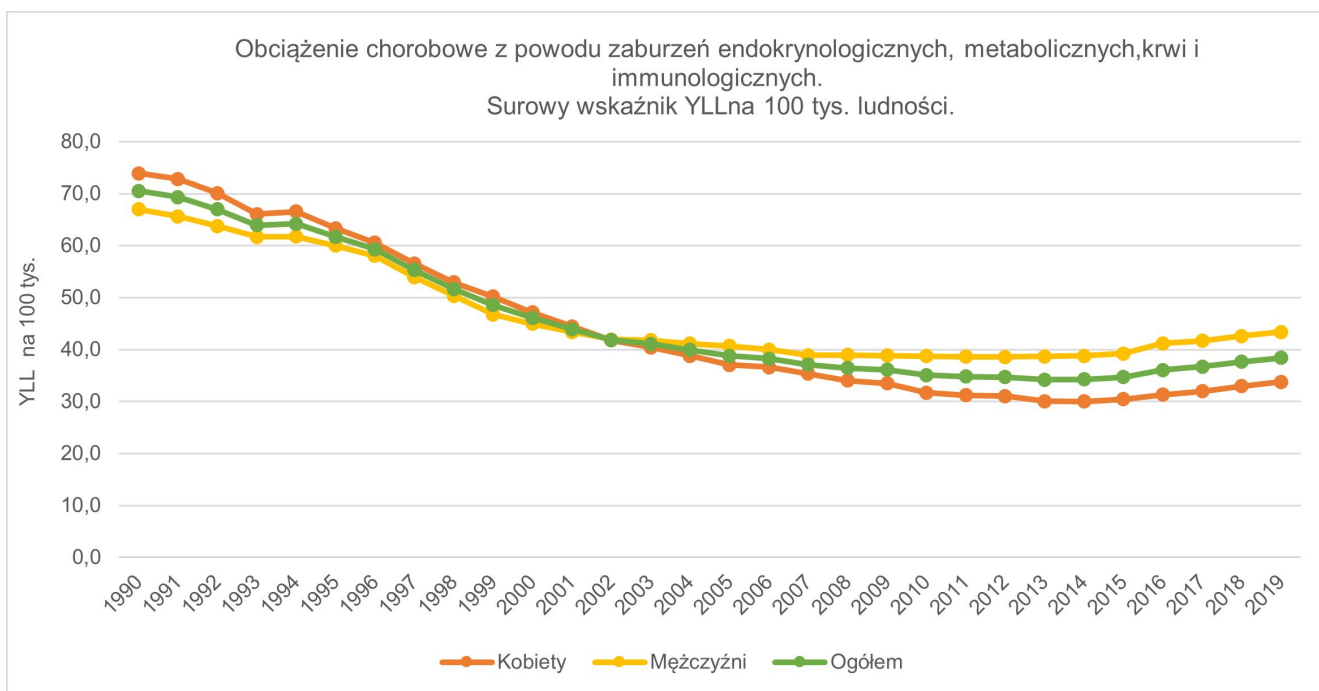
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: **200,6 (145,3 – 267,9)**;
  - Kobiety: **287,2 (205,1 – 386,8)**;
  - Mężczyźni: **108,3 (78,8 – 161,8)**;

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost, YLL**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: **38,4 (29,5 – 70,4)**;
  - Kobiety: **33,8 (25,8 – 60,1)**;
  - Mężczyźni: **43,4 (29,7 – 94,2)**;



Rysunek 1. Wykres trendu dla DALY



Rysunek 2. Wykres trendu dla YLL:

Tabela 2. Wagi niesprawności.

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Anemia łagodna	Pacjent czasami czuje się nieco zmęczony i osłabiony, ale nie ogranicza to wykonywania zwykłych, codziennych czynności	0,004 (0,001 – 0,008)
	Anemia umiarkowana	Pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie i osłabienie oraz brak tchu (zadyszkę) po wysiłku fizycznym, co	0,052 (0,34 – 0,076)

		utrudnia wykonywanie codziennych czynności	
	<b>Anemia ostra</b>	Pacjent odczuwa znaczne osłabienie i zmęczenie oraz brak tchu, ma trudności w wykonywaniu czynności wymagających wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji	<b>0,149 (0,101 – 0,209)</b>
	<b>Plamica małopłytkowa</b>	U Pacjenta łatwo dochodzi do powstania siniaków, czasami krwawi z dziąseł i nosa, czuje się osłabiony i ma pewne trudności z wykonywaniem codziennych czynności	<b>0,159 (0,106 – 0,226)</b>
	<b>Niedoczynność tarczycy</b>	Pacjent ma mało energii i jest mu zimno.	<b>0,019 (0,01 – 0,032)</b>
	<b>Nadczynność tarczycy</b>	Pacjent jest nerwowy, ma kołatania serca znacznie się poci i ma trudności ze snem	<b>0,145 (0,096 – 0,202)</b>
	<b>Niewydolność serca, łagodna</b>	Pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy przy umiarkowanych wysiłku fizycznym, tj. wchodzenie pod górę czy przejście ponad 400m na płaskim terenie; czuje komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku	<b>0,041 (0,026 – 0,062)</b>
	<b>Niewydolność serca, umiarkowana</b>	Pacjent nie może złapać tchu, łatwo się męczy nawet przy minimalnych wysiłku fizycznym tj. krótki spacer; czuje się komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku.	<b>0,072 (0,047 – 0,103)</b>
	<b>Niewydolność serca, ostra</b>	Pacjent nie może złapać tchu i odczuwa zmęczenie nawet będąc w stanie odpoczynku; unika jakiegokolwiek aktywności fizycznej z obawy przed nasileniem problemów z oddychaniem	<b>0,179 (0,122 – 0,251)</b>
	<b>Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków</b>	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonanie codziennych czynności	<b>0,049 (0,031 – 0,072)</b>

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (dostęp 18.01.2023 r.)

**Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z leczenie ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5)**

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	6 691,4 (5 121,0 – 11 925,2)	8 074,2 (5 533,4 – 17 531,5)	14 765,6 (11 322,8 – 27 069,0)
DALY	56 944,2 (40 665,8 – 76 693,7)	20 144,0 (14 664,1 – 30 103,8)	77 088,2 (55 832,4 – 102 948,0)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (dostęp 18.01.2023 r.)

Powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania i odnoszą się do populacji ogólnej.

### 3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

#### Definicja

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroba ta występują głównie u mężczyzn; kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.[1]

Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII:

- Ciężka – < 1% normy;
- Umiarkowana – 1–5% normy;

- Łagodna – > 5 do < 40% normy (lub  $\geq 40\%$ , jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII).[2]

### **Epidemiologia**

Hemofilia dotyka ponad 1,2 miliona osób (głównie mężczyzn) na całym świecie. Hemofilia A występuje częściej niż hemofilia B. Typowo zgłaszane przypadki są następujące:

- Hemofilia A – występuje w przybliżeniu od 1 na 4 000 do 1 na 5 000 urodzeń żywych chłopców. Około połowa do dwóch trzecich ma ciężką chorobę (aktywność czynnika VIII < 1% normy).

Ciężka hemofilia jest prawie wyłącznie chorobą mężczyzn, chociaż w niektórych rzadkich przypadkach może dotyczyć kobiet (np. złożona heterozygotyczność, wypaczona lionizacja, utrata chromosomu X). W przeciwieństwie do tego, łagodną hemofilię odnotowano nawet u jednej czwartej nosicielek, które są heterozygotami. U tych osób właściwą diagnozą jest łagodna hemofilia.

Najczęściej hemofilia jest dziedziczna, jednak występuje również sporadycznie bez dodatniego wywiadu rodzinnego, przypuszczalnie spowodowana nową mutacją. Badania wykazały, że przyczyny sporadyczne stanowią aż 55% przypadków ciężkiej hemofilii A, a w przypadku umiarkowanej i łagodnej hemofilii A około 30%.[2]

Częstość występowania hemofilii w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. U około 30-50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest negatywny. Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000.<sup>3</sup> Według danych WFH (ang. World Federation of Hemophilia) liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią typu A w Polsce w 2021 wynosiła 2 750.[4]

### **Obraz kliniczny i przebieg naturalny**

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. r.ż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Inne objawy: krwawienia do mięśni, krwimocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe (występuje u około 5% chorych i jest obarczone dużą śmiertelnością, zajmując jedno z pierwszych miejsc wśród przyczyn zgonów chorych na ciężką hemofilię), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują.[5]

### **Rozpoznanie**

Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, dotyczącego zwłaszcza rodziny matki chorego, oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających.

#### **Badania pomocnicze**

1. Badania przesiewowe hemostazy: przedłużenie APTT, prawidłowe: PT, TT, stężenie fibrynogenu, liczba płytek krwi, czas okluzji w aparacie PFA-100 lub PFA-200.
2. Badania potwierdzające: zmniejszenie aktywności cz. VIII w osoczu, badania genetyczne.[5]

### **Etiologia i patogenez**

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu. Czynnikiem VIII jest glikoproteiną syntetyzowaną głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. Czynnikiem VIII jest jednym z największych (2 351 aminokwasów, masa cząsteczkowa 293 000 Da) i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, występującym w krwiobiegu w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda (ang. von Willebrand Factor, vWF). Czynnikiem von Willebranda chroni FVIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Czas biologicznego półtrwania FVIII wynosi około 12 h. Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) i ma wielkość 186 000 par zasad (bp). Cechą charakterystyczną genu FVIII jest obecność w jego intronie 22 (IVS22) dwóch dodatkowych genów F8A i F8B. F8A jest transkrybowany w odwrotnym kierunku do genu FVIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem FVIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane. Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem FVIII. Mutacja ta powstaje praktycznie wyłącznie w męskich komórkach rozrodczych. Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię, to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około

5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1. Wynikiem mutacji jest brak syntezy FVIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka.[3]

### Rokowanie

Rokowanie związane z występowaniem hemofilii A jest korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Przed wprowadzeniem do leczenia koncentratów czynników krzepnięcia znaczna część chorych na ciężką hemofilię umierała z powodu krwawień przed osiągnięciem wieku dojrzałego. Obecnie średnia długość życia chorych na hemofilię zbliża się do średniej wartości dla ogólnej populacji. W większości krajów rozwiniętych dzięki powszechnemu stosowaniu profilaktyki pierwotnej w dużym stopniu udało się wyeliminować artropatię hemofilową.[6]

Analizowane wskazanie obejmuje leczenie ciężkiej postaci hemofilii typu A u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII. Mianem inhibitora lub krążącego antykoagulantu czynnika VIII lub IX określa się poliklonalne alloprzeciwciała, pojawiające się u części chorych na hemofilię A lub B w odpowiedzi na podawany dożylnie koncentrat FVIII lub FIX. Pojawienie się zatem inhibitora FVIII lub FIX u chorego na wrodzoną hemofilię nie jest powikłaniem samej choroby lecz powikłaniem leczenia substytucyjnego.[3] Skumulowane ryzyko (tzn. ryzyko w ciągu całego życia) wystąpienia inhibitora w ciężkiej hemofilii typu A mieści się w zakresie 20–30%, a w umiarkowanej lub łagodnej 5–10%.[7]

W raporcie z 2016 r. sporządzonym przez CDC i Sieć Centrów Leczenia Hemofilii (HTCN) w Stanach Zjednoczonych, w którym oceniono przyczynę śmierci 7 486 mężczyzn z hemofilią A lub B, niewydolność wątroby była najczęstszą przyczyną śmierci ogółem, co stanowi 33%. Krwotok był przyczyną 15% zgonów u osób z ciężką hemofilią i 11% u osób z łagodną hemofilią. Oczekiwana długość życia nie została podana w tym badaniu, ale, jak wspomniano powyżej, inne badania wykazały wzrost oczekiwanej długości życia w czasie, zbliżając się do średniej populacji.[8]

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<p><b>Badanie 270-301 (NCT03370913)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat z hemofilią A i resztkowym poziomem FVIII <math>\leq 1</math> IU/dL;</li> <li>uczestnictwo w profilaktycznej terapii zastępczej FVIII przez min. 12 m-cy przed przystąpieniem do badania;</li> <li>przyjmowanie koncentratów FVIII lub krioprecypitatu przez min. 150 dni;</li> <li>brak inhibitora FVIII i wynik testu Bethesda lub Bethesda z modyfikacją Nijmegen <math>&lt; 0,6</math> jedn. Bethesda (BU) 2 razy z rzędu w odstępie 1 tyg. w ciągu ostatnich 12 m-cy.</li> </ul>	<p>ROCTAVIAN jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5).</p> <p>Produkt leczniczy ROCTAVIAN powinien być podawany wyłącznie pacjentom, u których wykazano brak przeciwciał przeciwko AAV5 przy użyciu zwalidowanego testu.</p>
<p><b>Badanie 270-201 (NCT02576795)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat z ustaloną ciężką hemofilią A (poziom endogennego FVIII <math>\leq 1</math> IU/dL).</li> <li>przyjmowanie koncentratów FVIII lub krioprecypitatu przez min. 150 dni;</li> <li>min. 12 epizodów krwawienia u osób na terapii zastępczej FVIII na żądanie, w ciągu ost. 12 m-cy. Nie dotyczy pacjentów stosujących profilaktykę;</li> <li>brak inhibitora FVIII i wynik testu Bethesda lub Bethesda z modyfikacją Nijmegen <math>&lt; 0,6</math> jedn. Bethesda (BU) 2 razy z rzędu w odstępie 1 tyg. w ciągu ostatnich 12 m-cy;</li> <li>stosowanie akceptowalnej metody antykoncepcji przez pacjentów aktywnych seksualnie.</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia	
<p><b>Badanie 270-301 (NCT03370913)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wykrywalne przeciwciała przeciwko AAV5;</li> <li>zakażenie lub jakiegokolwiek zaburzenie immunosupresyjne (w tym HIV);</li> <li>znaczące zaburzenia czynności wątroby;</li> <li>zwłóknienie lub marskość wątroby;</li> </ul>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną</p> <p>Aktywne zakażenia, zarówno ostre, jak i przewlekłe niekontrolowane; pacjenci ze znanym istotnym włóknieniem lub marskością wątroby</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia krzepnięcia krwi niezwiązane z hemofilią A;</li> <li>• liczba płytek krwi &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l;</li> <li>• kreatynina ≥ 1,5 mg/dl;</li> <li>• przewlekłe lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B.</li> <li>• aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C.</li> <li>• aktywny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry;</li> <li>• przebyty nowotwór wątroby;</li> <li>• przebyte tętnicze lub żyłne incydenty zakrzepowo-zatorowe;</li> <li>• trombofilia.</li> </ul>	<p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności waloktokogenu roksaparoweku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Waloktokogen roksaparoweku jest przeciwwskazany u pacjentów z ostrymi lub niekontrolowanymi przewlekłymi zakażeniami wątroby lub u pacjentów ze znanym istotnym włóknieniem lub marskością wątroby</p> <p>Nie zaleca się stosowania niniejszego produktu leczniczego u pacjentów z innymi zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p>
<p><u>Badanie 270-201 (NCT02576795)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odporność na AAV5,</li> <li>• zaburzenia immunosupresyjne lub aktywne przewlekłe zakażenia,</li> <li>• zaburzenia czynności wątroby;</li> <li>• zaburzenia krzepnięcia krwi niezwiązane z hemofilią A;</li> <li>• leczenie badanym produktem w ciągu 30 dni przed kwalifikacją lub ekspozycja na terapię genową;</li> <li>• choroba lub stan uniemożliwiający pacjentowi pełne spełnienie wymogów badania.</li> </ul>	<p>Nie zaleca się dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i starszych.</p> <p>Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ROCTAVIAN u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	
<p><u>Badanie 270-301 (NCT03370913)</u></p> <p>W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej należy rozważyć rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego. Leczenie doustnym prednizonem lub prednizolonem należy rozpocząć od dawki 60 mg na dobę i zmniejszać ją przez okres co najmniej 8 tygodni. Można rozważyć również podanie innych leków immunosupresyjnych, w przypadku gdy glikokortykosteroidy są przeciwwskazane, powodują działania niepożądane lub odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca.</p>	<p>W ciągu pierwszego roku po podaniu produktu leczniczego ROCTAVIAN, celem monitorowania czynności wątroby i czynnika VIII jest wykrywanie wzrostów stężenia ALT, któremu może towarzyszyć spadek aktywności czynnika VIII i może to wskazywać na potrzebę rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami. Po pierwszym roku od podania monitorowanie czynności wątroby i czynnika VIII ma na celu rutynową ocenę odpowiednio stanu wątroby oraz ryzyka krwawienia.</p> <p>Po podaniu należy monitorować poziomy aktywności ALT oraz czynnik VIII pacjenta. Aby ułatwić interpretację wyników ALT, jednocześnie z ALT powinno się monitorować poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz kinazy fosfokreatynowej (CPK).</p> <p>W związku z podwyższeniem aktywności ALT u pacjenta może być wskazane leczenie kortykosteroidami. W trakcie zmniejszania dawki kortykosteroidów zalecane jest monitorowanie cotygodniowe i uwzględniające wskazania kliniczne</p> <p>Należy dopilnować, aby pacjent mógł być często monitorowany pod kątem wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby i aktywności czynnika VIII po podaniu leku</p> <p>Pacjentów należy monitorować w trakcie infuzji i po jej zakończeniu pod kątem możliwych ostrych reakcji na infuzję</p> <p>Po podaniu waloktokogenu roksaparoweku należy monitorować przyjmowane przez pacjenta leki towarzyszące, zwłaszcza w trakcie pierwszego roku i ocenić ewentualną konieczność zmiany produktów leczniczych towarzyszących w oparciu o stan wątroby pacjenta i możliwe ryzyko. Po rozpoczęciu leczenia nowym lekiem zaleca się ściśle monitorowanie poziomów aktywności ALT i czynnika VIII (np. co tydzień lub co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc) w celu oceny możliwego wpływu na aktywność obu tych parametrów.</p>

Skróty: AAV5 - wirusy związane z adenowirusami serotypu 5 (ang. Adeno-Associated Virus Serotype 5).

W obu badaniach rejestracyjnych (270-201 oraz 270-301) kwalifikowani byli tylko pełnoletni mężczyźni, natomiast w ChPL nie ma zawężenia populacji względem określonej płci. Zarówno w badaniach rejestracyjnych, jak i ChPL kryterium rozpoczęcia terapii produktem leczniczym jest ciężka hemofilia typu A oraz brak przeciwciał przeciwko AAV5. Zgodnie wykluczane są także osoby z zaburzeniami czynności wątroby, w tym włóknieniem lub marskością wątroby.

### 3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano bazy informacji medycznych (PubMed, Embase, Cochrane) oraz następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Hematology [ASH] (<https://www.hematology.org/>),
- National Institute for Health and Care Excellence [NICE] (<https://www.nice.org.uk/>),
- The European Hematology Association (EHA) (<https://ehaweb.org/>),
- British Society for Haematology [BSH] (<https://b-s-h.org.uk/>),
- German Society of Hematology and Medical Oncology [DGHO] (<https://www.dgho.de/>),
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów [PTHiT] (<https://pthit.pl/>),
- Francuskie Towarzystwo Hematologii [FTH] (<https://sfh.hematologie.net/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 16-17.01.2023. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji	Rekomendowane interwencje
<p>Światowa Federacja Hemofilii WFH 2020 Kanada</p> <p><a href="#">Link</a></p>	<p><b><u>Koncentraty czynników krzepnięcia (CFC)</u></b></p> <p>Głównym sposobem leczenia ciężkiej hemofilii jest terapia zastępcza CFC pochodzącymi z osocza lub rekombinowanymi CFC.</p> <p>Ze względu na bezpieczeństwo oraz skuteczność koncentraty czynników krzepnięcia (CFC) są leczeniem z wyboru dla osób chorych na hemofilię. Istnieją dwa główne rodzaje CFC: produkty wytwarzane z ludzkiego osocza poddanego inaktywacji wirusów oraz produkty rekombinowane wytwarzane przy użyciu metod inżynierii genetycznej.</p> <p>WFH nie wyraża preferencji dla rekombinowanych CFC w stosunku do osoczo pochodnych CFC. Wybór pomiędzy tymi produktami powinien być dokonany zgodnie z lokalnymi kryteriami uwzględniającymi dostępność, koszt oraz preferencje pacjentów.</p> <p>Standardem postępowania u wszystkich chorych na ciężką hemofilię jest regularna terapia zastępcza (profilaktyka) za pomocą CFC lub innych środków hemostatycznych (hemostasis product) rozpoczęta we wczesnym okresie życia, mająca na celu zapobieganie krwawieniom oraz powikłaniom z nimi związanych. Epizodyczna ("na żądanie") terapia zastępcza czynnikami krzepnięcia krwi nie powinna być już dłużej traktowana jako opcja długoterminowego leczenia.</p> <p><b><u>Inne produkty plazmowe:</u></b></p> <p>Krioprecypitat i osocze świeżo mrożone (FFP, ang. fresh frozen plasma) zwykle nie są poddawane procedurom inaktywacji wirusów (takim jak podgrzewanie i traktowanie detergentami), co prowadzi do zwiększonego ryzyko przeniesienia patogenów wirusowych, co jest istotne przy wielokrotnych infuzjach. WFH uznaje jednak konieczność dalsze stosowanie krioprecypitatu i FFP w niektórych częściach świata, gdzie są to jedyne dostępne lub niedrogie opcje leczenia.</p> <p><b><u>Bezczynnikowe terapie zastępcze:</u></b></p> <p><b>Leczenie substytucyjne:</b></p> <p>Emicizumab jest pierwszą i jedyną licencjonowaną (w momencie publikacji omawianych wytycznych) terapią substytucyjną. Emicizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które zostało zaprojektowane w taki sposób, aby działało tak jak FVIII. Podskórna droga podania emicizumabu ułatwia rozpoczęcie profilaktyki u pacjentów w bardzo młodym wieku. Emicizumab nie jest przeznaczony do leczenia ostrych epizodów krwawienia.</p> <p>WFH rekomenduje możliwość stosowania emicizumabu w regularnej profilaktyce u pacjentów z hemofilią A bez inhibitora (CB, ang. Consensus Based)</p> <p><b><u>Środki przywracające równowagę hemostatyczną:</u></b></p> <p>Fitusiran jest terapią interferencyjną RNA, która jest specyficznie ukierunkowana na matrycowy RNA antytrombiny w celu zahamowania produkcji antytrombiny w wątrobie. Ta terapia ma tę zaletę, że jest podawana podskórnie, ma przedłużony czas działania, a ze względu na swój mechanizm działania może być stosowana zarówno u pacjentów z hemofilią A, jak i B, z inhibitorami lub bez.</p> <p>Obecnie trwają prace nad różnymi przeciwciałami anti-TFPI (ang. Tissue Factor Pathway Inhibitor). Terapie z ich wykorzystaniem przywracają homeostazę zarówno u pacjentów z hemofilią A, jak i B, z inhibitorami lub bez. Stosowanie fitusiranu wymaga ścisłego monitorowania w celu zminimalizowania ryzyka zakrzepicy. Dwa programy kliniczne anti-TFPI są w toku, podczas gdy w dwóch innych zaobserwowano dowody na występowanie powikłań zakrzepowych. Jeden program kliniczny został przerwany, a jeden wstrzymany z powodu tych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Rozwój terapii genowych stosowanych w hemofilii jest bardzo zaawansowany, a rejestracja produktu jest prawdopodobna w najbliższej przyszłości. Terapia genowa powinna umożliwić niektórym chorym na hemofilię dążenie do osiągnięcia znacznie lepszych wyników zdrowotnych i jakości życia niż te, które można uzyskać stosując obecnie dostępne terapie.</p>



<p><b>Grupa Robocza ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologicznego Hemofilii i Transfuzji</b></p> <p><b>PTHHT 2016</b></p> <p><b>Polska</b></p> <p><a href="#">Link</a></p>	<p>Podstawą leczenia ciężkiej hemofilii jest stosowanie <b>koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi (terapia substytucyjna)</b>. Podaje się je <b>w celu zahamowania aktywnego krwawienia</b> (leczenie „na żądanie”) <b>albo w celu prewencji występowania krwawień</b> (profilaktyka).</p> <p>W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów.</p> <p>Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczo pochodnymi, <b>sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych</b>.</p> <p>Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone i krioprecypitat nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne.</p> <p>W chwili, kiedy ukończono formułowanie niniejszych wytycznych, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce.</p> <p><b>Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom</b> do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym.</p>
<p><b>UK Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO) 2008</b></p> <p><b>Wielka Brytania</b></p>	<p>Pacjenci z hemofilią wrodzoną powinni być leczeni produktami rekombinowanymi, zwłaszcza jeśli nigdy nie byli narażeni na kontakt z produktami wytwarzanymi z osocza (plasma products). (Level IV, Grade C)</p> <p><b>Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII (Recombinant FVIII (rFVIII)) jest leczeniem z wyboru w hemofilii typu A</b> (Level IV, Grade C).</p>
<p><b>UK Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO) 2010</b></p> <p><b>Wielka Brytania</b></p>	<p>Celem profilaktycznego podawania czynnika VIII u chorych na hemofilię typu A jest zmniejszenie liczby krwawień.</p> <p>Profilaktyka u pacjentów dorosłych:</p> <p>Młodociani i dorośli pacjenci z ciężką hemofilią powinni być zachęceni do regularnej profilaktyki przynajmniej do czasu osiągnięcia przez nich dojrzałości fizycznej (Recommendation grade 2 B).</p> <p>Jeśli po przerwaniu profilaktyki wystąpią znaczne krwawienia do stawów, należy przywrócić profilaktykę, aby zapobiec uszkodzeniu stawów i utrzymać jakość życia. Profilaktyka powinna być w szczególności ponownie rozpoczęta, jeśli krwawienie zakłóca/koliduje z edukacją lub pracą (Recommendation grade 2 C).</p>

## PODSUMOWANIE

Wszystkie analizowane dokumenty wskazują, iż podstawą leczenia ciężkiej hemofilii A jest stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia krwi. Wytyczne zalecają prowadzenie profilaktyki mającej na celu zapobieganie krwawieniom, a także powikłaniom związanych z krwawieniami. Rekomendacje polskie podkreślają, iż nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom. Światowa Federacja ds. Hemofilii wskazuje na przewagę profilaktyki nad leczeniem na żądanie, podkreślając, że standardem postępowania u wszystkich chorych na ciężką hemofilię jest regularna terapia zastępcza (profilaktyka), natomiast leczenie na żądanie nie powinno być już dłużej traktowane jako opcja długoterminowego leczenia. Wytyczne nie rozstrzygają w sposób jednoznaczny kwestii przewagi produktów rekombinowanych nad osoczo pochodnymi. Polskie wytyczne sugerują stosowanie koncentratów rekombinowanych. Należy jednak zwrócić uwagę, że polskie wytyczne mają charakter pracy poglądowej, nie oceniają jakości i stopnia wiarygodności wykorzystanych dowodów, a ostateczny ich kształt powstał podczas konferencji uzgodnieniowych z udziałem członków Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Podobnie do wytycznych polskich, także wytyczne brytyjskie wskazują na przewagę preparatów rekombinowanych, jednak zalecenie ma rangę Level IV, Grade C. Zalecenia WFH wskazują na możliwość stosowania emicizumabu (będącego rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym) w regularnej profilaktyce u pacjentów z hemofilią A bez inhibitora.

Żadna z wymienionych organizacji nie ujęła ocenianej technologii w swoich wytycznych. W czasie, gdy zostały przygotowane analizowane dokumenty badania kliniczne nad terapią genową hemofilii A nie zostały zakończone. Światowa Federacja ds. Hemofilii zwraca w swoim dokumencie uwagę, iż rozwój terapii genowych stosowanych w hemofilii jest bardzo zaawansowany, a rejestracja produktów jest prawdopodobna w najbliższej przyszłości. WFH wskazuje na możliwe korzyści wynikające z zastosowania terapii genowej związane zarówno z poprawą wyników zdrowotnych, jak i jakości życia w porównaniu do stosowanych obecnie dostępnych terapii.

### 3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Roctavian nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR

Obecnym standardem opieki nad hemofilią A w krajach rozwiniętych jest profilaktyczna infuzja egzogennej FVIII dwa do trzech razy w tygodniu lub epizodycznie (nazywana również na żądanie) w momencie wystąpienia krwawienia. Leczenie istniejącymi produktami zastępczymi FVIII wymaga również częstych iniekcji, które wiążą się z powikłaniami i negatywnym wpływem na HRQoL (ang. health related quality of life, jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia). Celem profilaktyki FVIII jest zwiększenie minimalnej aktywności FVIII do co najmniej umiarkowanego poziomu (1-5 IU/dl), a tym samym ograniczenie występowania epizodów krwawienia i późniejszych uszkodzeń stawów. Produkty FVIII o przedłużonym okresie półtrwania zostały opracowane w celu zmniejszenia szybkości klirensu egzogenicznie podawanego FVIII (np. poprzez opracowanie białek fuzyjnych FVIII-Fc lub poprzez sprzężenie z glikolem polietylenowym), zwiększając w ten sposób ich okres półtrwania do 18-19 godzin, w porównaniu z 12-18 godzinami dla konwencjonalnych produktów FVIII. To wydłużenie okresu półtrwania pozwala zarówno na zmniejszenie liczby, jak i częstotliwości wstrzyknięć wymaganych do osiągnięcia podobnego stopnia skuteczności klinicznej w porównaniu z koncentratami FVIII o standardowym okresie półtrwania.

Emicizumab jest humanizowanym, bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się zarówno z aktywowanym czynnikiem IX, jak i czynnikiem X, naśladując w ten sposób działanie aktywowanego czynnika VIII. Został zatwierdzony do leczenia PwHA z inhibitorami w lutym 2018 r., a następnie bez inhibitorów w marcu 2019 r. Chociaż emicizumab nie stanowi takiego obciążenia terapeutycznego w stosunku do zastępczych produktów FVIII, nadal jest to leczenie przewlekłe które wymaga powtarzania podawania co 1-4 tygodnie, a koncentrat FVIII jest nadal wymagany do leczenia krwawienia międzymiesiączkowego oraz w przypadku operacji, która uzasadnia potrzebę dodatkowego stosowania koncentratu FVIII.

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych

Podstawą leczenia ciężkiej hemofilii A jest stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia krwi. Wytyczne zalecają prowadzenie profilaktyki mającej na celu zapobieganie krwawieniom, a także powikłaniom związanych z krwawieniami. Światowa Federacja ds. Hemofilii wskazuje na przewagę profilaktyki nad leczeniem na żądanie, podkreślając, że standardem postępowania u wszystkich chorych na ciężką hemofilię jest regularna terapia zastępcza (profilaktyka), natomiast leczenie na żądanie nie powinno być już dłużej traktowane jako opcja długoterminowego leczenia. Wytyczne nie rozstrzygają w sposób jednoznaczny kwestii przewagi produktów rekombinowanych nad osoczopochodnymi. Polskie oraz brytyjskie wytyczne wskazują na przewagę preparatów rekombinowanych. Zalecenia WFH wskazują na możliwość stosowania emicizumabu (będącego rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym) w regularnej profilaktyce u pacjentów z hemofilią A bez inhibitora.

- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego

Badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego były badaniami jednoramiennymi – brak komparatora.

#### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Według opublikowanego dokumentu Ministerstwa Zdrowia dotyczącego „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” na lata 2019-2023 leczenie chorych na Hemofilię A (niepowikłaną inhibitorem) oparte jest na koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (osoczopochodnego lub rekombinowanego). [9]

Leczenie Emicizumabem jest zapewnione w ww. programie ale tylko dla chorych na hemofilię A z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.[9]

## PODSUMOWANIE:

Obecnym standardem opieki nad hemofilią A w krajach rozwiniętych jest profilaktyczna infuzja egzogennej FVIII 2-3 razy w tygodniu lub epizodycznie. Celem profilaktyki FVIII jest zwiększenie minimalnej aktywności FVIII do co najmniej umiarkowanego poziomu, a tym samym ograniczenie występowania epizodów krwawienia i późniejszych uszkodzeń stawów. Wytyczne zalecają prowadzenie profilaktyki mającej na celu zapobieganie krwawieniom, a także powikłaniom związanych z krwawieniami, ale nie rozstrzygają w sposób jednoznaczny kwestii przewagi produktów rekombinowanych nad osoczopochodnymi. Polskie wytyczne sugerują stosowanie koncentratów rekombinowanych. W czasie, gdy zostały przygotowane analizowane dokumenty badania kliniczne nad terapią genową hemofilii A nie zostały zakończone. Emicizumab stanowi alternatywę w stosunku do zastępczych produktów FVIII, ale nadal jest to leczenie przewlekłe które wymaga powtarzania podawania co 1-4 tygodnie.

Obecnie w Polsce w ramach listy refundacyjnej leczenie chorych na Hemofilię A (niepowikłanej inhibitorem) oparte jest na koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (osoczopochodnego lub rekombinowanego). Lek emicizumab, który wymieniany jest jako opcja leczenia w EPAR oraz w wytycznych praktyki klinicznej i jest refundowany w Polsce ale tylko dla chorych na Hemofilię A z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwskazania do tego typu leczenia

### 3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroba ta występuje głównie u mężczyzn; kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Hemofilia klasyfikowana jest jako ciężka gdy aktywność czynnika VIII < 1% normy.

Hemofilia dotyka ponad 1,2 miliona osób (głównie mężczyzn) na całym świecie, najczęściej występującym typem jest Hemofilia A. Występuje w przybliżeniu od 1 na 4 000 do 1 na 5 000 urodzeń żywych chłopców. Około połowa do dwóch trzecich chorych na hemofilię A ma jej ciężką postać. Ciężka hemofilia występuje prawie wyłącznie u mężczyzn. Najczęściej hemofilia jest dziedziczna, jednak występuje również jako choroba sporadyczna przypuszczalnie spowodowana nową mutacją.

Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000.[3]. Według danych WFH liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią typu A w Polsce w 2021 r. wynosiła 2 750. [4]

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. r.ż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych), które prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia oraz wtórnych zaników mięśniowych. Inne objawy to krwawienia do mięśni, krwimocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, krwawienia wewnątrzczaszkowe (występuje u około 5% chorych i jest obarczone dużą śmiertelnością).

Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, dotyczącego zwłaszcza rodziny matki chorego oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających.

Rokowania związane z występowaniem hemofilii A są korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Przed wprowadzeniem do leczenia koncentratów czynników krzepnięcia znaczna część chorych na ciężką hemofilię umierała z powodu krwawień przed osiągnięciem wieku dojrzałego. Obecnie średnia długość życia chorych na hemofilię zbliża się do średniej wartości dla ogólnej populacji.

W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania chorobowość związana z ww. kategorią wynosiła **4 834,4/100 tys.** u obu płci.

Jednakże powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania.

Obecnym standardem opieki dla hemofilii typu A w krajach rozwiniętych jest profilaktyczna infuzja egzogennej czynnika VIII oraz stosowanie emicizumabu (humanizowanego, biswoistego przeciwciała monoklonalnego).

Obecnie w Polsce w ramach listy refundacyjnej leczenie chorych na Hemofilię A (niepowikłanej inhibitorem) oparte jest na koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (osoczopochodnego lub rekombinowanego). Lek emicizumab, który wymieniany jest jako opcja leczenia w EPAR oraz w wytycznych praktyki klinicznej i jest refundowany w Polsce ale tylko dla chorych na Hemofilię A z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwskazania do tego typu leczenia.

## 4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1. Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ROCTAVIAN jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5).

Populacja docelowa została oszacowana na podstawie informacji o częstości występowania hemofilii A w Polsce wynoszącej w przybliżeniu 7/100 000 osób [3] oraz liczby ludności wg danych GUS na dzień 31.12.2021 r [10]. Ciężka postać występuje u ok 50%-66% chorych na hemofilię typu A. Osoby, u których nie występuje ryzyko wystąpienia inhibitorów stanowi 70-80% chorych na ciężką hemofilię typu A. Z uwagi na brak danych dot. ilości osób z przeciwciałami przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5) pominięto zawężenie populacji docelowej do tej grupy.

Z uwagi na fakt, że ciężka postać hemofilii występuje najczęściej u mężczyzn oszacowanie populacji bazuje na zachorowalności w odniesieniu do ilości urodzeń żywych chłopców oraz ilości żywych urodzeń chłopców w Polsce w roku 2021 wg. GUS.

Do szacunków dla Polski przyjęto liczbę osób w wieku 18 lat i więcej według danych na dzień 31.12.2021 r. oraz roczną liczbę urodzeń żywych płci męskiej w 2021 r. wg danych GUS.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowanie populacji osób z ciężką postacią hemofilii A w Polsce przedstawiono w tabelki poniżej:

**Tabela 6. Populacja osób z ciężką postacią hemofilii A**

	2021			
Liczba ludności	29 802 763			
Liczba osób z hemofilią typu A	2 086			
Liczba osób z ciężką postacią hemofilii typu A – wariant min. / max (50-66%)	1 043		1 377	
Liczba osób z ciężką postacią hemofilii typu A, u których nie występuje skumulowane ryzyko wystąpienia inhibitora typu VIII – wariant min. / max (70-80 %)	730	834	964	1102

Źródło: Opracowanie własne Agencji

Szacowanie nowych przypadków zachorowań na ciężką postacią hemofilii typu A przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 7. Liczba nowych przypadków osób z ciężką postacią hemofilii A**

	2021	
Liczba żywych urodzeń płci męskiej	170 136	
Liczba osób z hemofilią typu A	34	
Liczba osób z ciężką postacią hemofilii typu A wariant min. / max	17	22

Źródło: Opracowanie własne Agencji

Prognozowana liczba osób z ciężką postacią hemofilii A w Polsce w kolejnych latach przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 8. Prognozowana liczba osób z ciężką postacią hemofilii A w kolejnych latach**

Wariant	2022	2023	2024	2025
Minimalny	747	764	781	798
Maksymalny	1124	1146	1168	1190

Źródło: Opracowanie własne Agencji

## **4.2. Podsumowanie szacowania populacji**

Szacowana docelowa populacja w skali roku w wariancie minimalnym wynosi 730 osób, oraz w wariancie maksymalnym wynosi 1102 osób. Populacja nie została zawężona do osób z przeciwciałami przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5) - brak danych.

W pierwszym roku populacja docelowa została oszacowana w wariancie minimalnym na 781 osób, oraz w wariancie maksymalnym na 1168 osób natomiast w drugim roku wartości zostały oszacowane odpowiednio na 798 osób, oraz na 1190 osób.

### **Ograniczenia**

Prezentowane wyniki przedstawiają wartości dla potencjalnej populacji docelowej w ramach szacunków na podstawie dostępnej literatury, danych epidemiologicznych. Z uwagi na brak danych dot. ilości osób z przeciwciałami przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5) pominięto zawężenie populacji docelowej do tej grupy. Oszacowanie populacji osób chorych na ciężką hemofilię typu A obarczone jest błędem z uwagi na brak szczegółowych informacji w zakresie ilości osób z danym stopniem nasilenia hemofilii. Mając na uwadze powyższe ograniczenia do szacunków należy podchodzić z dużą ostrożnością, ponieważ szacowanie populacji jest obarczone dużym ryzykiem.

## 5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Roctavian (waloktokogen roksaparwoweku) we wskazaniu: leczenie ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 09.01.2023 roku. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy.

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z ciężką postacią hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Roctavian (waloktokogen roksaparwoweku)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 2 jednoramienne, otwarte badania (Pasi 2021, Ozelo 2022) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo technologii lekowych Roctavian u dorosłych pacjentów z postacią hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Dodatkowo badanie Ozelo 2022 ocenia tolerancję substancji czynnej waloktokogen roksaparwoweku oraz jakości życia pacjentów (QOL). Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10.** Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>Ozelo 2022</b> (NCT03370913)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceutical</p>	<p>Jednoramienne, otwarte badanie wieloośrodkowe: 48 ośrodków w 13 krajach (Australia, Belgia, Brazylia, Francja, Niemcy, Hiszpania, Tajwan, Izrael, Włochy, Wielka Brytania, Korea Południowa, Republika Południowej Afryki, USA)</p> <p>fazy 3</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa waloktokogenu roksaparweku u mężczyzn z ciężką hemofilią A, zdefiniowaną jako poziom czynnik VIII wynoszący 1 IU/dl lub niższy</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> <u>Skuteczność</u> – 2 lata <u>Bezpieczeństwo</u> – 5 lat</p> <p><b>Czas trwania badania:</b> 49-52 tygodni 19 grudnia 2017 r. do 15 listopada 2019 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat z hemofilią A i resztkowym poziomem FVIII <math>\leq 1</math> IU/dL;</li> <li>• uczestnictwo w profilaktycznej terapii zastępczej FVIII przez min. 12 m-cy przed przystąpieniem do badania;</li> <li>• przyjmowanie koncentratów FVIII lub krioprecypitatu przez min. 150 dni;</li> <li>• brak inh bitora FVIII i wynik testu Bethesda lub Bethesda z modyfikacją Nijmegen <math>&lt; 0,6</math> jedn. Bethesda (BU) 2 razy z rzędu w odstępie 1 tyg. w ciągu ostatnich 12 m-cy.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykrywalne przeciwciała przeciwko AAV5;</li> <li>• zakażenie lub jakiegokolwiek zaburzenie immunosupresyjne (w tym HIV);</li> <li>• znaczące zaburzenia czynności wątroby;</li> <li>• zwłóknienie lub marskość wątroby;</li> <li>• zaburzenia krzepnięcia krwi niezwiązane z hemofilią A;</li> <li>• liczba płytek krwi <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>;</li> <li>• kreatynina <math>\geq 1,5</math> mg/dl;</li> <li>• przewlekłe lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B.</li> <li>• aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C.</li> <li>• aktywny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry;</li> <li>• przebyty nowotwór wątroby;</li> <li>• przebyte tętnicze lub żyłne incydenty zakrzepowo-zatorowe;</li> <li>• trombofilia.</li> </ul> <p><b>N=134</b></p>	<p><u>Interwencja:</u> Pojedynczy wlew valoctocogene roxaparvovec w dawce <math>6 \times 10^{13}</math> vg/kg mc</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana aktywności czynnika VIII w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej za pomocą testu substratu chromogenego) 104 tyg. Po infuzji</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej rocznego współczynnika wykorzystania (j.m./kg/rok) koncentratu czynnika VIII</li> <li>• Częstość infuzji (infuzje/rok)</li> <li>• Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej liczby krwawień rocznie</li> <li>• Ocena bezpieczeństwa</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>Pasi 2021</b> (NCT02576795)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceutical</p>	<p>Jednoramienne, otwarte, Wieloośrodkowe: 5 ośrodków w Wielkiej Brytanii badanie zwiększania dawki fazy 1/2</p> <p><b>Cel:</b> określenie bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności i jakości życia (QOL) u pacjentów leczonych waloktokogenem roksaparwoweku</p> <p><b>Okres obserwacji</b> <u>Kohorta 1</u> - 5 lat <u>Kohorta 2</u> – 4 lata</p> <p>czerwiec 2015 r. - marzec 2021 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat z ciężką hemofilią A (FVIII <math>\leq 1</math> IU/dL).</li> <li>• przyjmowanie koncentratów FVIII lub krioprecypitatu przez min. 150 dni;</li> <li>• min. 12 epizodów krwawienia u osób na terapii zastępczej FVIII na żądanie, w ciągu ost. 12 m-cy. Nie dotyczy pacjentów stosujących profilaktykę;</li> <li>• brak inhibitora FVIII i wynik testu Bethesda lub Bethesda z modyfikacją Nijmegen <math>&lt; 0,6</math> jedn. Bethesda (BU) 2 razy z rzędu w odstępie 1 tyg. w ciągu ostatnich 12 m-cy;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odporność na AAV5;</li> <li>• zaburzenia immunosupresyjne lub aktywne przewlekłe zakażenia;</li> <li>• zaburzenia czynności wątroby;</li> <li>• zaburzenia krzepnięcia krwi niezwiązane z hemofilią A;</li> <li>• leczenie badanym produktem w ciągu 30 dni przed kwalifikacją lub ekspozycja na terapię genową;</li> <li>• choroba lub stan uniemożliwiający pacjentowi pełne spełnienie wymogów badania.</li> </ul> <p><b>N=13</b></p>	<p><u>Interwencja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kohorta 1</b> – pojedyncza infuzja waloktokogenem roksaparwoweku <math>6 \times 10^{13}</math> vg/kg, n=7</li> <li>• <b>kohorta 2</b> – pojedyncza infuzja waloktokogenem roksaparwoweku <math>4 \times 10^{13}</math> vg/kg, n=6</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba uczestników z działaniami niepożądanymi</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba epizodów krwawienia</li> <li>• częstość infuzji (infuzje/rok)</li> <li>• Zmiana aktywności czynnika VIII w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej za pomocą testu substratu chromogenego)</li> <li>• Poprawa jakości życia mierzona kwestionariuszem Haemo-QOL-A</li> </ul>



### 5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
TAK	Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients (270-201) (NCT02576795)	1 i 2	Aktywne, brak rekrutacji	Biological: valoctocogone roxaparvoec	08.2015	18.07.2022	03.2024	15	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576795">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576795</a>	-
Nie	Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogone Roxaparvoec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg (BMN270-302) (NCT03392974)	3	Aktywne, brak rekrutacji	Biological: valoctocogone roxaparvoec	14.03.2018		03.2023	1	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03392974">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03392974</a>	08.10.2021
TAK	Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogone Roxaparvoec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg (BMN270-302) (NCT03370913)	3	Aktywne, brak rekrutacji	Biological: valoctocogone roxaparvoec	19.12.2017	18.07.2022	11.2024	134	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913</a>	-

	ne Roxaparvovec in Hemophilia A Patients (BMN 270-301) (BMN 270-301) (NCT03370913)									
Nie	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec, With Prophylactic Steroids in Hemophilia A (GENEr8-3) (NCT04323098)	3	Aktywne, brak rekrutacji	Biological: valoctocogene roxaparvovec	10.11.2020	-	01.2027	22	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323098</a>	-
Nie	Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A With Active or Prior Inhibitors (NCT04684940)	1 i 2	Rekrutacja	Biological: valoctocogene roxaparvovec	10.12.2020	-	02.2029	20	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684940">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684940</a>	-
Nie	Gene Therapy	1 i 2	Rekrutacja	Biological: valoctocogene	03.04.2018	-	11.2027	10	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2">https://clinicaltrials.gov/ct2</a>	-

	Study in Severe Hemophilia A Patients With Antibodies Against AAV5 (270-203)  (NCT03520712)			ne roxaparvo c					/show/NCT03520712	
--	---	--	--	----------------------	--	--	--	--	-------------------	--

Na stronie Clinical Trials odnaleziono 6 badań dotyczących stosowania waloktokogen roksaparwoweку. W obecnej chwili aktywnych jest 4 badań (3 fazy III, 4 badania obserwacyjne) mające na celu obserwację pacjentów w trakcie długookresowego stosowania waloktokogen roksaparwoweку. Badania te dotyczą populacji objętej przedmiotowym wskazaniem (Badanie 270-301 oraz Badanie 270-201).

## 5.4. Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg NICE

Wiarygodność włączonych do analizy badań jednoramiennych oceniono z wykorzystaniem skali NICE. Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

**Tabela 12. Ocena jakości badania Ozelo 2022 wg NICE.**

Oceniana domena	Wynik oceny 7/8
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	NIE

**Tabela 13. Ocena jakości badania Pasi 2021 wg NICE.**

Oceniana domena	Wynik oceny 8/8
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Jakość badań Ozelo 2022 i Pasi 2021 oceniono z wykorzystaniem narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Badanie Ozelo 2022 uzyskało 7/8 pkt. Jeden punkt odjęto za brak analizy wyników w podgrupach. Badanie Pasi 2021 zostało ocenione na maksymalną ilość punktów (8 pkt).

### 5.4.2. Opis komparatora

W badaniach rejestracyjnych nie zastosowano komparatora.

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe w badaniu Ozelo 2022:

- Klinicznie istotne:

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej liczby krwawień rocznie,
- Ilość infuzji rocznie;
- AEs.
- Surogatowe:
  - Zmiana aktywności czynnika VIII w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej za pomocą testu substratu chromogenego) 49 do 52 tyg. po infuzji,
  - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej rocznego współczynnika wykorzystania (j.m./kg/rok) koncentratu czynnika VIII.

Punkty końcowe w badaniu Pasi 2021:

- Klinicznie istotne:
  - AEs,
  - liczba epizodów krwawienia.
  - Poprawa jakości życia pacjenta mierzona kwestionariuszem Haemo-QOL-A;

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

W badaniu NCT02576795 punkty końcowe zostały jasno zdefiniowane, jednak publikacja Pasi 2021, w której zaprezentowane zostały wyniki nie zawiera danych ani wniosków dotyczących określenia dawki waloktokogenu roksaparwoweku wymaganej do osiągnięcia ekspresji czynnika VIII na poziomie lub powyżej 5% normalnej aktywności (>5 j.m./dl) po 16 tygodniach od infuzji.

Wielkość populacji włączonej do badań Ozelo 2022 oraz Pasi 2021 wydaje się niewystarczająca do oceny bezpieczeństwa terapii.

Analiza wyników badania Ozelo 2022 dla klinicznie istotnego punktu końcowego (zmiana liczby krwawień oraz ilość infuzji rocznie w stosunku do wartości wyjściowej) przeprowadzona z uwzględnieniem danych 112 pacjentów, natomiast, do badania włączonych zostało 134 pacjentów.

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

##### **Ozelo 2022**

- Badanie jednoramienne;
- Wyniki dla istotnych klinicznie punktów końcowych dla 112 pacjentów (do badania włączono 134 osoby);

##### **Pasi 2021**

- Badanie jednoramienne;
- mała liczebność (n=13) próby utrudnia interpretację danych w zakresie QOL i bezpieczeństwa;
- 6/13 pacjentów otrzymało zmniejszoną dawkę  $4 \times 10^{13}$  vg produktu leczniczego (inną niż dawka wskazana w ChPL).

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badań Pasi 2021 oraz Ozelo 2022 jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

## 5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 2 pierwotne jednoramienne badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo technologii lekowej Roctavian u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A z wrodzonym niedoborem czynnika VIII. Ograniczeniem wynikającym z metodyki badań jest fakt, że oba badania

są jednoramienne. Dodatkowymi ograniczeniami w badaniu Pasi 2021 jest mała liczebność próby (N=13) oraz podanie w jednej z kohort (n=6) zmniejszonej dawki produktu leczniczego (inna dawka niż określona w ChPL).

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badań Pasi 2021 oraz Ozelo 2022 jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji. W badaniu Ozelo 2022 wyniki dla istotnych klinicznie punktów końcowych (zmiana liczby krwawień oraz ilość infuzji rocznie w stosunku do wartości wyjściowej) był podane dla 112 ze 134 pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Jakość badań została oceniona według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Badanie Ozelo 2022 uzyskało 7/8 punktów, ponieważ jeden punkt został odjęty za brak analizy wyników w podgrupach, natomiast badanie Pasi 2021 zostało ocenione na maksymalną ilość punktów (8 pkt).

## 6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne podsumowujące wyniki z badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

### 6.1. Ocena skuteczności klinicznej

#### Zmiana liczby krwawień rocznie w stosunku do wartości wyjściowej

W badaniu Ozelo 2022 średnia i mediana częstości liczby krwawień na początku badania wynosiły odpowiednio 4,8 i 2,8 krwawienia na rok i zmniejszyły się odpowiednio do 0,8 i 0 krwawień po 4 tygodniu leczenia. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła  $-4,1$  krwawienia na rok (95% CI, od  $-5,3$  do  $-2,8$ ). Skutkowało to zmniejszeniem krwawień o 83,8% i przewagą w stosunku do profilaktyki czynnikiem VIII. Wynik był istotny statystycznie.

W badaniu Pasi 2021 uczestnicy kohorty  $6 \times 10^{13}$  vg/kg otrzymujący leczenie profilaktyczne na początku badania ( $n = 6$ ) mieli średnią (SD) rocznego wskaźnika krwawień (ABR ang. Annualised Bleeding Rate) wynoszącą 0,7 (1,6) leczonych krwawień/rok w ciągu 5 roku, co dało skumulowaną średnią (SD) ABR wynoszącą 0,8 (2,0) leczonych krwawień/rok począwszy od 5 tygodnia. Oznacza to 95% redukcję liczby krwawień w stosunku do wartości początkowej. W kohorcie otrzymującej dawkę  $4 \times 10^{13}$  vg/kg średnia (SD) ABR wynosiła 1,7 (2,3) leczonych krwawień/rok w 4 roku, co dało łączną średnią (SD) ABR wynoszącą 1,0 (1,9) leczonych krwawień/rok od tygodnia 5. Nastąpiła redukcja liczby krwawień o 92% w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 14. Zmiana liczby krwawień rocznie w stosunku do wartości wyjściowej.

Badanie	Okres obserwacji (lata)	Populacja	Wartość bazowa - Mean $\pm$ SD	Wartość bazowa - mediana [IQR]	Mean $\pm$ SD	Mediana [IQR]	Zmiana względem wartości wyjściowej Mean $\pm$ SD (95% CI)	Zmiana względem wartości wyjściowej Mean (%)
Ozelo 2021	1	n=112	4,8 $\pm$ 6,5	-	0,8 $\pm$ 2,4	0 [0,0]	-4,1 $\pm$ 6,6 (-5,3; -2,9) p<0,001	-83,33*
EPAR 2022	2	n=112	4,83 $\pm$ 6,47	2,8 [0,0; 33,1]	0,75 $\pm$ 2,44	0 [0,0; 17,3]	-4,08 $\pm$ 6,57 (-33,1; 12,4) P<0,0001	-84,47*
Pasi 2021	1	n=6 <sup>#</sup>	16,39 $\pm$ 15,7	16,5 [0,0; 40,0]	1,3 $\pm$ 3,1	0 [0,0; 7,6]	-15,09	-92,07*
	2	n=6 <sup>#</sup>	16,39 $\pm$ 15,7	16,5 [0,0; 40,0]	0,2 $\pm$ 0,4	0 [0,0; 1,0]	-16,19	-98,78*
	3	n=6 <sup>#</sup>	16,39 $\pm$ 15,7	16,5 [0,0; 40,0]	0,7 $\pm$ 1,6	0 [0,0; 4,0]	-15,69	-95,73*
	4	n=6 <sup>#</sup>	16,39 $\pm$ 15,7	16,5 [0,0; 40,0]	1,3 $\pm$ 3,2	0 [0,0; 7,9]	-15,09	-92,07*
	5	n=6 <sup>#</sup>	16,39 $\pm$ 15,7	16,5 [0,0; 40,0]	0,7 $\pm$ 1,6	0 [0,0; 4,0]	-15,69	-95,73*
	Skumulowane	n=6 <sup>#</sup>	16,39 $\pm$ 15,7	16,5 [0,0; 40,0]	0,8 $\pm$ 2,0	0 [0,0; 5,0]	-15,59	-95,12*
	1	n=6 <sup>^</sup>	12,2 $\pm$ 15,4	8,0 [0,0; 41,0]	0,9 $\pm$ 2,2	0 [0,0; 5,4]	-11,3	-92,62*
	2	n=6 <sup>^</sup>	12,2 $\pm$ 15,4	8,0 [0,0; 41,0]	1,2 $\pm$ 2,4	0 [0,0; 6,0]	-11	-90,16*
	3	n=6 <sup>^</sup>	12,2 $\pm$ 15,4	8,0 [0,0; 41,0]	0,5 $\pm$ 0,8	0 [0,0; 2,0]	-11,7	-95,90*
	4	n=6 <sup>^</sup>	12,2 $\pm$ 15,4	8,0 [0,0; 41,0]	1,7 $\pm$ 2,3	1,0 [0,0; 6,0]	-10,5	-86,07*
	Skumulowane	n=6 <sup>^</sup>	12,2 $\pm$ 15,4	8,0 [0,0; 41,0]	1,0 $\pm$ 1,9	0,4 [0,0; 4,8]	-11,2	-91,80*

\* obliczenia własne Agencji,

# osoby otrzymujące dawkę  $6 \times 10^{13}$  vg/kg mc,

^ osoby otrzymujące dawkę  $4 \times 10^{13}$  vg/kg mc.

### Częstość infuzji (infuzje/rok)

W badaniu Ozelo 2022 średnia i mediana częstości infuzji czynnikiem VIII w ciągu roku wynosiła odpowiednio 135,9 i 128,6 na początku badania oraz 2,0 i 0 infuzji rocznie po 4 tygodniu. Redukcja częstości infuzji w ciągu roku wyniosła 98,6%.

W badaniu Pasi 2021 w przypadku uczestników kohorty  $6 \times 10^{13}$  vg/kg otrzymujących leczenie profilaktyczne na początku badania ( $n = 6$ ), średnia roczna częstość infuzji czynnikiem VIII wynosiła 5,5 infuzji/rok w 5 roku, co stanowi skumulowaną redukcję o 96% w stosunku do wartości początkowej (średnia 135,5 infuzji/rok). Dla uczestników kohorty  $4 \times 10^{13}$  vg/kg, roczna częstość infuzji czynnikiem VIII w 4 roku wynosiła 7,8 infuzji/rok, co stanowi skumulowaną redukcję o 95% w stosunku do wartości wyjściowych (średnia 142,8 infuzji/rok).

**Tabela 15. Częstość infuzji (infuzje/rok).**

Badanie	Okres obserwacji (lata)	Populacja	Wartość bazowa Mean±SD (infuzje/rok)	Mediana bazowa [IQR] (infuzje/rok)	Mean±SD (infuzje/rok)	Mediana [IQR]	Zmiana względem wartości wyjściowych Mean±SD (95% CI) (infuzje/rok)	Zmiana względem wartości wyjściowej Mean±SD (%)
Ozelo 2022	1	n=112	135,9±52	128,6 [39,5;363,8]	2,6±8,5	Me 0 [0,59,8]	-133,3±52 (-143;-123,5)	-98,09*
Pasi 2021	1	n=6 <sup>#</sup>	135,6±23,0	136,5 [104,9;158,5]	1,8±4,4	0,0 [0,0;10,9]	-	-98,67*
	2	n=6 <sup>#</sup>	135,6±23,0	136,5 [104,9;158,5]	8,8±21,8	0,0 [0,0;51,6]	-	-93,51*
	3	n=6 <sup>#</sup>	135,6±23,0	136,5 [104,9;158,5]	5,5±9,4	0,0 [0,0;22,8]	-	-95,94*
	4	n=6 <sup>#</sup>	135,6±23,0	136,5 [104,9;158,5]	4,6±10,4	0,5 [0,0;25,8]	-	-96,61*
	5	n=6 <sup>#</sup>	135,6±23,0	136,5 [104,9;158,5]	5,5±9,7	0,0 [0,0;23,8]	-	-95,94*
	Skumulowane	n=6 <sup>#</sup>	135,6±23,0	136,5 [104,9;158,5]	5,2±9,8	0,1 [0,0;24,5]	-	-96,17*
	1	n=6 <sup>^</sup>	142,8±48,8	155,8 [53,8; 184,3]	1,6±3,5	0,0 [0,0; 8,7]	-	-98,88*
	2	n=6 <sup>^</sup>	142,8±48,8	155,8 [53,8; 184,3]	6,8±15,6	0,5 [0,0;38,7]	-	-95,24*
	3	n=6 <sup>^</sup>	142,8±48,8	155,8 [53,8; 184,3]	8,5±18,3	1,5 [0,0;45,7]	-	-94,05*
	4	n=6 <sup>^</sup>	142,8±48,8	155,8 [53,8; 184,3]	7,8±10,8	3,0 [0,0;26,8]	-	-94,54*
Skumulowane	n=6 <sup>^</sup>	142,8±48,8	155,8 [53,8; 184,3]	7,8±11,1	1,4 [0,5;27,3]	-	-94,54*	

\* obliczenia własne Agencji,

# osoby otrzymujące dawkę  $6 \times 10^{13}$  vg/kg mc,

^ osoby otrzymujące dawkę  $4 \times 10^{13}$  vg/kg mc.

### Poprawa jakości życia pacjenta mierzona kwestionariuszem Haemo-QOL-A

Na początku badania uczestnicy kohorty  $6 \times 10^{13}$  vg/kg uzyskali całkowity wynik w skali Haemo-QOL-A wynoszący 71,9 (16,6), który wzrósł o średnią (SD) 10,3 (13,6) do 82,2 (18,1) na koniec 5 roku ( $n = 7$ ). Uczestnicy kohorty  $4 \times 10^{13}$  vg/kg mieli wyższą wyjściową średnią (SD) wyniku całkowitego w skali Haemo-QOL-A wynoszącą 80,8 (9,1), który został utrzymany w czasie. Pod koniec 4 roku średnia (SD) całkowitego wyniku w skali Haemo-QOL-A wynosiła 80,3 (10,4) dla kohorty  $4 \times 10^{13}$  vg/kg ( $n = 5$ ). Średnio 6/10 domen ocenianych w skali Haemo-QOL-A uległo poprawie w stosunku do wartości początkowych u uczestników kohorty  $6 \times 10^{13}$  vg/kg. W  $4 \times 10^{13}$ vg/kg, trzy domeny poprawiły się średnio w stosunku do wartości wyjściowej (postrzeganie samego siebie, [średnia zmiana od wartości wyjściowej, 1,82], obawy związane z leczeniem [5,33] i niepokój [8,8]),



podczas gdy inne nie uległy zmianie (konsekwencje krwawienia [0]) lub nieznacznie się zmniejszyły (uczucia [-2,0] i zdrowie fizyczne [-4,4]).

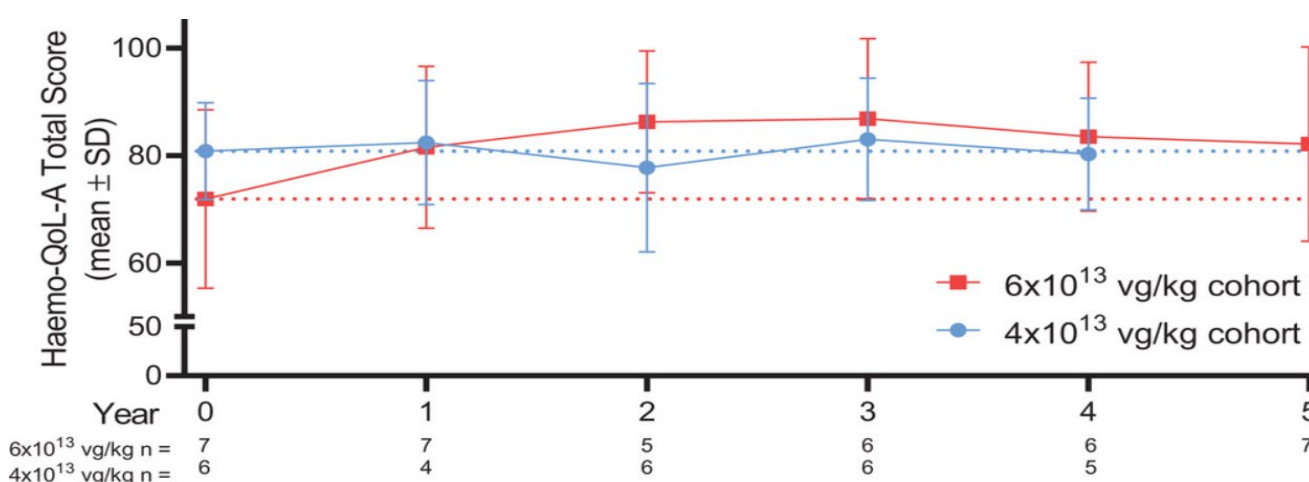
**Tabela 16. Poprawa jakości życia pacjenta mierzona kwestionariuszem Haemo-QoL-A**

Badanie	Okres obserwacji (lata)	Populacja	Średnia±SD – Wartość bazowa (wynik skali hemo-QoL-A)	Średnia±SD (wynik skali hemo-QoL-A)	Zmiana średniej względem wartości wyjściowych (%)
Pasi 2021	5 <sup>#</sup>	n=7	71,9±16,6	82,2±18,1	14,3*
	4 <sup>^</sup>	n=6	80,8±9,1	80,3±10,4	-0,62*

\* - obliczenia własne Agencji,

<sup>#</sup> - osoby otrzymujące dawkę 6x10<sup>13</sup> vg/kg mc,

<sup>^</sup> - osoby otrzymujące dawkę 4x10<sup>13</sup> vg/kg mc.



**Rysunek 3 – Poprawa jakości życia mierzona na podstawie wyników kwestionariusza Haemo-QoL-A.**

Źródło: Pasi 2021, Haemophilia. 2021 Nov;27(6):947-956. doi: 10.1111/hae.14391. Epub 2021 Aug 11.

**Zmiana aktywności czynnika VIII w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej za pomocą testu substratu chromogennego)**

W badaniu Ozelo 2022 średnia i mediana zmiany aktywności czynnika VIII mierzona za pomocą testu substratu chromogennego w tygodniach od 49 do 52 wynosiły odpowiednio 42,9 ± 45,5 j.m./dl i 23,9 j.m./dl (IQR od 11,9 do 62,3). Wyjściowy poziom aktywności czynnika VIII przypisano jako 1 IU na decylitr a średnie i mediany zmian w stosunku do wartości wyjściowych wyniosły odpowiednio 41,9 j.m./dl (95% przedział ufności [CI], 34,1 do 49,7; p<0,001) i 22,9 j.m./dl (IQR od 10,9 do 61,3).

W badaniu Pasi 2021 dla uczestników kohorty 6 × 10<sup>13</sup> (n = 7), średnia (odchylenie standardowe) i mediana poziomów aktywności czynnika VIII na koniec roku 5 wynosiły odpowiednio 11,6 (12,2) i 8,2 j.m./dl. Pod koniec 4 roku średnia (SD) i mediana poziomu aktywności czynnika VIII dla uczestników kohorty 4 × 10<sup>13</sup> (n = 6) wynosiły odpowiednio 5,6 (5,6) i 4,8 j.m./dl.

**Tabela 17. Zmiana aktywności czynnika VIII w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej za pomocą testu substratu chromogennego)**

Badanie	Okres obserwacji (lata)	Populacja	Wartość bazowa (IU/dl)	Średnia aktywności ±SD (IU/dl)	Mediana aktywności [IQR] (IU/dl)	Średnia zmian (95% CI) (IU/dl)	Mediana zmian [IQR] (IU/dl)	p value
Ozelo 2022	1	n=132	1	42,9±45,5	23,9 [11,9; 62,3]	41,9 (34,1; 49,7)	22,9 [10,9; 61,3]	p<0,001

Badanie	Okres obserwacji (lata)	Populacja	Wartość bazowa (IU/dl)	Średnia aktywności $\pm$ SD (IU/dl)	Mediana aktywności [IQR] (IU/dl)	Średnia zmian (95% CI) (IU/dl)	Mediana zmian [IQR] (IU/dl)	p value
Pasi 2021	1	n=7 <sup>#</sup>	-	64,3	60,3 [46,6; 88,4]	-	-	-
	2	n=7 <sup>#</sup>	-	36,4	26,2 [24,1; 51,7]	-	-	-
	3	n=7 <sup>#</sup>	-	32,7	19,9 [100,8; 45,9]	-	-	-
	4	n=6 <sup>#</sup>	-	24,2	16,4 [9,2; 29,5]	-	-	-
	5	n=7 <sup>#</sup>	-	11,6	8,2 [1,6; 18,6]	-	-	-
	1	n=6 <sup>^</sup>	-	20,9	22,9 [13,8; 27,5]	-	-	-
	2	n=5 <sup>^</sup>	-	14,7	13,1 [10,0; 20,1]	-	-	-
	3	n=6 <sup>^</sup>	-	9,9	7,9 [3,4; 18,0]	-	-	-
4	n=6 <sup>^</sup>	-	5,6	4,8 [0,0; 10,5]	-	-	-	

<sup>#</sup> osoby otrzymujące dawkę  $6 \times 10^{13}$  vg/kg mc,

<sup>^</sup> osoby otrzymujące dawkę  $4 \times 10^{13}$  vg/kg mc.

### **Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej rocznego współczynnika wykorzystania (j.m./kg/rok) koncentratu czynnika VIII**

W badaniu Ozelo 2022 średnia i mediana wyjściowa rocznego współczynnika wykorzystania czynnika VIII wynosiły odpowiednio 3961,2 i 3754,4 j.m. na kilogram. Po 4. tygodniu średnie i mediana wynosiły odpowiednio 56,9 j.m. na kilogram rocznie i 0 j.m. na kilogram rocznie. Nastąpiło zmniejszenie o 98,6% w stosunku do wartości wyjściowej rocznego wykorzystania koncentratu czynnika VIII. Wynik był istotny statystycznie.

**Tabela 18. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej rocznego współczynnika wykorzystania (j.m./kg/rok) koncentratu czynnika VIII.**

Badanie	Wartość bazowa Mean $\pm$ SD (n) (j.m./kg/rok)	Wartość po 4 tyg. Mean $\pm$ SD (n) (j.m./kg/rok)	Mediana [IQR] (j.m./kg/rok)	Zmiana względem wartości wyjściowej po 4 tyg. Mean $\pm$ SD (n) (95% CI) (j.m./kg/rok)
Ozelo 2022	3 961 $\pm$ 1 751 (n=112)	70 $\pm$ 209 (n=112)	Mediana 0 [0,0]	-3 891 $\pm$ 1 761 (n=112) (4 221; -3 562) p < 0,001

## **6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania**

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

W badaniu Ozelo 2022 u wszystkich z 134 uczestników wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Większość zdarzeń miała stopień 1 lub 2. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (u 85,8% badanych), ból głowy (u 38,1%), nudności (u 37,3%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (u 35,1%). W sumie 22 uczestników (16,4%) zgłosiło poważne zdarzenia niepożądane, w tym 5 (3,7%) zdarzeń było uznane przez badaczy za związane z badanym lekiem. Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane ustąpiły, a żaden z uczestników nie zrezygnował z leczenia z ich powodu. U żadnego z uczestników nie rozwinął się również inhibitor czynnika VIII. W tygodniach od 49 do 52 poziomy aktywności czynnika VIII większe niż 150 IU/dl stwierdzono u 7 ze 134 uczestników (5,2%). Żaden uczestnik nie zgłosił choroby zakrzepowo-zatorowej.

W badaniu Pasi 2021 wszystkie zdarzenia niepożądane były bezobjawowe i przemijające, w stopniu od łagodnego do umiarkowanego. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był podwyższony poziom ALAT. W ciągu ostatnich 2 lat obserwacji nie wystąpiły żadne nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa. U żadnego z uczestników nie wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, nie rozwinął się inhibitor czynnika VIII.

Żaden z uczestników nie przerwał również udziału w badaniu. W tabeli poniżej podsumowano występowanie zdarzeń niepożądanych w poszczególnych latach.

**Tabela 19. Zdarzenia niepożądane.**

Zdarzenia	Ozeło 2022	Pasi 2021								
	n=134	dawka 6 × 10 <sup>13</sup> vg/kg (n = 7)				dawka 4 × 10 <sup>13</sup> vg/kg (n = 6)				
Okres obserwacji (lata)										
	1	1	2	3	4	5	1	2	3	4
	n (%)									
Dowolne zdarzenie niepożądane	134 (100)	7 (100.0)	6 (85.7)	7 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)
Dowolne poważne zdarzenie niepożądane	-	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	123 (91.8)	6 (85.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	0	6 (100.0)	0	0	0
Stopnia 1	133 (99.3)	4 (57.1)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	0	4 (66.7)	0	0	0
Stopnia 2	113 (84.3)	2 (28.6)	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
Stopnia 3	35 (26.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stopnia 4	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	-	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
Dowolne zdarzenie niepożądane ≥3 stopnia	-	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Zgon	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu</b>										
Zwiększenie aktywności ALAT	115 (85.8)	6 (85.7)	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0
Zaburzenia czynności wątroby	-	6 (85.7)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0
Potencjalny przypadek z zakresu prawa Hy'a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Reakcje na infuzję	50 (37.3)	3 (42.9)	0	0	0	0	4 (66.7)	0	0	0
Nadwrażliwość ogólnoustrojowa	7 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wstrząs anafilaktyczny lub anafilaktoidalny	3 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Zdarzenia niepożądane występujące u ≥20% uczestników</b>										
Ból głowy	51 (38.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nudności	50 (37.3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zwiększenie aktywności aminotransferazy	47 (35.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ból stawów	39 (29.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zmęczenie	37 (27.6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wysypka, świąd	36 (26.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bezsenna	28 (20.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Zdarzenia	Ozeło 2022	Pasi 2021								
	n=134	dawka 6 × 10 <sup>13</sup> vg/kg (n = 7)				dawka 4 × 10 <sup>13</sup> vg/kg (n = 6)				
Okres obserwacji (lata)										
Zakażenie górnych dróg oddechowych	27 (20.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Każde poważne zdarzenie niepożądane	22 (16.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 2 uczestników</b>										
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Biegunka	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zapalenie żołądka i jelit	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Krwotok z odbytu	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥ 20% uczestników</b>										
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	108 (80.6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	39 (29.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nudności	31 (23.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Każde poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem</b>	5 (3.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nadwrażliwość	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reakcja anafilaktyczna lub anafilaktoidalna	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wysypka grudkowo-plamista	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Omdlenia	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Każde zdarzenie niepożądane związane z glikokortykoidami	81 (60.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Każde zdarzenie niepożądane związane z niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi	14 (10.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu</b>										
Rozwój inh bitorów czynnika VIII	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

### Możliwe działania niepożądane (na podstawie ChPL)

Działania niepożądane, które mogą wystąpić w przypadku stosowaniu leku Roctavian (waloktokogen roksaparoweku):

**Bardzo często** (≥ 1/10): zaburzenia krwi i układu chłonnego (poziomy aktywności czynnika VIII powyżej GGN), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (podwyższony poziom ALT, AST, GGT, bilirubiny i obniżony poziom LDH), podwyższony poziom CPK, ból głowy, zmęczenie.

**Często** (≥ 1/100 do <1/10): zaburzenia układu immunologicznego (reakcja nadwrażliwości w ciągu 48 h po infuzji), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, świąd), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (reakcja na infuzję), wzrost ciśnienia krwi, zawroty głowy, ból mięśni, objawy grypopodobne, niestrawność.

**Niezbyt często** (≥ 1/1 000 do < 1/100): stan przedomdleniowy oraz duszność uznawane za działanie niepożądane jedynie w trakcie pierwszych 48 godzin po infuzji.

### Komunikaty bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych technologii lekowej Roctavian (waloktokogen roksaparoweku), w dniu 03.02.2023 r. dokonano

przeglądu dostępnych baz danych URPL, EMA, FDA. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

#### **WNIOSKI:**

W opisanych badaniach po zastosowaniu waloktokogen roksaparwoweku większość pacjentów zgłosiła działania niepożądane, u wszystkich uczestników wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Większość zdarzeń miała stopień 1 lub 2.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badaniu był wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, ból głowy, nudności. W dłuższym czasie obserwacji nie wystąpiły żadne nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa.

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22 uczestników, w tym 5 zdarzeń było uznane za związane z badanym lekiem. Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane ustąpiły a żaden z uczestników z ich powodu nie zrezygnował z leczenia z powodu. Żaden uczestnik nie zgłosił choroby zakrzepowo-zatorowej.

### **6.3. Podsumowanie siły interwencji**

#### **Skuteczność:**

##### Zmiana liczby krwawień rocznie w stosunku do wartości wyjściowej

W badaniu Ozelo 2022 średnia liczby krwawień na rok wynosiła odpowiednio 4,8. Po 4 tygodniu leczenia średnia zmniejszyła się do 0,8, co skutkowało zmniejszeniem liczby krwawień o 83,8% i przewagą w stosunku do profilaktyki czynnikiem VIII. W badaniu Pasi 2021 wartość bazowa skumulowanej średniej częstości krwawień po 5 latach wynosiła 0,8 krwawień/rok (w kohorcie otrzymującej  $6 \times 10^{13}$  vg/kg). Oznacza to 95% redukcję liczby krwawień w stosunku do wartości początkowej. W kohorcie otrzymującej dawkę  $4 \times 10^{13}$  vg/kg nastąpiła redukcja skumulowanej częstości krwawień po 4 latach o 92% w stosunku do wartości wyjściowej.

##### Ilość infuzji rocznie

W badaniu Ozelo 2022 zaobserwowano redukcję średniej częstości infuzji czynnikiem VIII w ciągu roku o 98,6%. Po terapii genowej w ramach badania Pasi 2021 w kohorcie otrzymującej dawkę  $6 \times 10^{13}$  vg/kg nastąpiła redukcja skumulowanej średniej po 5 latach o 96% w stosunku do wartości początkowej, natomiast w kohorcie  $4 \times 10^{13}$  vg/kg redukcja skumulowanej średniej po 4 latach w odniesieniu do wartości bazowej wyniosła 95%.

##### Poprawa jakości życia pacjenta mierzona kwestionariuszem Haemo-QOL-A

Uczestnicy badania Pasi 2021 w kohorcie dawki  $6 \times 10^{13}$  vg/kg uzyskali poprawę jakości życia po 5 latach o 14,3%, natomiast dla kohorty  $4 \times 10^{13}$  vg/kg po 4 latach jakości życia pogorszyła się o 0,62 %.

##### Zmiana aktywności czynnika VIII w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej za pomocą testu substratu chromogennego).

W badaniu Ozelo 2022 średnia zmiany aktywności czynnika VIII mierzona za pomocą testu substratu chromogennego w tygodniach od 49 do 52 wyniosła 41,9 (IU/dl), gdzie jako wartość bazową przyjęto 1 (IU/dl).

W badaniu Pasi 2021 dla uczestników kohorty  $6 \times 10^{13}$  vg/kg, średnia poziomu aktywności czynnika VIII na koniec roku 5 wynosiła odpowiednio 11,6 j.m./dl. Po 4 latach średnia poziomu aktywności czynnika VIII dla uczestników kohorty  $4 \times 10^{13}$  vg/kg wynosiła 5,6 j.m./dl.

##### Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej rocznego współczynnika wykorzystania (j.m./kg/rok) koncentratu czynnika VIII

W badaniu Ozelo 2022, po 4. tygodniu nastąpiło zmniejszenie o 98,6% w stosunku do wartości wyjściowej rocznego wykorzystania koncentratu czynnika VIII. Wynik był istotny statystycznie.

## 7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1. Dane wejściowe do modelu

#### 7.1.1. Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

- Oszacowano koszty terapii Rocktavian, oraz koszty aktualnie stosowanych terapii w rozpoznanym wskazaniu (koncentraty czynnika VII) zgodnie z wynikami badań klinicznych dla terapii Roctavian wdrożenie terapii genowej wiąże się z 98,6 % redukcją wykorzystania koncentratu w I i II roku obserwacji (Ozelo 2022);
- Lek jest podawany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL. Zalecaną dawką produktu leczniczego Roctavian jest  $6 \times 10^{13}$  genomów wektora na kilogram (vg/kg) masy ciała podawanych w postaci pojedynczej infuzji dożylniej;
- Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono koszt jednorazowego podania leku. Nie uwzględniono natomiast innych kosztów dodatkowych;
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 20.01.2023, dane o cenie leku nie były dostępne;
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 09.01.2023 r wynoszącego 4,697 PLN za 1 EUR (Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09). Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii;
- Przyjęto założenie, że jednostką rozliczeniową jest 1 ml substancji czynnej;
- Koszt terapii został oszacowany dla pacjenta o masie ciała wynoszącej 70 kg;
- Koszt terapii koncentratem czynnika VIII oszacowano przy założeniu średniej dawki 30 j.m. na kilogram masy ciała (koszt minimalny przy założeniu średniej dawki 20 j.m. na kilogram masy ciała, koszt maksymalny przy założeniu średniej dawki 40 j.m. na kilogram masy ciała);
- Koszt terapii koncentratem czynnika VIII oszacowano przy założeniu podawania w odstępach od 2 do 3 dni.

#### 7.2.2. Wyniki

Ceny oraz dawki na opakowanie refundowanych koncentratów czynnika VIII przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Zestawienie cen, oraz dawek na opakowanie refundowanych koncentratów czynnika VIII w Polsce**

Nazwa	Postać	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu
Advate	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	2000 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5 335,20
Octanate 250 IU	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	250 j.m.	1 fiol. (250 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	461,70

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.

Wyliczenie kosztów terapii koncentratami czynnika VIII w dwuletnim horyzoncie czasowym przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21 . Zestawienie kosztów terapii koncentratem czynnika VIII na jednego pacjenta.**

Nazwa preparatu	Dawka na podanie średnia (min;max) j.m.	Koszt terapii na cykl średnia (min;max) zł	Roczny koszt terapii średnia (min;max) zł
Advate	2100 (1400; 2800)	3 735 (5 602; 7 469)	817 886 (454 381; 1 363 144)
Octanate 250 IU	2100 (1400; 2800)	2 586 (3 878; 5 171)	566 229 (314 572; 943 715)

Wyliczenia własne Agencji.

Wyliczenie ceny 1 ml substancji czynnej przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 22. Dane wejściowe użyte do wyliczenia kosztów terapii Roctavian**

Opis	Wartość
Roczny koszt leku	2 249 623 €
Roczny koszt leku PLN	10 566 481 zł
Koszt za 1 ml	41 339,91 zł

Wyliczenia na podstawie danych: [https://www.iqwig.de/download/g22-31\\_valoctocogen-roxaparvec\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g22-31_valoctocogen-roxaparvec_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf)

[https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_Hemophilia-A\\_Final-Report\\_112020.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia-A_Final-Report_112020.pdf)

Wyliczenie kosztów terapii w dwuletnim horyzoncie czasowym przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 23 Zestawienie kosztów terapii na jednego pacjenta.**

Opis	Wartość
Masa ciała [kg]	70
DAWKA NA PODANIE [vg]	420
Objętość dawki dla pacjenta [ml]	210
Liczba fiolek	27
Koszt 1 ml substancji	41 339,91 zł
Koszt całkowity [zł]	8 681 381,34 zł

Wyliczenia własne agencji

## PODSUMOWANIE

Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że koszt płatnika w przeciągu dwóch lat wyniesie 8 681 381,34 zł. Z uwagi na jednorazowe podanie leku koszty terapii dla jednego pacjenta ponoszone są jedynie w pierwszym roku terapii.

W dwuletnim horyzoncie czasowym inkrementalne wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii genowej Roctavian (brak kosztów terapii profilaktycznej koncentratami czynnika VIII – Advate lub Octanate 250 IU) wynoszą od 7 045 609 zł do 7 548 923 zł. Terapia ma redukować koszty płatnika w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Dostępne dane wskazują na wysoką niepewność dla wyników skuteczności leku w dłuższym horyzoncie czasowym.

### 7.3. Model farmakoekonomiczny

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Roctavian (waloktokogen roksaparwoweku) w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 10.02.2023 roku.

Do przeglądu systematycznego włączono 3 analizy. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych.

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy								
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2020[11]	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Populacja:</b> osoby z hemofilią A bez inh bitorów czynnika VIII (w przypadku waloktokogenu roksaparwowekek ograniczona do osób dorosłych)</li> <li><b>Komparator:</b> profilaktyka czynnikiem VIII</li> <li><b>Stopa dyskontowa:</b> 3%</li> <li><b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni</li> <li><b>Perspektywa analizy:</b> płatnika</li> <li><b>Typ analizy:</b> analiza efektywności kosztowej</li> <li><b>Źródła danych:</b> 2 publikacje, 2 prezentacje konferencyjne i 1 komunikat prasowy dotyczące dwóch nierandomizowanych badań terapii genowej waloktokogendem roksaparwowekek (jedno badanie fazy I / II i jedno fazy III)</li> </ul>	Roctavian (valoctocogene roxaparvovec) vs profilaktyka czynnikiem VIII	<p>Wartość QALY dla terapii waloktokogene roksaparwowekek wyniosła 19,091, a terapii czynnikiem VIII – 19,087. Różnica pomiędzy wartościami QALY wyniosła 0,004.</p> <p>Koszt inkrementalny stosowania valoctocogene roxaparvovec wyniósł – 4 988 000 USD, a ICER wskazał terapię genową jako dominującą w stosunku do terapii czynnikiem VIII.</p>								
ten Ham 2022[12] Holandia	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Populacja:</b> pacjenci z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa</li> <li><b>Komparator:</b> profilaktyczne leczenie koncentratem czynnika krzepnięcia krwi (FVIII) lub emicizumabem</li> <li><b>Stopa dyskontowa:</b> 4,0% (koszty) i 1,5% (QALY) rocznie</li> <li><b>Horyzont czasowy:</b> 10 lat</li> <li><b>Perspektywa analizy:</b> społeczna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>waloktokogen roksaparwowekek</b> (<math>6 \times 10^{13}</math> vg/kg mc. w jednym podaniu dożylnym)</li> <li>vs</li> <li><b>profilaktyczne leczenie koncentratem czynnika krzepnięcia krwi (czynnikiem VIII)</b> (30 j.m./kg 3 razy w tygodniu dożylnie)</li> <li>vs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Porównano waloktokogen roksaparwowekek z profilaktycznym leczeniem czynnikiem VIII i oddzielnie z emicizumabem. <b>Leczenie profilaktyczne i emicizumab nie były ze sobą porównywane.</b></li> <li><b>Model</b> zawierał 5 stanów zdrowia (brak krwawienia, nieleczone krwawienie, leczone krwawienie pozastawowe, leczone krwawienie ze stawu i śmierć oraz 3 podmodele, uwzględniające uszkodzenia stawów: brak uszkodzeń, 1 uszkodzenie oraz 2 lub więcej uszkodzeń. Przejścia między podmodelami były uzależnione od średniej liczby krwawień do stawów związanych ze wzrostem skali Petterssona.</li> <li>W ciągu 10 lat u pacjentów, którzy otrzymali waloktokogen roksaparwowekek wystąpiło 6,7 leczonych krwawień w porównaniu do 42,1 w grupie otrzymujących leczenie profilaktyczne i 11,5 w grupie leczonej emicizumabem.</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Leczenie</th> <th>QALY</th> <th>Koszty</th> <th>ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>valoctocogene roxaparvovec</td> <td>7 03</td> <td>2 839 210 EUR (13 599 816 PLN)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Leczenie	QALY	Koszty	ICER	valoctocogene roxaparvovec	7 03	2 839 210 EUR (13 599 816 PLN)	-
Leczenie	QALY	Koszty	ICER								
valoctocogene roxaparvovec	7 03	2 839 210 EUR (13 599 816 PLN)	-								



Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Typ analizy</u>: Analiza efektywności kosztowej (cost-effectiveness analyses (CEA))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>emicizumab</u> (3 mg/kg mc./tydz., a następnie dawkę podtrzymującą 3 mg/kg mc. co dwa tygodnie.)</li> </ul>	<table border="1"> <tr> <td>Profilaktyka (czynnik VIII)</td> <td>6 38</td> <td>3 284 690 EUR (15 733 665 PLN)</td> <td>Zdominowany</td> </tr> <tr> <td>Emicizumab</td> <td>6 90</td> <td>4 252 167 EUR (20 367 880 PLN)</td> <td>Zdominowany</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>waloktokogen roksaparowecy w porównaniu z profilaktyką i emicizumabem, wykazał niewielki wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość przy niższych kosztach, a zatem <b>był dominujący</b>.</li> </ul>	Profilaktyka (czynnik VIII)	6 38	3 284 690 EUR (15 733 665 PLN)	Zdominowany	Emicizumab	6 90	4 252 167 EUR (20 367 880 PLN)	Zdominowany								
Profilaktyka (czynnik VIII)	6 38	3 284 690 EUR (15 733 665 PLN)	Zdominowany																
Emicizumab	6 90	4 252 167 EUR (20 367 880 PLN)	Zdominowany																
<b>Cook K 2020 [13] USA</b>	<p><u>Populacja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni w wieku 30lat z ciężkim fenotypem hemofilii A, wcześniej otrzymujący profilaktyczną terapię FVIII i bez historii inhibitorów do białka FVIII</li> <li><u>Komparator</u>: profilaktyczne leczenie koncentratem czynnik a krzepnięcia krwi (FVIII) lub</li> <li><u>Horyzont czasowy</u>: dożywotni</li> <li>Koszty są wyrażone w rzeczywistych USD z 2019 r. w oparciu o perspektywę amerykańskiego systemu opieki zdrowotnej</li> </ul> <p><u>Wyniki</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>łączne koszty (poniesione w związku z leczeniem FVIII, leczeniem krwawień i innymi kosztami medycznymi),</li> <li>łączna liczba infuzji czynnik a VIII, całkowita liczba krwawień (do stawów i innych),</li> <li>zyskane lata życia skorygowane o jakość - (QALY).</li> </ul>	Roctavian (valoctogene roxaparovec) vs profilaktyka czynnikiem VIII	<p>Struktura modelu składa się z czterech podstawowych stanów zdrowia pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>„brak krwawienia”,</li> <li>„krwawienie do stawu”, - Stawy definiuje się jako barki, łokcie, nadgarstki, biodra, kolana i kostki.</li> <li>„krwawienie pozastawowe”</li> <li>„martwy”</li> </ul> <p>Wszyscy pacjenci rozpoczynają w stanie „brak krwawienia”. W każdym cyklu tygodniowym każda osoba ma prawdopodobieństwo pozostania w swoim obecnym stanie zdrowia lub przejścia do jednego z pozostałych trzech.</p> <p>W horyzoncie czasowym obejmującym całe życie, całkowite koszty na pacjenta, oraz zyskane QALY zostały przedstawione w poniższej tabeli</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>waloktokogen roksaparowec</th> <th>Profilaktyka</th> <th>Waloktokogen roksaparowec vs. profilaktyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zdyskontowany całkowity koszt, \$</td> <td>16 656 470</td> <td>23 466 845</td> <td>-6 810 374</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>18,068</td> <td>17,318</td> <td>1,022</td> </tr> <tr> <td>ICER \$</td> <td></td> <td></td> <td>-9080,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pacjenci leczeni valoctogenero roksaparowecy doświadczają średnio dziewięćmiesięcznego zysku w latach zdrowego życia w porównaniu z pacjentami leczonymi terapią profilaktyczną. W rezultacie model identyfikuje valoctogene roxaparovec jako "dominujący" wybór, będąc mniej kosztownym i bardziej skutecznym średnio niż ramię i obecnym standardem opieki.</p>	Parametr	waloktokogen roksaparowec	Profilaktyka	Waloktokogen roksaparowec vs. profilaktyka	Zdyskontowany całkowity koszt, \$	16 656 470	23 466 845	-6 810 374	QALY	18,068	17,318	1,022	ICER \$			-9080,5
Parametr	waloktokogen roksaparowec	Profilaktyka	Waloktokogen roksaparowec vs. profilaktyka																
Zdyskontowany całkowity koszt, \$	16 656 470	23 466 845	-6 810 374																
QALY	18,068	17,318	1,022																
ICER \$			-9080,5																

1 EUR = 4,79 PLN (średni kurs na dzień 13.02.2023 r.) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>

## WNIOSKI:

W opracowaniu Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2020 terapia waloktokogene roksaparowecy przynosi oszczędności w porównaniu do terapii profilaktycznej czynnikiem VIII. Wskazuje ona jednak, że wyniki wstępnej opłacalności zależą od kosztów terapii czynnikiem VIII, który obecnie jest bardzo wysoki. Dowody naukowe dla terapii waloktokogenero roksaparowecy wykazują pewne wątpliwości. Jest to m. in.:

- niewielka liczba osób otrzymująca leczenie w dawce docelowej  $6 \times 10^{13}$  vg/kg mc,
- ograniczony czas trwania obserwacji,
- brak pewności co do długoterminowego bezpieczeństwa interwencji,
- rozwój przeciwciał anty-AAV5 może uniemożliwić pacjentom podjęcie kolejnej terapii genowej, jeśli pojawi się bardziej skuteczna opcja.

Analiza ekonomiczna Ten Ham 2022 wskazuje, że interwencja nowej terapii genowej waloktokogenu roksaparowecy (Roctavian) w porównaniu z profilaktycznym leczeniem czynnikiem VIII, a także emicizumabem powoduje większe zyski QALY przy niższych kosztach, co skutkuje zdominowaniem ICER.

W analizie ekonomicznej Cook 2020 przewiduje się, że roksaparowecy waloktokogenu zastosowany do leczenia hemofilii A przyniesie oszczędności i poprawi jakość życia pacjenta w porównaniu z profilaktycznym podawaniem FVIII przez całe życie pacjenta. Prognozy te sugerują znaczne oszczędności w dożywotnim horyzoncie czasowym na pacjenta wynoszące około 6,8 mln USD, ponadto, nawet przy zastosowaniu terapii profilaktycznej, obciążenie kliniczne hemofilii A jest znaczne, które prowadzi do stanu zapalnego, zwyrodnienia stawów, ograniczenia

ruchomości i operacji wymiany stawu. Skutki kliniczne obniżają szacowaną średnią jakość życia pacjenta o około 26%, co odpowiada sześciu latom w pełnym zdrowiu. W/w terapia może zmniejszyć tę utratę o 13%.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Roctavian (waloktokogen roksaparoweku) w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Roctavian, waloktokogen roksaparoweku. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów dotyczących refundacji. Pierwszy z nich HAS 2022 dotyczy określenia wpływu ww. produktu leczniczego na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym, 1 dokument IQWiG ocenia wiarygodność kosztów terapii przedstawionych przez wnioskodawcę a 3 pozostałe dotyczą oceny zasadności refundacji i się traktuje opracowywania. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Roctavian.

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2022[14]</b> <b>(Haute Autorité de Santé)</b> <b>Francja</b> Decyzja nr 2022.0395/DC/SEM z dnia 17 listopada 2022 r.	Określenia <u>wpływu produktu Roctavian (valoctocogene roxaparovec) na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym</u>	<b>Istotny wpływ na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym –</b> skierowano do dalszej oceny.	Biorąc pod uwagę, że prognozowane wydatki na produkt Roctavian (valoctocogene roxaparovec) przekraczają 20 milionów euro na rok, HAS zdecydował, że produkt leczniczy może mieć istotny wpływ na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym. W konsekwencji będzie przedmiotem oceny farmakoekonomicznej przez Komisję Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego pod następującym wskazaniem: "Leczenie ciężkiej hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5)." Decyzja zostanie opublikowana w Oficjalnym Biuletynie Haute Autorité de Santé.
<b>Zorginstituut Nederland[15]</b> <b>Holandia</b> Rozpoczęcie postępowania 11 sierpnia 2022 r.	Roctavian w leczeniu ciężkiej hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów bez inhibitorów czynnika VIII w wywiadzie i bez	<b>Opinia w trakcie przygotowywania.</b> Przewidywana data publikacji: I połowa 2023 r. Lek wpisany na listę leków podlegających ocenie przez Zorginstituut Nederland.	Wpis na listę dotyczy leków lub zabiegów, których koszty leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta mogą być bardzo wysokie. Dotyczy to leków lub zabiegów, które są stosowane głównie w szpitalach specjalistycznej opieki medycznej. Zorginstituut dokonuje oceny, czy lek powinien być refundowany z pakietu podstawowego (ocena kosztów leku i korzyści z leczenia dla pacjenta). Ministerstwo ostatecznie decyduje, czy lek znajdzie się w podstawowym pakiecie zdrowotnym i negocjuje cenę z producentem.

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
	wykrywalnych przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5).		Z analizy ryzyka wynika, że do leczenia preparatem Roctavian kwalifikuje się do 152 pacjentów. Jest to zabieg jednorazowy. Holenderska cena nie jest jeszcze znana. Cena w USA może wynosić 2-3 miliony dolarów na pacjenta. Odpowiada to od 1 933 099 EUR do 2 937 285 EUR na pacjenta. Daje to całkowity maksymalny koszt w wysokości 293 831 048 EUR - 446 467 320 EUR rocznie.
<b>IQWiG 2022[16]</b> <b>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)</b> <b>Niemcy</b> Ocena dokumentacji z 5 grudnia 2022 r.	Valoctocogen roxaparvec w leczeniu ciężkiej hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów bez inhibitorów czynnika VIII w wywiadzie i bez wykrywalnych przeciwciał przeciwko AAV5.	Roczne koszty leczenia na pacjenta waloktokogenu roksaparwovek zostały oszacowane na 2 250 671,16 EUR. Składają się na nie koszty leków i koszty dodatkowych, niezbędnych ustawowo zagwarantowanych świadczeń ubezpieczenia zdrowotnego. Informacje dostarczone przez firmę na temat kosztów leków są wiarygodne, natomiast koszty dodatkowych ustawowych świadczeń ubezpieczenia zdrowotnego mogą odbiegać od informacji dostarczonych przez firmę.	IQWiG dokonał oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji firmy farmaceutycznej), która stanowi składową ogólną procedury wczesnej oceny korzyści z leków sierocych. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) przeprowadza procedurę opiniowania. Zakres dodatkowego świadczenia ocenia G-BA. Ponadto, dopóki obrót danego leku w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (niem. gesetzlichen Krankversicherung, GKV) wynosi maksymalnie 50 mln EUR w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych, nie trzeba przedstawiać dowodów korzyści medycznych lub dodatkowych korzyści medycznych w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą dla leków sierocych. Podanie leku Roctavian polega na jednorazowej infuzji a dawka leku zależy od masy ciała pacjenta. <b>Przedstawiono koszty ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego dla ocenianego leku na pacjenta na rok:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Koszty leku:</u> 2 249 623,44 EUR</li> <li><u>Koszty dodatkowych wymaganych świadczeń z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 rok: 1 047,72 EUR,</li> <li>- 2 rok: 120,90 EUR,</li> <li>- po 2 roku: 70,80 EUR,</li> </ul> </li> <li><u>Koszty pozostałych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego:</u> 0 EUR,</li> <li><u>Roczne koszty terapii:</u> 2 250 671,16 EUR</li> </ul>
<b>G-BA[17]</b> <b>(Gemeinsamer Bundesausschuss)</b> <b>Niemcy</b> Rozpoczęcie postępowania 15 września 2022 r.	Valoctocogene roxaparvec w leczeniu ciężkiej hemofilii A	<b>Opinia w trakcie przygotowywania.</b> Przewidywana data publikacji: połowa marca 2023 r.	Procedura oceny korzyści dla substancji czynnej: Valoctocogene roxaparvec w ciężkiej hemofilii A.
<b>NICE[18]</b> <b>(National Institute for Health and Care Excellence)</b> <b>Wielka Brytania</b> [ID3806]	Valoctocogene roxaparvec w leczeniu ciężkiej hemofilii A	<b>Oczekiwanie na opracowanie.</b> Przewidywana data publikacji: TBC (ang. to be confirmed) – do potwierdzenia	-

## WNIOSKI:

W opinii HAS 2022 produkt leczniczy Roctavian może mieć istotny wpływ na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym - prognozowane wydatki przekraczają 20 milionów na rok. W konsekwencji ww. lek będzie przedmiotem oceny farmakoekonomicznej. Podobnie podejście prezentuje holenderska organizacja Zorginstituut Nederland, która ze względu na potencjalnie wysokie koszty leczenia umieściła go na liście leków do oceny i w pierwszej połowie 2023 r. podejmie decyzję czy lek powinien być refundowany z pakietu podstawowego. Zorginstitaaut Nederland podaje, że do leczenia preparatem Roctavian kwalifikuje się do 152 pacjentów. Holenderska cena nie jest jeszcze znana. Cena w USA może wynosić 2-3 miliony dolarów na pacjenta. Odpowiada to od 1 933 099 EUR do 2 937 285 EUR na pacjenta (od 9 259 544 PLN do 14 069 595 PLN).[19] Daje to całkowity maksymalny koszt w wysokości 293 831 048 EUR - 446 467 320 EUR rocznie.

Roczne koszty leczenia waloktokogenu roksaparwoveku przedstawione przez podmiot odpowiedzialny (Niemcy) zostały oszacowane na 2 250 671,16 EUR na pacjenta (co odpowiada 10 780 714 PLN) [19]. Składają się na nie koszty leku oraz koszty dodatkowe. IQWiG 2023 ocenił, że koszty leku są wiarygodne, natomiast koszty dodatkowych ustawowych świadczeń ubezpieczenia zdrowotnego mogą odbiegać od informacji dostarczonych przez wnioskodawcę.

W 2 dokumentach (G-BA, NICE) opinie dotyczące leczenia ciężkiej hemofilii A substancją czynną valoctocogene roxaparovec są w trakcie przygotowywania. Publikacja opinii G-BA zaplanowana jest na marzec 2023 r. natomiast przewidywana data publikacji opinii organizacji NICE nie została określona.

## 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że koszt płatnika wyniesie ponad 8 680 tys. zł, z uwagi na jednorazowe podanie leku koszty terapii dla jednego pacjenta ponoszone są jedynie w pierwszym roku terapii.

Do wyliczenia kosztów terapii przyjęto założenia:

- jednostką rozliczeniową jest 1 ml substancji czynnej.
- koszt terapii został oszacowany dla pacjenta o masie ciała wynoszącej 70 kg.
- uwzględniono koszt jednorazowego podania leku
- nie uwzględniono innych kosztów dodatkowych.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania analiz HTA, Odnalezione zostały 3 publikacje oceniające opłacalność terapii waloktokogenu roksaparoweku. Opracowanie ICER 2020 wskazuje terapię waloktokogenu roksaparoweku jako bardziej ekonomiczną kosztowo w stosunku do terapii profilaktycznej czynnikiem VIII. Wskazuje ono jednocześnie na wiele wątpliwości związanych z ograniczeniami w zakresie dowodów na długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej terapii. Analiza Ten Ham 2022 wskazuje, że interwencja nowej terapii genowej waloktokogenu roksaparowec w porównaniu z profilaktyką czynnikiem VIII oraz emicizumabem powoduje większe zyski QALY przy niższych kosztach, co skutkuje zdominowaniem ICER. Opracowanie Cook 2020 przewiduje natomiast, że roksaparowek waloktokogenu zastosowany w leczeniu hemofilii A przyniesie oszczędności i poprawi jakość życia pacjenta w porównaniu z profilaktycznym dożywotnim podawaniem FVIII.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 dokumentów dotyczących refundacji. Publikacja HAS 2022 informuje że deklarowany obrót produktem leczniczym Roctavian przekracza 20 milionów euro na rok, w konsekwencji ww. lek będzie przedmiotem oceny medyczno-ekonomicznej. Podobnie podejście prezentuje holenderska organizacja Zorginstituut Nederland, która ze względu na potencjalnie wysokie koszty leczenia umieściła go na liście leków do oceny i w pierwszej połowie 2023 r. podejmie decyzję czy lek powinien być refundowany z pakietu podstawowego. Według IQWiG 2023 oszacowane roczne koszty leczenia na pacjenta waloktokogenu roksaparowek wynoszą 2 250 671,16 EUR, na podaną cenę składają się koszty leku i koszty dodatkowe. Dokumenty G-BA, NICE są w trakcie przygotowywania. Publikacja opinii G-BA zaplanowana jest na marzec 2023 r. natomiast przewidywana data publikacji opinii organizacji NICE nie została określona.

## **8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

### **8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego**

- Badania włączone do analizy są badaniami jednoramiennymi
- Wielkość populacji włączonej do badań wydaje się niewystarczająca do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii
- Analiza wyników w jednym z badań dla klinicznie istotnego punktu końcowego przeprowadzona z uwzględnieniem danych mniejszej ilości pacjentów niż pierwotnie włączonych do badania
- W jednym z badań część pacjentów otrzymało mniejszą dawkę produktu leczniczego niż dawka wskazana w ChPL
- Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji
- Dane dot. liczebności populacji docelowej są obarczone dużym błędem z uwagi na wykorzystanie ogólnych danych dotyczących populacji zdrowych osób i szacunkowych danych nt. współczynnika chorobowości w analizowanym wskazaniu
- Oszacowanie populacji osób chorych na ciężką hemofilię typu A obarczone jest błędem z uwagi na brak szczegółowych informacji w zakresie ilości osób z danym stopniem nasilenia hemofilii
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt jednorazowego podania leku

### **8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)**

Badania włączone do przeglądu systematycznego nie były przeprowadzane w warunkach polskich. Badania Ozelo 2022 oraz Pasi 2021 są wielośrodkowe zostały przeprowadzone na różnych kontynentach, przez co włączona populacja jest zróżnicowana pod względem etnicznym.

### **8.3. Niepewność dodatkowych danych**

Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na analizowane wnioskowanie. Ocenę oparto głównie na wynikach badań, na podstawie których zarejestrowano produkt leczniczy.

### **8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

### **8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego**

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń

### **8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania**

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## **9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH**

### **9.1. Populacja docelowa**

Hemofilia dotyka ponad 1,2 miliona osób (głównie mężczyzn) na całym świecie. Hemofilia A – występuje w przybliżeniu od 1 na 4 000 do 1 na 5 000 urodzeń żywych chłopców. Ciężką postać (aktywność czynnika VIII < 1% normy) występuje u około połowy do dwóch trzecich chorych. Na ciężką hemofilię A chorują prawie wyłącznie mężczyźni, chociaż w niektórych rzadkich przypadkach może ona dotyczyć także kobiet (np. złożona heterozygotyczność, wypaczona lionizacja, utrata chromosomu X). W przeciwieństwie do tego, łagodną hemofilię odnotowano nawet u jednej czwartej nosicielek, które są heterozygotami. Hemofilia najczęściej jest dziedziczna.

Częstość występowania hemofilii w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. U około 30-50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest negatywny. Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi w przybliżeniu 7:100 000. Według danych WFH (ang. World Federation of Hemophilia) liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią typu A w Polsce w 2021 wynosiła 2 750.

### **9.2. Wskaźniki oceny efektywności**

- Zmiana aktywności czynnika VIII mierzonej za pomocą testu substratu chromogennego.
- Zmiana rocznego współczynnika wykorzystania koncentratu czynnika VIII.
- Zmiany jakości życia pacjenta mierzona Kwestionariuszem Haemo-QOL-A.

### **9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne**

- Zmniejszenie liczby krwawień w skali roku.
- Zmniejszenie ilości infuzji w skali roku.
- Poprawa jakości życia pacjenta.

## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 10.1. Załącznik 1 - Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Roctavian (waloktokogen roksaparwoweku)

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed data wyszukiwania: 09.01.2023 r.

ID	Słowa kluczowe	Wynik
1	Roctavian	3
2	Valoctocogene roxaparvovec [All Fields]	24
3	1 OR 2	24
4	Haemophilia	33 044
5	3 AND 4	23

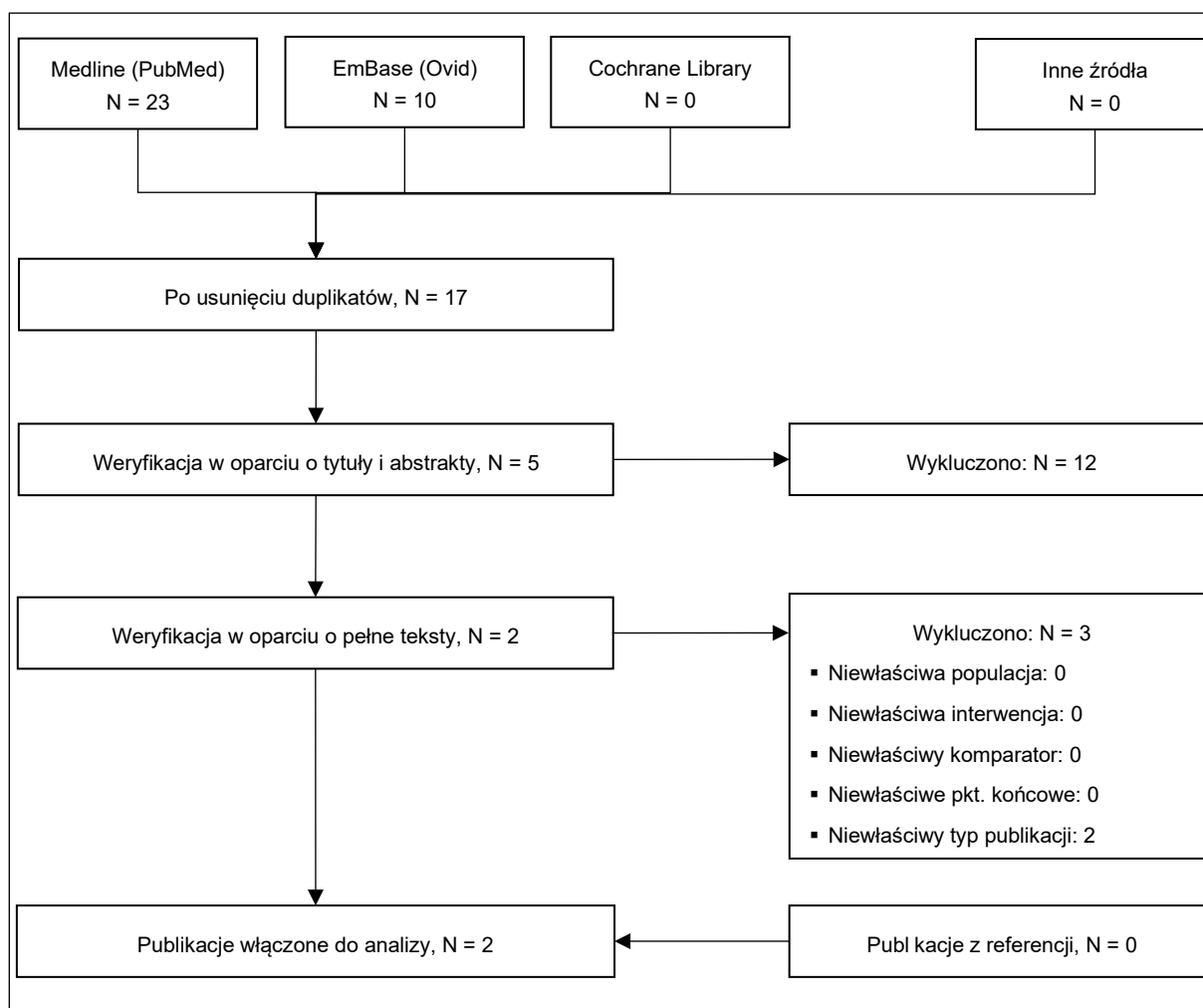
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Roctavian	9
2	Valoctocogene roxaparvovec [All Fields]	57
3	Haemophilia	14 661
4	1 OR 2	57
5	3 AND 4	10

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 09.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(Roctavian):ti,ab,kw	0
2	"Valoctocogene roxaparvovec"	0
3	(haemophilia):ti,ab,kw	1660
4	#1 or #2	0
5	#4 AND #3	0

### 10.2. Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji



Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla preparatu Roctavian (waloktokogen roksaparwoweku)

### 10.3. Załącznik 3 - Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 29. Wyszukiwanie PubMed dnia 10.02.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Roctavian)	3
#2	("Valoctogene roxaparvecelds")	25
#3	cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree*") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA)	1,403,385
#4	(Roctavian) OR ("Valoctogene roxaparvec")	25
#5	((Roctavian) OR ("Valoctogene roxaparvec"))AND ((cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree*") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA))	4



## SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego .....	7
Tabela 2. Wagi niesprawności .....	11
Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z leczenie ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5).....	12
Tabela 4. Kryteria populacji docelowej porównanie Badanie rejestracyjne vs. CHPL.....	14
Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	16
Tabela 6. Populacja osób z ciężką postacią hemofilii A .....	20
Tabela 7. Liczba nowych przypadków osób z ciężką postacią hemofilii A .....	20
Tabela 8. Prognozowana liczba osób z ciężką postacią hemofilii A w kolejnych latach .....	20
Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy.....	22
Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	23
Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	25
Tabela 12. Ocena jakości badania Ozelo 2022 wg NICE.....	28
Tabela 13. Ocena jakości badania Pasi 2021 wg NICE.....	28
Tabela 14. Zmiana liczby krwawień rocznie w stosunku do wartości wyjściowej.....	31
Tabela 15. Częstość infuzji (infuzje/rok).....	32
Tabela 16. Poprawa jakości życia pacjenta mierzona kwestionariuszem Haemo-QOL-A .....	33
Tabela 17. Zmiana aktywności czynnika VIII w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej za pomocą testu substratu chromogennego) .....	33
Tabela 18. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej rocznego współczynnika wykorzystania (j.m./kg/rok) koncentratu czynnika VIII.....	34
Tabela 19. Zdarzenia niepożądane.....	35
Tabela 20. Podstawy limitu - programy lekowe i chemioterapia .....	38
Tabela 21 . Zestawienie kosztów terapii koncentratem czynnika VIII na jednego pacjenta.....	39
Tabela 22. Dane wejściowe użyte do wyliczenia kosztów terapii .....	39
Tabela 23 Zestawienie kosztów terapii na jednego pacjenta.....	39
Tabela 24. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych .....	40
Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Roctavian.....	42
Tabela 26.Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed data wyszukiwania: 09.01.2023 r.....	47
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.) .....	47
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 09.01.2023 r.).....	47
Tabela 29. Wyszukiwanie PubMed dnia 10.02.2023 r.....	48

## SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Wykres trendu dla DALY .....	11
Rysunek 2. Wykres trendu dla YLL: .....	11
Rysunek 3 – Poprawa jakości życia mierzona na podstawie wyników kwestionariusza Haemo-QOL-A. ....	33
Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla preparatu Roctavian (waloktokogen roksaparwoweku) .....	48

# PIŚMIENNICTWO

## Badania pierwotne i wtórne

- Pasi 2021** Pasi KJ, Laffan M, Rangarajan S, et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvec in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2021;27:947–956
- Ozelo 2022** Ozelo M.C., et al. Valoctocogene Roxaparvec Gene Therapy for Hemophilia A, *N Engl J Med* 2022;386:1013-25.

## Rekomendacje kliniczne i finansowe

- UKHCDO 2008** Keeling D., Tait C., Makris M., Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders, *Haemophilia* (2008), 14, 671–684.
- UKHCDO 2010** Richards M. et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A, *British Journal of Haematology*, 149, 498–507.
- PTHHT 2016** Windyga J. i wsp. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), *Acta haematologica polonica* 47 (2016) 86-114.
- WFH 2020** Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020: 26(Suppl 6).
- ICER 2020** Rind DM, Walton SM, Agboola F, Herron-Smith S, Quach D, Chapman R, Pearson SD, Bradt P. Valoctocogene Roxaparvec and Emicizumab for Hemophilia A: Effectiveness and Value; Final Report. Institute for Clinical and Economic Review, November 20, 2020.
- Cook K 2020** Keziah Cook, Shaun P. Forbes, Kelly Adamski, Janice J. Ma, Anita Chawla & Louis P. Garrison Jr. (2020) Assessing the potential cost-effectiveness of a gene therapy for the treatment of hemophilia A, *Journal of Medical Economics*, 23:5, 501-512.
- ten Ham 2022** Renske M.T. ten Ham et al. Modeling Benefits, Costs, and Affordability of a Novel Gene Therapy in Hemophilia A, *HemaSphere* (2022) 6:2(e679).
- GBA** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/877>/<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10682><http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
- Zorginstituut Nederland** <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>

## Pozostałe publikacje

- ChPL Roctavian** ChPL Roctavian (waloktokogen roksaparoweku) roztwór do infuzji zawierający  $2 \times 10^{13}$  genomów wektora/ml (dostęp 09.01.2023 r.)
- EPAR Roctavian** Roctavian European Public Assessment Report, EMA/685615/2022, June 2022.
- MP** Hemofilia A i hemofilia B, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>.
- Srivastava 2013** Srivastava A., Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* (2013), 19, e1–e47.
- Windyga 2017** Windyga J. i wsp. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie), *Acta haematologica polonica* 48 (2017) 137-159.
- MZ PPZ 2019-2023** Raport Ministerstwa Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej, Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne, Okres realizacji: lata 2019-2023 (aktualizacja 28.12.2022 r.).
- Gierczyński 2021** Gierczyński J. „Rozwój i rejestracje preparatów stosowanych w terapii hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych”, w: MODERN HEALTHCARE INSTITUTE „Rozwój terapii w leczeniu skaz krwotocznych”, 2021.
- WFH 2021** World Federation of Hemophilia, Report on the Annual Global Survey 2021.
- PRD 2022** Polski Rocznik Demograficzny, Warszawa 2022 ([https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/16/1/polski\\_roczn\\_k\\_demograficzny\\_2022.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/16/1/polski_roczn_k_demograficzny_2022.pdf)).
- HAS 2022** Decyzja HAS (Haute Autorité de Santé) z 17 listopada 2022 r. dotycząca określenia wpływu produktu Roctavian (valoctocogene roxaparvec) na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym ([https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/dc\\_2022\\_0395\\_sem\\_eco\\_effi\\_594\\_roctavian\\_cd\\_20221117\\_vd.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/dc_2022_0395_sem_eco_effi_594_roctavian_cd_20221117_vd.pdf)).
- IQWiG 2022** Raport IQWiG z oceny dokumentacji złożonej przez podmiot odpowiedzialny z 5 grudnia 2022 r. ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6068/2022-09-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Valoctocogene-roxaparvec\\_D-876.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6068/2022-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Valoctocogene-roxaparvec_D-876.pdf)).

[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia?search=hemofilia%20a&source=search\\_result&selectedTitle=3~144&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia?search=hemofilia%20a&source=search_result&selectedTitle=3~144&usage_type=default&display_rank=3)

[https://www.uptodate.com/contents/chronic-complications-and-age-related-comorbidities-in-people-with-hemophilia?search=hemofilia%20a&source=search\\_result&selectedTitle=8~144&usage\\_type=default&display\\_rank=8#H662907622](https://www.uptodate.com/contents/chronic-complications-and-age-related-comorbidities-in-people-with-hemophilia?search=hemofilia%20a&source=search_result&selectedTitle=8~144&usage_type=default&display_rank=8#H662907622)

---

<sup>1</sup> <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>.

<sup>2</sup> [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia?search=hemofilia%20a&source=search\\_result&selectedTitle=3~144&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia?search=hemofilia%20a&source=search_result&selectedTitle=3~144&usage_type=default&display_rank=3) (dostęp 12.01.2023)

<sup>3</sup> Windyga J. i wsp. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), *Acta haematologica polonica* 47 (2016) 86-114.

<sup>4</sup> World Federation of Hemophilia, Report on the Annual Global Survey 2021.

<sup>5</sup> <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>.

<sup>6</sup> Gierczyński J. „Rozwój i rejestracje preparatów stosowanych w terapii hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych”, w: MODERN HEALTHCARE INSTITUTE „Rozwój terapii w leczeniu skaz krwotocznych”, 2021

<sup>7</sup> A. Srivastava, Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* (2013), 19, e1–e47

<sup>8</sup> [https://www.uptodate.com/contents/chronic-complications-and-age-related-comorbidities-in-people-with-hemophilia?search=hemofilia%20a&source=search\\_result&selectedTitle=8~144&usage\\_type=default&display\\_rank=8#H662907622](https://www.uptodate.com/contents/chronic-complications-and-age-related-comorbidities-in-people-with-hemophilia?search=hemofilia%20a&source=search_result&selectedTitle=8~144&usage_type=default&display_rank=8#H662907622) (dostęp 12.01.2023)

<sup>9</sup> Raport Ministerstwa Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej, Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne, Okres realizacji: lata 2019-2023 (aktualizacja 28.12.2022 r.)

<https://www.gov.pl/attachment/923aada4-73d2-403f-8cb1-9b9266f61eb9>

<sup>10</sup> [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/16/1/polski\\_rocznik\\_demograficzny\\_2022.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/16/1/polski_rocznik_demograficzny_2022.pdf)

<sup>11</sup> [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_Hemophilia-A\\_Final-Report\\_112020.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia-A_Final-Report_112020.pdf)

<sup>12</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8820916/>

<sup>13</sup> <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2020.1721508>

<sup>14</sup> Decyzja HAS (Haute Autorité de Santé) z 17 listopada 2022 r. dotycząca określenia wpływu produktu Roctavian (valoctocogene roxaparvovec) na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym ([https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/dc\\_2022\\_0395\\_sem\\_eco\\_effi\\_594\\_roctavian\\_cd\\_20221117\\_vd.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/dc_2022_0395_sem_eco_effi_594_roctavian_cd_20221117_vd.pdf))

<sup>15</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscangeneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>

<sup>16</sup> Raport IQWiG z oceny dokumentacji złożonej przez podmiot odpowiedzialny z 5 grudnia 2022 r. ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6068/2022-09-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Valoctocogene-roxaparvovec\\_D-876.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6068/2022-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Valoctocogene-roxaparvovec_D-876.pdf))

<sup>17</sup> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/877/>

<sup>18</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10682>

<sup>19</sup> Średni kurs NBP na dzień 13.02.2023 1 EUR = 4,79 PLN

(<https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>)