



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

ALTUVOCT (efanezoktokog alfa)
we wskazaniu:
leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów
z hemofilią A (wrodzonym niedoborem
czynnika VIII).

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.22

Data ukończenia: 05.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
PODSUMOWANIE.....	6
1 KLUCZOWE INFORMACJE	7
1.1. Przedmiot analizy	7
1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
1.3. Wielkość populacji docelowej	8
1.4. Ocena jakości dowodów naukowych	8
1.5. Ocena siły interwencji.....	8
1.6. Ocena ekonomiczna	10
1.7. Ocena niepewności wnioskowania	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY.....	11
2.1 Informacje podstawowe	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	13
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	14
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	14
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	14
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	16
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	20
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	20
3.4.2 Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	20
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	21
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna.....	21
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	21
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	23
4.1 Szacowanie wielkości populacji	23
4.1.1. Opis metodyki	23
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	24
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	24
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	25
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	25
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
5.3 Opis badań	26

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	28
5.5	Ocena jakości badań.....	30
5.5.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	30
5.5.2	Opis komparatora.....	30
5.5.3	Opis punktów końcowych.....	30
5.5.4	Ocena innych elementów jakości badania.....	31
5.5.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	31
5.5.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	31
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	32
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	33
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	33
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	35
6.3	Podsumowanie siły interwencji	38
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	40
7.1	Dane wejściowe do modelu	40
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	40
7.2.1.	Założenia	40
7.2.2.	Dane wejściowe	40
7.2.3.	Wyniki	41
7.3.	Model farmakoekonomiczny	42
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	42
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	47
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	49
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	49
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	49
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	49
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	49
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	49
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	49
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	50
9.1.	Populacja docelowa	50
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	50
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	50
10.	PIŚMIENNICTWO	51
11.	ZAŁĄCZNIKI	54
11.1.	Fragmenty EPAR	54
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	55
11.3.	Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	57

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	61
11.5. Strategia wyszukiwania	62
11.6. Diagram selekcji publikacji	64
11.7. Strategia wyszukiwania HTA.....	64
11.8. Diagram selekcji HTA.....	65

WYKAZ SKRÓTÓW

ADR	działanie niepożądane leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AAV5	wektor adenowirusowy o serotypie 5 (ang. <i>adeno-associated virus serotype 5</i>)
ABR	roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i>)
ADA	przeciwciała przeciwciałkowe (ang. <i>anti-drug antibody</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
AHP	(łac. <i>Acta Haematologica Polonica</i>)
aPCC	aktywowany koncentrat czynników zespołu protrombiny (ang. <i>activated prothrombin complex concentrate</i>)
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSH	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. <i>British Society for Haematology</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków (ang. <i>Canada's Drug Agency</i>)
CFCs	specyficzne koncentraty czynników krzepnięcia (ang. <i>specific clotting factor concentrates</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DDAVP	desmopresyna (ang. <i>desmopressin</i>)
DVT	zakrzepica żył głębokich (ang. <i>deep vein thrombosis</i>)
EACA	kwas ε-aminokaproinowy (ang. <i>epsilon aminocaproic acid</i>)
EHL	czas biologicznego półtrwania (ang. <i>extended half-life</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ePD	elektroniczny dzienniczek pacjenta (ang. <i>electronic Patient Diary</i>)
FAERS	system zgłaszania działań niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FFP	świeżo mrożone osocze (ang. <i>fresh frozen plasma</i>)
FVIII	czynniki krzepnięcia krwi VIII
Haem-A-QoL	Kwestionariusz Jakości Życia Związanej ze Zdrowiem dla Dorosłych z Hemofilią (ang. <i>Hemophilia-specific Health-related Quality of Life Questionnaire for Adults</i>)
HAS	Kolegium Wysokiego Urzędu ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HJHS	Wynik Zdrowia Stawów w Hemofilii (ang. <i>Haemophilia Joint Health Score</i>)
HTC	kompleksowe ośrodki leczenia hemofilii (ang. <i>comprehensive haemophilia treatment centres</i>)
IQR	przedział międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ISTH	Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ang. <i>The International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)

ISTH-4	4-punktowa skala Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis-4 point scale</i>)
ITI	indukowanie tolerancji immunologicznej (ang. <i>immune tolerance induction</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	(ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PROMIS-SF	Krótki Formularz Informacyjny Systemu Pomiarów Wyników Raportowanych przez Pacjentów (ang. <i>Patient Reported Outcomes Measurements Information Systems Short Form</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PWH	osoby z hemofilią (ang. <i>people with hemophilia</i>)
rFVIIa	rekombinowany aktywowany czynnik VIIa (ang. <i>recombinant activated factor VIIa</i>)
rFVIII	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (ang. <i>recombinant coagulation factor VIII</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SHA	ciężka hemofilia (ang. <i>severe hemophilia</i>)
SHL	standardowy czas półtrwania (ang. <i>standard half-life</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TESAE	ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent serious adverse event</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VWF	czynnik von Willebranda (ang. <i>von Willebrand factor</i>)
WFH	Światowa Federacja Hemofilii (ang. <i>World Federation of Hemophilia</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - czynniki VIII osoczo pochodne i rekombinowane oraz emicizumab dostępne w ramach programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” oraz dodatkowo dla dzieci w ramach programu lekowego B.15.

2. Siła interwencji

- Skuteczność (badanie XTEND-1):
 - Zmiany zaobserwowane w wynikach kwestionariuszy jakości życia były niewielkie i choć różnice wyników były istotne statystycznie, nieznane jest ich znaczenie kliniczne.
 - Średni ABR w grupie stosującej cotygodniową profilaktykę z użyciem efanezoktokogu alfa wyniósł 0,71 w 52. tygodniu badania.
 - Porównanie wewnątrzsobnicze ABR w trakcie profilaktyki produktem leczniczym Altuvoc z profilaktyką czynnikiem VIII przed włączeniem do badania wykazało statystycznie istotne zmniejszenie tego wskaźnika (zmniejszenie ABR o 77%, $p < 0,0001$).
 - Ogółem podano 375 wstrzyknień efanezoktokogu alfa w celu leczenia 362 epizodów krwawienia. Większość wstrzyknień oceniono jako dające doskonałą lub dobrą odpowiedź (brak komparatora w badaniu uniemożliwia wiarygodną interpretację tych wyników).
- Skuteczność (XTEND-Kids):
 - Brak oceny jakości życia.
 - Pozostałe wyniki zbieżne z wynikami badania dotyczącego dorosłych i młodzieży (XTEND-1).
- Bezpieczeństwo (wyniki z badań XTEND-1, XTEND-Kids i XTEND-ed):
 - Częstość występowania TEAEs w badaniach XTEND-1 i XTEND-Kids była zbliżona (ok. 85%).
 - Najczęściej zgłaszane TESAEs: artropatia, choroba zwyrodnieniowa stawów, zakażenie urządzenia do dostępu naczyniowego, złamanie kości udowej.
 - Najczęściej występujące ADRs: ból głowy, ból stawów, ból kończyn, gorączka.
 - 2 przypadki zdarzeń naczyniowych (zakrzepica oraz udar) – uznane kolejno za związany oraz niezwiązany z badanym lekiem.
 - Nie zaobserwowano żadnych zgonów związanych z podawaniem leku Altuvoc.

3. Jakość dowodów naukowych (badanie XTEND-1)

- Jakość badania rejestracyjnego XTEND-1 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt.
- Główne ograniczenia badania:
 - badanie jednoramienne;
 - krótki okres obserwacji w badaniu (czas trwania leczenia wyniósł 52 tygodnie);
 - niepewność dotycząca optymalnego sposobu prowadzenia wcześniejszej profilaktyki;
 - wysoki odsetek poważnych odstępstw od protokołu (ok. 29%);
 - do badania włączono jedynie pacjentów z ciężką postacią hemofilii A – nieznanym wpływem interwencji na pacjentów z umiarkowaną postacią choroby;
 - ograniczone dane dotyczące wyników leczenia na żądanie (26 pacjentów leczonych przez 26 tygodni).

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 4 (3–5).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 300 (240–360).

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Altuvoc (efanezoktokog alfa) przeznaczony jest do stosowania w leczeniu pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Efanezoktokog alfa jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII), który tymczasowo zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII konieczny do uzyskania skutecznej hemostazy w organizmie. Altuvoc nie wiąże się z endogennym VWF (czynnik von Willebranda, ang. *von Willebrand factor*), co wydłuża okres półtrwania wynikający z interakcji FVIII-VWF i zwiększa stabilność czynnika VIII. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień.

Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do obecnie refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych tj. nierekombinowanych oraz rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII. Ocenianą technologię odróżnia od powyższych fakt, iż po podaniu nie wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda, dzięki czemu jej okres półtrwania ulega wydłużeniu. Wg. ChPL Altuvoc, zalecane dawkowanie efanezoktokogu alfa w profilaktyce obejmuje jedno podanie na tydzień, podczas gdy pozostałych dostępnych czynników krzepnięcia – dwa lub trzy podania w tygodniu.

Wskazanie rejestracyjne ocenianej technologii nie ogranicza populacji pod względem obecności przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII, co stanowi często powikłanie leczenia pacjentów z hemofilią A. Należy zaznaczyć jednak, że u pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII, w tym lekiem Altuvoc, może być nieskuteczne i należy wtedy rozważyć inne możliwości terapii.

Lek Altuvoc posiada status leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Hemofilia A jest rzadką chorobą krwotoczną związaną z chromosomem X, występującą głównie u mężczyzn i charakteryzującą się niedoborem funkcjonalnej koagulacji FVIII. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1: 12 300 mieszkańców (80–85% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię A).

Osoby z ciężką postacią hemofilii A doświadczają częstych epizodów krwawienia do stawów, tkanek miękkich i mięśni, spontanicznie lub po nawet niewielkim urazie. U osób nieleczonych, powtarzające się krwawienia mogą prowadzić do długotrwałych, wyniszczających powikłań, w tym artropatii hemofilowej. Standardem opieki dla wszystkich pacjentów z ciężką postacią hemofilii A jest profilaktyka, definiowana jako regularna terapia preparatami zastępczymi FVIII lub innymi preparatami w celu zapobiegania spontanicznym krwawieniom. Inną opcją leczenia jest terapia genowa z wykorzystaniem waloktokogenu roksaparoweku, która otrzymała warunkowe pozwolenie do obrotu na terenie UE. Należy podkreślić, że badania nad długotrwałą skutecznością zastosowania terapii genowej wciąż trwają. Obecnie wiadomo natomiast, że efekt po zastosowaniu Roctavianu (waloktokogenu roksaparoweku) utrzymuje się ok. 5 lat z obserwowalnym spadkiem poziomu czynnika VIII w czasie.

Według wytycznych podstawą profilaktyki oraz leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią A są koncentraty czynników krzepnięcia krwi (osoczopochodne i rekombinowane). Dodatkowo zaleca się również terapię z wykorzystaniem emicizumabu oraz leki wspomagające (antyfibrinolityki tj. kwas traneksamowy oraz leki hemostatyczne).

W opinii Prezesa Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii, związane jest koniecznością częstych wkluc dożylnych (niezbędnych ze względu na krótki okres półtrwania czynnika VIII) oraz występowanie krwawień pomimo stosowania profilaktyki. Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem leku Altuvoc wymieniono natomiast utrzymanie wysokiego poziomu czynnika VIII między podaniami, większą swobodę w aktywności fizycznej i zawodowej oraz poprawę samopoczucia pacjentów.

Substancja czynna efanezoktokog alfa nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT, we wskazaniu: leczenie pacjentów z hemofilią A, było osiem substancji czynnych: emicizumab (Hemlibra), susoctocog alfa (Obizur), moroctocogum alfa (ReFacto AF), efmorococog alfa (Elocta), ruriococog alfa (Adynovi), turocog alfa (Esperoct), damococog alfa (Jivi) oraz lonococog alfa (Afstyła). Produkt leczniczy ReFacto AF był oceniany jedynie w stosunku do populacji pediatrycznej. Dodatkowo, w ramach tworzenia wykazu TLI w roku 2023 zakwalifikowano do oceny produkt leczniczy Roctavian (waloktokogen roksaparwoweku), stanowiący terapię genową, technologia ta nie została jednak umieszczona w wykazie i nie podlegała ocenie Rady Przejrzystości.

Obecnie w Polsce spośród wyżej wymienionych, w ramach programu lekowego B.15: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67), dla pacjentów z hemofilią A refundowane są substancje czynne emicizumab (Hemlibra), efmorococog alfa (Elocta), moroctocogum alfa (ReFacto AF) oraz ruriococog alfa (Adynovi). Ponadto, leczenie dorosłych pacjentów z hemofilią A w Polsce opiera się na podawaniu koncentratów czynnika VIII (osoczopochodnego lub rekombinowanego) w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, należy zaznaczyć, że aktualnym standardem postępowania w hemofilii jest stosowanie profilaktyki z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia krwi, które są aktualnie refundowane w Polsce. Co równie istotne, oceniany produkt leczniczy stanowi leczenie substytucyjne i nie wiąże się z wyleczeniem pacjenta.

1.3. Wielkość populacji docelowej

Oszacowana liczba nowych przypadków wyniosła 4 (3-5) osób rocznie dla populacji docelowej leku Altuvoc. Szacuje się, że populacja w pierwszym roku wyniesie ok. 300 (240-360) pacjentów. Na podstawie danych z bazy NFZ, pozyskanych do opracowania leku Hemlibra, można założyć, że liczba chorych utrzyma się na względnie stałym poziomie w następnych latach.

Wykonane oszacowanie obarczone jest jednak znaczną niepewnością związaną z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię, jak również założonym podziałem rynku uwzględniającym aktualnie refundowane rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII. W związku z brakiem dokładniejszych danych, powyższe oszacowania przyjęto jako możliwie najlepsze i możliwe do zastosowania dla analizowanej technologii medycznej.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Altuvoc u pacjentów w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A oceniano w wieloosrodkowym, jednoramiennym badaniu III fazy. Skuteczność profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa oceniano dokonując porównania wewnątrzsobniczego u uczestników, którzy brali udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym przed włączeniem do badania XTEND-1 – zestawiono wyniki uzyskane podczas terapii efanezoktokogiem alfa z wynikami wcześniejszej profilaktycznej terapii z zastosowaniem innego koncentratu czynnika VIII (osoczopochodnego lub rekombinowanego). Dodatkowe ograniczenie w badaniu XTEND-1 stanowi krótki czas trwania leczenia, który wyniósł 52 tygodnie.

1.5. Ocena siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność leku Altuvoc oceniano w dwóch badaniach klinicznych III fazy – jedno badanie przeprowadzono u dorosłych i młodzieży (XTEND-1), a drugie u dzieci w wieku poniżej 12 lat (XTEND-Kids). U wszystkich pacjentów stwierdzono ciężką hemofilię A oraz wszyscy byli uprzednio leczeni. Należy zaznaczyć, że w głównym badaniu rejestracyjnym XTEND-1 odnotowano wysoki odsetek poważnych odstępstw od protokołu (28,9%), co z kolei ma wpływ na wiarygodne wnioskowanie o skuteczności ocenianej interwencji.

Analiza wyników dotyczących jakości życia w badaniu XTEND-1 obejmowała zmianę wyników w 52. tygodniu leczenia efanezoktokogiem alfa w stosunku do wartości wyjściowej. Ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem trzech kwestionariuszy (Kwestionariusz Jakości Życia Związanej ze Zdrowiem dla Dorosłych z Hemofilią, Krótki Formularz Informacyjny Systemu Pomiarów Wyników Raportowanych przez Pacjentów – Nasilenie Bólu oraz

Wynik Zdrowia Stawów w Hemofilii). Zaobserwowane zmiany, choć statystycznie istotne, były niewielkie i nieznane jest ich znaczenie kliniczne.

Średni roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*, ABR) wyniósł 0,71 (95% CI: 0,52; 0,97) w grupie stosującej cotygodniową profilaktykę z użyciem ocenianej technologii (Grupa A, N=133). Porównanie wewnątrzosobnicze ABR podczas pierwszych 26 tygodni leczenia na żądanie produktem leczniczym Altuvoc z ABR w kolejnych 26 tygodniach w trakcie profilaktyki ocenianą technologią podawaną raz na tydzień (Grupa B, N=26) wykazało klinicznie istotne zmniejszenie liczby krwawień o 97% w przypadku tygodniowego schematu profilaktycznego i zwiększenie odsetka pacjentów bez krwawień z 0 do 76,9%.

Porównanie wewnątrzosobnicze ABR w trakcie profilaktyki podczas trwania badania klinicznego oraz przed włączeniem do badania klinicznego wykazało statystycznie istotne zmniejszenie o 77% ($p < 0,0001$) w zakresie ABR w rutynowej profilaktyce efanezoktokogiem alfa w porównaniu z profilaktyką czynnikiem VIII przed włączeniem do badania.

Ogółem w 2 ramionach leczenia (Grupa A i Grupa B) podano 375 wstrzyknień efanezoktokogu alfa w celu leczenia 362 epizodów krwawienia, z których 332 oceniono pod kątem odpowiedzi. Większość wstrzyknień (94,9%) oceniono jako dające doskonałą lub dobrą odpowiedź. Należy zaznaczyć jednak, że brak komparatora w badaniu uniemożliwia wiarygodną interpretację przedstawionego wyżej wyniku.

Wyniki badania XTEND-Kids u dzieci w wieku poniżej 12 lat są zgodne z danymi dotyczącymi dorosłych i młodzieży. Średni ABR (95% CI) wyniósł 0,6 (0,4; 0,9). U 47 dzieci (64,4%) nie wystąpił żaden epizod krwawienia, który wymagałby leczenia. W przebiegu badania leczono łącznie 43 epizody krwawień u dzieci. Pod kątem odpowiedzi na leczenie oceniono 37 z 43 krwawień – większość z nich (97,3%) oceniono jako dające doskonałą lub dobrą odpowiedź.

Podsumowanie bezpieczeństwa:

Główne dane do oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego XTEND-1 oraz badań XTEND-Kids (populacja pediatryczna) i trwającego, długoterminowego badania XTEND-ed, w których efanezoktokog alfa podawano pacjentom w dawce 50 IU/kg m.c. raz na tydzień.

Częstość występowania TEAE w badaniach XTEND-1 i XTEND-Kids była zbliżona i wyniosła ok. 85%. Z kolei u wszystkich analizowanych pacjentów łącznie (XTEND-1, XTEND-Kids i XTEND-ed; N=277) częstość ta była podobna i wyniosła 83%. Według zbiorczych danych ze wszystkich 3 badań najczęściej zgłaszane TESAE (ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem, ang. *treatment-emergent serious adverse event*) obejmowały artropatię hemofilową, zgłoszoną u 4 (ok. 1,4%) pacjentów.

Wśród najczęściej występujących ADRs w badaniach XTEND-1 i XTEND-Kids wymieniano: ból głowy (ok. 24% vs. 5,4%), ból stawów (ok. 24% vs. 9,5%), ból kończyn (6,3% vs. 6,8%) oraz gorączkę (3,1% vs. 13,5%). Z kolei u wszystkich pacjentów łącznie najczęściej zgłaszane ADRs obejmowały: ból stawów (16,6%), ból głowy (15,9%), gorączkę (6,1%) i ból kończyn (5,8%).

Ogółem u 4 pacjentów w badaniu XTEND-1 rozwinęły się ADA (przeciwciała przeciwekowe, ang. *anti-drug antibodies*) związane z leczeniem – wszyscy pacjenci byli włączeni do ramienia B (leczenie na żądanie).

Dwa ciężkie zdarzenia niepożądane zostały uznane za związane z podawanym lekiem tj. zmniejszenie liczby limfocytów CD4 i zakrzepica (na grzbiecie prawej dłoni). W badaniu XTEND-ed u 2 uczestników TEAE doprowadziły do przerwania leczenia. Zdarzenia te obejmowały złamania kości udowej i nadgarstka spowodowane upadkiem u jednego uczestnika oraz zakrzepicę żył głębokich (ang. *Deep Vein Thrombosis*, DVT) u innego pacjenta. Dodatkowo, u jednego pacjenta zgłoszono udar mózgu, który jednak nie został uznany za związany z badanym lekiem.

Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniach XTEND-1 i XTEND-Kids był zbliżony. Dane przekazane z długoterminowego badania bezpieczeństwa XTEND-ed były ograniczone. Nie zaobserwowano żadnych zgonów związanych z podawaniem leku Altuvoc. W badaniach nie wystąpiły również przypadki anafilaksji i reakcji alergicznych. Żaden pacjent nie rozwinął inhibitorów czynnika VIII, przy czym podkreślono, że u pacjentów przyjmujących efanezoktokog alfa istnieje ryzyko rozwoju takich inhibitorów.

Należy zwrócić uwagę na przypadki zdarzeń naczyniowych (zakrzepica) u pacjentów przyjmujących badany lek. Zjawisko to wymaga dalszych obserwacji i oceny w długoterminowym badaniu. Ponadto, warto również wspomnieć, że wciąż brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa podawania leku Altuvoc u wcześniej nieleczonych pacjentów i osób powyżej 65 r.ż. Obecnie nie ma dostępnych wyników oceny technologii Altuvoc w badaniu RCT.

1.6. Ocena ekonomiczna

Ze względu na brak jednoznacznych dowodów świadczących o wyższości ocenianej technologii (brak badania RCT) nad aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, w ramach oceny ekonomicznej wykonano jedynie zestawienie kosztów ocenianej technologii z wyłoniowymi w warunkach polskich komparatorami.

Roczny koszt terapii (na pacjenta) z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa oszacowano na ok. [REDACTED] PLN w wariancie minimalnym i ok. [REDACTED] PLN w wariancie maksymalnym (średni koszt ok. [REDACTED] PLN).

Średni roczny koszt terapii produktem leczniczym Elocta oszacowano na ok. 610 tys. PLN, natomiast lekiem Immunate Baxter 250 na ok. 420 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a lekiem Elocta wyniosła ok. [REDACTED] PLN [REDACTED], z kolei pomiędzy ocenianą interwencją a lekiem Immune Baxter 250 wyniosła ok. [REDACTED] PLN [REDACTED]. W obliczeniach nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Altuvect (efanezoktokog alfa) odnaleziono jedną analizę ze Stanów Zjednoczonych. W publikacji autorstwa Qi Fan z 2024 r. zwrócono uwagę na fakt, że dodanie efanezoktokogu alfa do schematu leczenia hemofilii A wiąże się ze znaczącym dodatkowym wpływem na budżet płatników, wynoszącym 7,5 mln USD (≈29,6 mln PLN) w okresie 5 lat, przy założeniu hipotetycznego planu leczenia dla 1 miliona osób. Ponadto, szacuje się, że dodatkowe koszty zakupu ocenianego leku znacznie przewyższają oszczędności medyczne wynikające z jego niższego wskaźnika krwawień (ABR) w porównaniu z innymi produktami rFVIII. Jak oszacowano, by osiągnąć neutralny wpływ na budżet w ciągu 5 lat dla profilaktyki u dorosłych w porównaniu z innymi produktami rekombinowanego czynnika VIII, wymagane byłoby obniżenie ceny produktu o 37%.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Altuvect (efanezoktokog alfa) znaleziono informacje o trwających analizach w Kanadzie, Holandii i Wielkiej Brytanii, jedną negatywną rekomendację z Francji oraz jedną pozytywną ocenę z Niemiec. W rekomendacji G-BA podkreślono, że pomimo pozytywnej decyzji o refundacji nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania efanezoktokogu alfa względem innych dostępnych i refundowanych czynników krzepnięcia VIII. Francuska Komisja Przejrzystości (fr. *la Commission de la transparence*) negatywnie zaopiniowała wniosek o wczesny dostęp do leku Altuvect w ramach profilaktyki u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i bez inhibitora czynnika VIII, niewystarczająco chronionych przez profilaktykę istniejącymi metodami leczenia (FVIII lub emicizumab) lub niekwalifikujących się do tych metod leczenia. Podkreślono, że oceniany lek nie jest uznawany za innowacyjny, ponieważ nie stanowi nowego sposobu leczenia, który mógłby przynieść istotną zmianę dla pacjentów w ww. wskazaniach. Ponadto, istnieją odpowiednie terapie dostępne dla tych pacjentów w ramach profilaktyki oraz w leczeniu krwawień występujących w trakcie takiej profilaktyki, które są autoryzowane i refundowane we Francji. W opinii holenderskiej zalecono zwrot kosztów Altuvect z podstawowego pakietu ubezpieczeń zdrowotnych dopiero po negocjacjach cenowych (cena netto leku nie powinna przekraczać ceny netto standardowego leczenia produktami zawierającymi czynnik VIII).

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (jednoramienne badania rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak jednoznacznych dowodów świadczących o wyższości ocenianej technologii nad aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu XTEND-1 jest krótki okres leczenia pacjentów w badaniu (52 tygodnie). Brak jest również badania RCT dla technologii Altuvect.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Altuvect, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 250 j.m. – po rekonstytucji około 83 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, efanezoktokogu alfa; GTIN: brak, 500 j.m. – po rekonstytucji około 167 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, efanezoktokogu alfa; GTIN: brak, 750 j.m. – po rekonstytucji około 250 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, efanezoktokogu alfa; GTIN: brak, 1 000 j.m. – po rekonstytucji około 333 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, efanezoktokogu alfa; GTIN: brak, 2 000 j.m. – po rekonstytucji około 667 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, efanezoktokogu alfa; GTIN: brak, 3 000 j.m. – po rekonstytucji około 1 000 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, efanezoktokogu alfa; GTIN: brak, 4 000 j.m. – po rekonstytucji około 1 333 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, efanezoktokogu alfa; GTIN: brak.
Substancja czynna	Efanezoktokog alfa
Oceniane wskazanie	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Kod ICD-10: D66 – Dziedziczny niedobór czynnika VIII Kod ICD-11: 3B10.0 – Hemofilia A Kod ORPHA: 98878 – Hemofilia A
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. W leczeniu na żądanie, w celu kontrolowania epizodów krwawienia i w leczeniu okołoperacyjnym (w zależności od nasilenia krwotoku/ rodzaju zabiegu chirurgicznego), zalecana pojedyncza dawka produktu leczniczego Altuvect wynosi 50 j.m./kg m.c. Zalecane dawkowanie w celu rutynowej profilaktyki u dorosłych i dzieci to 50 j.m./kg m.c. podawane raz na tydzień.
Droga podania	Wstrzyknięcie dożylnie
Mechanizm działania	Efanezoktokog alfa, inaczej rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII Fc-czynnik von Willebranda-XTEN, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, który tymczasowo zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII konieczny do uzyskania skutecznej hemostazy. Efanezoktokog alfa jest białkiem czynnika krzepnięcia VIII (ang. <i>coagulation factor VIII</i> , FVIII), które zostało zaprojektowane w taki sposób, aby nie wiązało się z endogennym czynnikiem von Willebranda (ang. <i>von Willebrand factor</i> , VWF), w celu wydłużenia okresu półtrwania wynikającego z interakcji FVIII-VWF. Domena D'D3 VWF jest regionem, który wchodzi w interakcję z FVIII. Przyłączenie domeny D'D3 VWF do białka fuzyjnego rFVIII-Fc zapewnia ochronę i stabilność FVIII i zapobiega interakcji FVIII z endogennym VWF, wydłużając w ten sposób okres półtrwania FVIII wynikającego z klirensu VWF. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.
Status leku sierocego	Tak Decyzja wykonawcza KE z dnia 28 czerwca 2019 r. nr EU/3/19/2176.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Altuvect jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 17.06.2024 r. Nr dopuszczenia do obrotu: ALTUVOCT 250 j.m. – EU/1/24/1824/001; ALTUVOCT 500 j.m. – EU/1/24/1824/002; ALTUVOCT 750 j.m. – EU/1/24/1824/003; ALTUVOCT 1 000 j.m. – EU/1/24/1824/004; ALTUVOCT 2 000 j.m. – EU/1/24/1824/005; ALTUVOCT 3 000 j.m. – EU/1/24/1824/006; ALTUVOCT 4 000 j.m. – EU/1/24/1824/007.
Podmiot odpowiedzialny	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Szwecja

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Altuvoc https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.07.2024] oraz EPAR Altuvoc https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/altuvoc-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.07.2024].

Substancja czynna leku – efanezoktokog alfa jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII, który tymczasowo zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII konieczny do uzyskania skutecznej hemostazy w organizmie. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień. W Polsce refundowane są opcje terapeutyczne o podobnym mechanizmie działania, będące rekombinowanymi, ludzkimi czynnikami krzepnięcia VIII, tj.: Adynovi (rurioctocog alfa pegol), Elocta (efmoroktokog alfa), ReFacto AF (moroktokog alfa) i Advate (oktokog alfa) oraz ludzkie nierekombinowane czynniki krzepnięcia VIII tj. Beriate, Immunate i Octanate. Ocenianą technologię odróżnia od powyższych fakt, iż po podaniu nie wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda, dzięki czemu jej okres półtrwania ulega wydłużeniu. Wg. ChPL Altuvoc, zalecane dawkowanie efanezoktokogu alfa w profilaktyce obejmuje jedno podanie na tydzień, podczas gdy pozostałych dostępnych czynników krzepnięcia – dwa lub trzy podania w tygodniu.

Wskazanie rejestracyjne ocenianej technologii nie ogranicza populacji pod względem obecności przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII, co stanowi często powikłanie leczenia pacjentów z hemofilią A. Należy zaznaczyć, że u pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII, w tym lekiem Altuvoc, może być nieskuteczne i należy wtedy rozważyć inne możliwości terapii.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: sacharozę, wapnia chlorek dwuwodny (E 509), histydynę, argininy chlorowodorek, polisorbit 80 (E 433).

Komentarz analityków:

Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet brak jest danych dotyczących stosowania czynnika VIII w okresie ciąży i karmienia piersią. Z tego powodu czynnik VIII należy podawać kobietom w okresie ciąży i karmiącym piersią tylko w przypadku wyraźnych wskazań.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

W ramach diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Altuvoc należy:

- oznaczyć aktywność czynnika krzepnięcia VIII – badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*, APTT).

Komentarz analityków:

Na podstawie innych informacji zawartych w ChPL Altuvoc w opinii analityków należałoby rozważyć dodatkowo (po konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

2.2.2.2 Monitorowanie

- W przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych lub zagrażających życiu krwawień wymagane jest oznaczanie aktywności czynnika VIII w celu określenia dawki i częstości powtarzania wstrzykiwań. W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia *in vitro* opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika APTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń aktywności czynnika VIII w osoczu. Mogą występować również znaczące różnice między wynikami testów uzyskanych za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia opartego na APTT a wynikami testu chromogennego wykonywanego zgodnie z Farmakopeą Europejską. Jest to istotne zwłaszcza w przypadku zmiany laboratorium i (lub) odczynników stosowanych w teście.
- Zasadniczo, wszystkich pacjentów leczonych produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII należy dokładnie monitorować pod kątem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie w kierunku obecności inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią i inhibitorami czynnika VIII.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Altuvoc (efanezoktokog alfa) przeznaczony jest do stosowania w leczeniu pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Efanezoktokog alfa jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII, który tymczasowo zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII konieczny do uzyskania skutecznej hemostazy w organizmie. Altuvoc nie wiąże się z endogennym VWF, co wydłuża okres półtrwania wynikający z interakcji FVIII-VWF i zwiększa stabilność czynnika VIII. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień.

Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do obecnie refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych tj. nierekombinowanych oraz rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII. Ocenianą technologię odróżnia od powyższych fakt, iż po podaniu nie wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda, dzięki czemu jej okres półtrwania ulega wydłużeniu. Wg. ChPL Altuvoc, zalecane dawkowanie efanezoktokogu alfa w profilaktyce obejmuje jedno podanie na tydzień, podczas gdy pozostałych dostępnych czynników krzepnięcia – dwa lub trzy podania w tygodniu.

Wskazanie rejestracyjne ocenianej technologii nie ogranicza populacji pod względem obecności przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII, co stanowi często powikłanie leczenia pacjentów z hemofilią A. Należy zaznaczyć jednak, że u pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII, w tym lekiem Altuvoc, może być nieskuteczne i należy wtedy rozważyć inne możliwości terapii.

Lek Altuvoc posiada status leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

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 Problem zdrowotny - Informacje ogólne¹

Kod ICD-10: D66 – Dziedziczny niedobór czynnika VIII

Kod ICD-11: 3B10.0 – Hemofilia A

Kod ORPHA: 98878 – Hemofilia A

Hemofilia A jest rzadką chorobą krwotoczną związaną z chromosomem X, która jest spowodowana dowolną z wielu możliwych mutacji w genie F8. Występuje głównie u mężczyzn i charakteryzuje się niedoborem funkcjonalnej koagulacji FVIII, co prowadzi do potencjalnie zagrażających życiu krwawień w odpowiedzi na uraz i nawracające krwawienia do tkanek miękkich i stawów (Mannucci i wsp. 2021, Berntorp i wsp. 2021).

Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1: 12 300 mieszkańców (80–85% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię A)². Według najnowszych światowych danych (z 2020 r.), co najmniej 165 379 przypadków hemofilii A jest znanych Światowej Federacji Hemofilii (WFH), ale rzeczywista liczba przypadków może być nawet 4 razy wyższa, ponieważ większość łagodnych i umiarkowanych przypadków, szczególnie w krajach rozwijających się, pozostaje niezdiagnozowana (Skinner 2012, Iorio i wsp. 2019, World Federation of Haemophilia 2021).

Ciężkość choroby określana jest poziomem endogennej aktywności FVIII mierzonej w osoczu. Ciężka hemofilia A (<1% endogennej aktywności FVIII, tj. <1 IU/dL) stanowi około 30% do 50% wszystkich przypadków hemofilii A (Aznar i wsp. 2009, Iorio i wsp. 2019, WFH 2021).

Głównym objawem klinicznym hemofilii A są epizody krwawienia do stawów, tkanek miękkich i mięśni, spontanicznie lub po nawet niewielkim urazie. U osób nieleczonych, powtarzające się krwawienia mogą prowadzić do długotrwałych, wyniszczających powikłań, w tym artropatii hemofilowej spowodowanej krwawieniem do stawów. Krwotok wewnętrzny może prowadzić do niepełnosprawności i śmierci i jest jedną z głównych przyczyn krwotocznej śmierci u osób z hemofilią (Witmer i wsp. 2011, Loomans i wsp. 2017).

Według EPAR Altuvect, pomimo znacznych postępów w zakresie możliwości leczenia, osoby z ciężką postacią hemofilii A, nawet w krajach o wysokich dochodach, nadal doświadczają znacznego ograniczenia jakości życia w porównaniu z populacją ogólną (Iorio i wsp. 2019, Hassan i wsp. 2021, Hay i wsp. 2021). Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Wytycznych WFH, standardem opieki dla wszystkich pacjentów z ciężką postacią hemofilii A jest profilaktyka pierwotna, definiowana jako regularna terapia preparatami zastępczymi FVIII lub innymi preparatami w celu zapobiegania spontanicznym krwawieniom. Również produkt leczniczy Hemlibra (emicizumab) jest wskazany do rutynowej profilaktyki epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. Inną opcję leczenia stanowi ponadto terapia genowa z wykorzystaniem waloktokogenu roksaparwoweku – wektora adenowirusowego o serotypie 5 (AAV5) zawierającego wariant ludzkiego FVIII z usuniętą domeną B, który otrzymał warunkowe pozwolenie do obrotu na terenie UE. Należy podkreślić, że badania nad długotrwałą skutecznością zastosowania terapii genowej wciąż trwają. Obecnie wiadomo natomiast, że efekt po zastosowaniu Roctavianu (waloktokogenu roksaparwoweku) utrzymuje się ok. 5 lat z obserwowalnym spadkiem poziomu czynnika VIII w czasie³.

¹ EPAR Altuvect, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/altuvect-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 30.07.2024].

² Windyga J. et al. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), Acta Haematologica Polonica 47 (2016) 86-114 [dostęp 13.08.2023].

³ Chowdary P., Duran B., Batty P. UKHCDO gene therapy taskforce: Guidance for implementation of haemophilia gene therapy into routine clinical practice for adults, Haemophilia. 2024: 1-13.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Grupa Robocza ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzji Krwi (https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/83714/62870);
- British Society for Haematology, BSH (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16704>);
- International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH (<https://www.jthjournal.org/action/showPdf?pii=S1538-7836%2824%2900318-0>);
- Światowa Federacja Hemofilii, WFH (<https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.07.2024 r., a zaktualizowano w dniu 22.01.2025 r. Odnaleziono cztery dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w rozdziale 11.2.

Podsumowanie:

Wszystkie wytyczne przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Altuvoc na terenie Unii Europejskiej.

Wszystkie analizowane wytyczne wskazują, iż podstawą leczenia hemofilii A jest stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia krwi (osoczopochodnych oraz rekombinowanych) (kat. 1A wg. BSH 2020). Wytyczne zalecają prowadzenie profilaktyki mającej na celu zapobieganie krwawieniom, a także powikłaniom związanym z krwawieniami. Polskie wytyczne wskazują, że ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Z kolei w dokumencie BSH 2020 koncentraty rekombinowane są zalecane w przypadku, gdy zapewniają wyraźne korzyści kliniczne w porównaniu ze standardowymi produktami osoczopochodnymi (kat. 1C).

W rekomendacjach BSH 2020, ISTH 2024 oraz WFH 2020 dla pacjentów z hemofilią A zaleca się również stosowanie emicizumabu w wybranych sytuacjach klinicznych (dowody o bardzo niskiej pewności wg. ISTH). Brytyjskie wytyczne z 2020 r. podkreślają, że terapia z wykorzystaniem emicizumabu powinna być stosowana jako alternatywa dla profilaktycznego leczenia czynnikiem krzepnięcia VIII u pacjentów powyżej 2 r.ż. bez inhibitorów. W międzynarodowym dokumencie (ISH 2020) emicizumab jest zalecany dla pacjentów z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów oraz dla osób z ciężką postacią hemofilii z inhibitorami. Wytyczne polskie oraz kanadyjskie (WFH 2020) w leczeniu pacjentów z hemofilią A zalecają ponadto desmopresynę oraz leki wspomagające (antyfibrynolityki tj. kwas traneksamowy i leki hemostatyczne). W polskich wytycznych wymienia się również koncentraty czynnika VIII zawierające czynnik von Willebranda w wybranych przypadkach klinicznych.

Wnioski:

Według wytycznych podstawą profilaktyki oraz leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią A są koncentraty czynników krzepnięcia krwi (osoczopochodne i rekombinowane). Dodatkowo zaleca się również terapię z wykorzystaniem emicizumabu oraz leki wspomagające (antyfibrynolityki tj. kwas traneksamowy oraz leki hemostatyczne).

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (ICD-10: D66) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
Hemlibra (emicizumab)				
51/2023	Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku.	Profilaktyka krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/ORP/U_23_1_69_o_108_Hemlibra_emicizumab_31s_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie produktów leczniczych Hemlibra (emicizumab): • 30 g/ml, GTIN: 07613326004756; • 150 g/ml, GTIN: 07613326004442; • 150 g/ml, GTIN: 07613326004534; • 150 g/ml, GTIN: 07613326004763, dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”, we wskazaniu: do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VII. „Rada uznaje, że emicizumab dla populacji pediatrycznej powinien być finansowany w ramach programu lekowego B.15 Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67), zgodnie z zaproponowanymi kryteriami włączenia.” W uzasadnieniu podkreślono, że dowody naukowe wskazują na przewagę stosowania emicizumabu nad komparatorami (czynniki osoczopochodne).
Czynnik krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (Adynovi, Afstylą, Elocta, Esperoct i Jivi)				
184/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 115/2023 z dnia 26 czerwca 2023 roku.	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią typu A: • produkty lecznicze: Afstylą i Elocta mogą być stosowane we wszystkich grupach wiekowych, • produkty lecznicze: Adynovi, Esperoct i Jivi mogą być stosowane u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej.	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/184/ORP/U_25_1_84_26062023_o_115_czynnik_VIII_31s_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wprowadzenia czynnika VIII o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”. W uzasadnieniu podkreślono, że nie wykazano lepszej skuteczności klinicznej oraz efektywności kosztowej czynników VIII o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTMiT
				stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu u pacjentów z ciężką hemofilią A.
Obizur (susoctocog alfa)				
208/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 261/2020 z dnia 12 października 2020 roku.	Leczenie epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A (AHA), spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII)	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/208/ORP/U_42_37_12102020_o_261_hemofilia_Obizur_31s.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne włączenie koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII Obizur (susoctocog alfa): • 500 jedn., kod EAN 5909991281113; • 500 jedn., kod EAN 5909991281120; • 500 jedn., kod EAN 590999128113, do modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”. Za zasadnością finansowania przemawiają dostępne rekomendacje kliniczne, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa.
ReFacto AF (moroctocogum alfa)				
117/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/117/SRP/U_46_518_stanowisko_o_145_ReFacto_1000_j.m._art_35.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego ReFacto AF (moroctocogum alfa): • 1000 j.m., kod EAN 5909990819515; • 500 j.m., kod EAN 5909990819416; • 250 j.m., kod EAN 5909990819317; • 2000 j.m., kod EAN 5909990010554; w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. W uzasadnieniu zwrócono uwagę na nieefektywność ekonomiczną i brak możliwości monitorowania aktywności czynnika VIII z użyciem substratu chromogennego.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/117/SRP/U_46_517_stanowisko_o_144_ReFacto_500_j.m._art_35.pdf	
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/117/SRP/U_46_516_stanowisko_o_143_ReFacto_250_j.m._art_35.pdf	
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/117/SRP/U_46_515_stanowisko_o_142_ReFacto_2000_j.m._art_35.pdf	

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTMI/AOTMiT
	Rekomendacja nr 79/2017 z dnia 29 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2017/117/REK/RP_79_2017_ReFacto_KW.pdf	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wyniki oraz wytyczne kliniczne, nie rekomenduje objęcia refundacją technologii lekowej ReFacto AF (moroctocogum alfa): 1000 j.m., kod EAN 5909990819515; 500 j.m., kod EAN 5909990819416; 250 j.m., kod EAN 5909990819317; 2000 j.m., EAN 5909990010554; w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. W uzasadnieniu podkreślono, że w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono danych, które pozwoliłyby na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii.
Elocta (efmoroctocog alfa)				
208/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_10_Elocta_3000IU_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Elocta (efmoroctocog alfa): 3000 IU, kod EAN 5909991246518; 2000 IU, kod EAN 5909991246501; 1500 IU, kod EAN 5909991246495; 1000 IU, kod EAN 59099911246488; 500 IU, kod EAN 5909991246464; 250 IU, kod EAN 5909991246457; w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10: D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroctocog alfa – Elocta – rFIIIFc)”. W uzasadnieniu podkreślono, że osoby chore na hemofilię A w Polsce mają obecnie dostęp do cz. VIII. Ponadto podkreślono, że cena produktu leczniczego Elocta jest wysoka a koszt QALY pięciokrotnie przekracza próg określony w ustawie.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_9_Elocta_2000IU_w_ref.pdf	
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_8_Elocta_1500IU_w_ref.pdf	
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_7_Elocta_1000IU_w_ref.pdf	
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2017 z dnia 9	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2016/208	

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTMiT/AOTMiT
	stycznia 2017 roku.		/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_6_Elocta_500IU_w_re_f.pdf	
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_5_Elocta_250IU_w_re_f.pdf	
	Rekomendacja nr 4/2017 z dnia 13 stycznia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	Hemofilia A u dzieci	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/REK/RP_4_2017_Elocta_dokumentacja_JTM.pdf	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne kliniczne, nie rekomenduje objęcia refundacją technologii lekowej Elocta (efmoroctocog alfa): • 3000 IU, EAN 5909991246518; • 2000 IU, EAN 5909991246501; • 1500 IU, EAN 5909991246495; • 1000 IU, EAN 59099911246488; • 500 IU, EAN 5909991246464; • 250 IU, EAN 5909991246457, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10: D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroctocog alfa – Elocta – rFIIIFc)”. W uzasadnieniu podkreślono brak bezpośrednich badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Substancja czynna efanezoktokog alfa nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT, we wskazaniu: leczenie pacjentów z hemofilią A, było osiem substancji czynnych: emicizumab (Hemlibra), susoctocog alfa (Obizur), moroctocogum alfa (ReFacto AF), efmoroctocog alfa (Elocta), ruriococog alfa (Adynovi), turoctocog alfa (Esperoct), damoctocog alfa (Jivi) oraz lonococog alfa (Afstyła). Produkt leczniczy ReFacto AF był oceniany jedynie we wskazaniu dla populacji pediatrycznej. Dodatkowo, w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) na rok 2024 zakwalifikowano do oceny produkt leczniczy Roctavian (waloktokogen roksaparwoweke) 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). Technologia ta nie została jednak umieszczona w wykazie i nie podlegała ocenie Rady Przejrzystości.

Obecnie w Polsce spośród wyżej wymienionych, w ramach programu lekowego B.15: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67), dla pacjentów z hemofilią A refundowane są substancje czynne emicizumab (Hemlibra), efmoroctocog alfa (Elocta), moroctocogum alfa (ReFacto AF) oraz ruriococog alfa (Adynovi). Ponadto, leczenie dorosłych pacjentów z hemofilią A w Polsce opiera się na podawaniu koncentratów

czynnika VIII (osoczopochodnego lub rekombinowanego) w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”.

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 analizy w ramach 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:
 - zastępcze preparaty czynnika VIII;
 - emicizumab;
 - waloktokogen roksaparwoweku.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (osoczopochodne i rekombinowane);
 - koncentraty czynnika krzepnięcia VIII zawierające czynnik von Willebranda;
 - desmopresyna (DDAVP);
 - antyfibrynolityki (tj. kwas traneksamowy);
 - emicizumab;
 - świeżo mrożone osocze (FFP);
 - krioprecypitat;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spśród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia⁴ z dnia 18.12.2024 r. we wskazaniu: leczenie hemofilii A (ICD-10: D66) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego B.15. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67):
 - czynnik VIII osoczopochodny;
 - czynnik VIII rekombinowany oraz czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu (efmorotocogum alfa, morotocogum alfa, octocogum alfa, ruriotocogum alfa pegolum);
 - emicizumab – dzieci z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego;
- w ramach chemioterapii: brak.

3.4.2 Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Finansowanie leczenia hemofilii A u osób dorosłych w Polsce opiera się na podawaniu koncentratów czynnika krzepnięcia VIII (osoczopochodnego lub rekombinowanego), a także innych leków hemostatycznych niebędących czynnikami krzepnięcia (bispecyficzne przeciwciała naśladujące aktywny czynnik VIII – emicizumab oraz desmopresyna) dostępnych w ramach ogólnopolskiego programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”⁵ na lata 2024-2028.

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 21.01.2025].

⁵ Raport Ministerstwa Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej, Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne, Okres realizacji: lata 2024-2028 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2024-2028> [dostęp: 5.08.2024].

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano jedną odpowiedź od Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz najważniejsze wnioski z otrzymanej opinii.

Podsumowanie

Według Prezesa Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, przy braku lub niedostatecznym dostępie do skutecznego leczenia, pacjenci z hemofilią A doświadczają nawracających krwawień do stawów, które mogą prowadzić do znacznej niepełnosprawności. Podkreślono również, że jakość życia pacjentów znacząco spada w związku z licznymi konsekwencjami częstych krwawień m.in. utratą zdolności do pracy, niezdolnością do prowadzenia pojazdów, trudnościami w wykonywaniu codziennych czynności, a także strachem, niepokojem i izolacją, które w konsekwencji prowadzą do wykluczenia społecznego.

W opinii wskazano, iż terapie stosowane w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A obejmują dożylnie podawanie czynnika krzepnięcia VIII kilka razy w tygodniu w warunkach domowych. Za główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii, wskazano natomiast konieczność częstych wkłuć dożylnych (niezbędnych ze względu na krótki okres półtrwania czynnika VIII) oraz występowanie krwawień pomimo stosowania profilaktyki. Dodatkowo, podkreślono, że głównym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem terapii substytucyjnej jest rozwój inhibitorów czynnika VIII.

Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem efanezoktokogu alfa wskazano bezpieczeństwo stosowania i utrzymanie wysokiego poziomu czynnika VIII między podaniami, a także większą swobodę w aktywności fizycznej i zawodowej oraz poprawę samopoczucia pacjentów dzięki mniejszej ilości bólu i obaw związanych z niespodziewanymi krwawieniami. Według opinii Prezesa Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, w badaniach klinicznych produkt leczniczy Altuvoc nie różnił się profilem bezpieczeństwa od koncentratów czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania, wykazał się natomiast lepszą skutecznością w zapobieganiu krwawieniom.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Z uwagi na zidentyfikowanie istotnych ograniczeń badania rejestracyjnego, niewystarczających danych dotyczących wag niesprawności oraz dostępnej aktualnie w Polsce skutecznej opcji terapeutycznej analitycy Agencji odstąpili od oszacowania utraconych lat życia związanych z chorobą oraz zyskanych lat życia związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Hemofilia A jest rzadką chorobą krwotoczną związaną z chromosomem X, występującą głównie u mężczyzn i charakteryzującą się niedoborem funkcjonalnej koagulacji FVIII. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców (80–85% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię A).

Osoby z ciężką postacią hemofilii A doświadczają częstych epizodów krwawienia do stawów, tkanek miękkich i mięśni, spontanicznie lub po nawet niewielkim urazie. U osób nieleczonych, powtarzające się krwawienia mogą prowadzić do długotrwałych, wyniszczających powikłań, w tym artropatii hemofilowej. Standardem opieki dla wszystkich pacjentów z ciężką postacią hemofilii A jest profilaktyka, definiowana jako regularna terapia preparatami zastępczymi FVIII lub innymi preparatami w celu zapobiegania spontanicznym krwawieniom. Inną opcją leczenia jest terapia genowa z wykorzystaniem waloktokogenu roksaparwoweku, która otrzymała warunkowe pozwolenie do obrotu na terenie UE. Należy podkreślić, że badania nad długotrwałą skutecznością zastosowania terapii genowej wciąż trwają. Obecnie wiadomo natomiast, że efekt po zastosowaniu Roctavianu (waloktokogenu roksaparwoweku) utrzymuje się ok. 5 lat z obserwowalnym spadkiem poziomu czynnika VIII w czasie.

Według wytycznych podstawą profilaktyki oraz leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią A są koncentraty czynników krzepnięcia krwi (osoczopochodne i rekombinowane). Dodatkowo zaleca się również terapię z wykorzystaniem emicizumabu oraz leki wspomagające (antyfibrynolityki tj. kwas traneksamowy oraz leki hemostatyczne).

W opinii Prezesa Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii, związane jest koniecznością częstych wkłuć dożylnych (niezbędnych ze względu na krótki okres półtrwania czynnika VIII) oraz występowanie krwawień pomimo stosowania profilaktyki. Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem leku Altuvoc wymieniono natomiast utrzymanie wysokiego

poziomu czynnika VIII między podaniami, większą swobodę w aktywności fizycznej i zawodowej oraz poprawę samopoczucia pacjentów.

Substancja czynna efanezoktokog alfa nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT, we wskazaniu: leczenie pacjentów z hemofilią A, było osiem substancji czynnych: emicizumab (Hemlibra), susoctocog alfa (Obizur), moroctocogum alfa (ReFacto AF), efmoroctocog alfa (Elocta), rurioctocog alfa (Adynovi), turoctocog alfa (Esperoct), damoctocog alfa (Jivi) oraz lonoctocog alfa (Afstyła). Produkt leczniczy ReFacto AF był oceniany jedynie w stosunku do populacji pediatrycznej. Dodatkowo, w ramach tworzenia wykazu TLI na rok 2024 zakwalifikowano do oceny produkt leczniczy Roctavian (waloktokogen roksaparwoweku) – technologia ta nie została jednak umieszczona w wykazie i nie podlegała ocenie Rady Przejrzystości.

Obecnie w Polsce spośród wyżej wymienionych, w ramach programu lekowego B.15: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67), dla pacjentów z hemofilią A refundowane są substancje czynne emicizumab (Hemlibra), efmoroctocog alfa (Elocta), moroctocogum alfa (ReFacto AF) oraz rurioctocog alfa (Adynovi). Ponadto, leczenie dorosłych pacjentów z hemofilią A w Polsce opiera się na podawaniu koncentratów czynnika VIII (osoczopochodnego lub rekombinowanego) w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, należy zaznaczyć, że aktualnym standardem postępowania w hemofilii jest stosowanie profilaktyki z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia krwi, które są aktualnie refundowane w Polsce. Co równie istotne, oceniany produkt leczniczy stanowi leczenie substytucyjne i nie wiąże się z wyleczeniem pacjenta.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Altuvoc jest wskazany do stosowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Na podstawie informacji zawartych w opracowaniu analitycznym dla leku Hemlibra⁶ przedstawiono liczbę wszystkich pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D66 (dziedziczny niedobór czynnika VIII) w Polsce w latach 2018-2022 (okres do 30.06.2022 r.). Dane do opracowania pozyskano z bazy NFZ.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D66 (dane z bazy NFZ)

Grupa pacjentów	2018	2019	2020	2021	2022*
Liczba dorosłych pacjentów	1 520	1 620	1 516	1 558	1 230
Liczba pacjentów pediatrycznych	638	694	638	649	595
Łączna liczba pacjentów	2 139	2 299	2 136	2 191	1 819

*Dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Według danych przedstawionych w Narodowym Programie Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028 w ramach programu na lata 2019-2023 (w roku 2021) leczono 1 449 pacjentów⁵. Należy zaznaczyć, iż pacjenci pediatryczni mogą być leczeni również w ramach programu lekowego B.15.

Poniżej przedstawiono szacowaną wielkość populacji docelowej dla ocenianej technologii Altuvoc po uwzględnieniu liczby pacjentów leczonych w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne jako wartość minimalną oraz danych NFZ dotyczących liczebności pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego niedoboru czynnika VIII (ICD-10: D66) z 2021 roku jako wartość maksymalną. Ponadto, ze względu na fakt, że u pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora czynnika VIII leczenie substytucyjne może być nieskuteczne⁷, populację zawężono do chorych bez inhibitorów.

Na podstawie informacji zawartych w źródłach literaturowych założono, że inhibitory czynnika VIII rozwijają się u ok. 3-30% pacjentów z hemofilią A⁸. Przyjęto zatem, że średnio ok. 17% chorych będzie miało chorobę powiklaną inhibitorami.

Tabela 4. Szacowana wielkość populacji docelowej

	min	max	średnia
Liczba chorych w pierwszym roku	1 203	1 819	1 511

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Z uwagi na fakt, że hemofilia A występuje najczęściej u mężczyzn, liczbę nowych przypadków oszacowano w oparciu o liczbę żywych urodzeń chłopców w Polsce wg danych GUS na 2022 rok⁹. Według danych literaturowych hemofilia A występuje u 1 na 5 000 do 10 000 żywych, męskich noworodków¹⁰.

Wyniki szacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/RPT/51_RPT_OT.422.0.1.2023a_Hemlibra_02.06.2023_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 2.10.2024].

⁷ ChPL Altuvoc, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.12.2024].

⁸ Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. et al. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powiklanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie), Acta Haematologica Polonica. 2017: 137-159.

⁹ GUS 2023 r., <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html> [dostęp: 1.10.2024].

¹⁰ Doncel S. et al. *Haemophilia A: A Review of Clinical Manifestations, Treatment, Mutations, and the Development of Inhibitors*, Hematology Reports. 2023; 15(1): 130-150 [dostęp: 1.10.2024].

Tabela 5. Liczba nowych przypadków pacjentów z hemofilią A w Polsce rocznie

	2022	
Liczba żywych urodzeń płci męskiej	156 445	
Liczba osób z hemofilią A – wariant min./max.	13	26

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Aktualnie w Polsce refundowane są opcje terapeutyczne o podobnym mechanizmie działania, będące rekombinowanymi, ludzkimi czynnikami krzepnięcia VIII, tj.: Adynovi (rurioctocog alfa pegol), Elocta (efmoroktokog alfa), ReFacto AF (moroktokog alfa) i Advate (oktokog alfa). Biorąc pod uwagę powyższe założono podział rynku – oszacowaną liczbę nowych przypadków rocznie oraz szacowanej populacji w pierwszym roku podzielono przez 5, zakładając, że część chorych przyjmie alternatywne opcje terapeutyczne, a 1/5 pacjentów lek Altuvoc.

Poniżej przedstawiono liczbę nowych przypadków rocznie oraz pacjentów w pierwszym roku z uwzględnieniem powyższego założenia.

Tabela 6. Oszacowania z uwzględnieniem podziału rynku

	min	max	średnia
Nowe przypadki rocznie	3	5	4
Szacowana populacja w pierwszym roku	241	364	303

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 4 (3-5).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 300 (240–360).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowana liczba nowych przypadków wyniosła 4 (3-5) osób rocznie dla populacji docelowej leku Altuvoc. Szacuje się, że populacja w pierwszym roku wyniesie ok. 300 (240–360) pacjentów. Na podstawie danych z bazy NFZ, pozyskanych do opracowania leku Hemlibra, można założyć, że liczba chorych utrzyma się na względnie stałym poziomie w następnych latach.

Wykonane oszacowanie obarczone jest jednak znaczną niepewnością związaną z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię, jak również założonym podziałem rynku uwzględniającym aktualnie refundowane rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII. W związku z brakiem dokładniejszych danych, powyższe oszacowania przyjęto jako możliwie najlepsze i możliwe do zastosowania dla analizowanej technologii medycznej.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji efanezoktokog alfa przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających terapię z wykorzystaniem substancji efanezoktokog alfa w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono łącznie 7 badań, z czego jedno (NCT04161495) stanowi główne badanie rejestracyjne dla technologii Altuvect. Badanie NCT04759131 dotyczy jedynie populacji pediatrycznej. Dwa z odnalezionych badań (NCT05911763, NCT04644575) dotyczą długoterminowej oceny skuteczności efanezoktokogu alfa. Żadne z wyżej wymienionych badań nie było prowadzone w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Altuvect (efanezoktokog alfa) we wskazaniu: leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 6.08.2024 r., a zaktualizowano w dniu 21.01.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. 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 ograniczano 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 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	pacjenci z hemofilią A	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	efanezoktokog alfa	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań rejestracyjnych produktu leczniczego Altuvoc.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
XTEND-1 (NCT04161495) <u>Typ badania:</u> Interwencyjne <u>Źródło finansowania:</u> Bioverativ, a Sanofi company	<u>Badanie:</u> • III fazy; • nierandomizowane; • otwartej próby; • jednoramienne; • wielośrodkowe. <u>Hipoteza:</u> dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – testowanie non-inferiority i superiority. <u>Okres obserwacji:</u> • czas trwania okresu przesiewowego: 8 tygodni; • czas trwania fazy głównej: 52 tygodnie.	Do badania włączono dorosłych i młodzież ≥ 12 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A (aktywność FVIII $<1\%$ lub potwierdzony genotyp), u których wcześniejsze leczenie hemofilii (profilaktycznie lub na żądanie) obejmowało leczenie rekombinowanym lub osoczopochodnym czynnikiem FVIII, lub krioprecypitatem przez co najmniej 150 dni ekspozycji. Efanezoktokog alfa (BIVV001) podawano pacjentom w ramach profilaktyki w dawce 50 j.m./kg m.c. raz na tydzień i dodatkowo w przypadku epizodu krwawienia oraz przed planowanymi operacjami (dodatkowe dawki w ilości 30-50 j.m./kg m.c.). Charakterystyka pacjentów w badaniu: • kobiety stanowiły ok. 1%, a mężczyźni ok. 99%; • rasa biała stanowiła 61%; • średnia wieku wyniosła 35,4 lata (mediana: 35 lat): ◦ pacjenci w wieku 12-17 lat stanowili ok. 16%, a pacjenci w wieku ≥ 18 lat ok. 84%; • średnia masa ciała pacjentów wyniosła ok. 78,5 kg; • brak inhibitora FVIII w wywiadzie rodzinnym: 78,6%. <u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie: N=159: • Grupa A: N=133 – przed włączeniem do badania otrzymywali czynnik VIII w ramach profilaktyki; po włączeniu do badania otrzymywali Altuvoc w celu rutynowej profilaktyki w dawce 50 j.m./kg raz na tydzień przez 52 tygodni; • Grupa B: N=26 – przed włączeniem do badania otrzymywali epizodyczne leczenie (na żądanie) czynnikiem VIII; po włączeniu do badania otrzymywali epizodyczne leczenie (na żądanie) Altuvoc w dawce 50 j.m./kg przez 26 tygodni, a następnie w celu rutynowej profilaktyki w dawce 50 j.m./kg raz na tydzień przez 26 tygodni.	<u>Interwencja:</u> efanezoktokog alfa – 50 IU/kg m.c. dożylnie raz na tydzień lub 30-50 IU/kg m.c. doraźnie. <u>Komparator:</u> brak.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i>, ABR) w Grupie A. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Porównanie ABR pomiędzy cotygodniową profilaktyką BIVV001 a historyczną profilaktyką w Grupie A – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. • Porównanie ABR pomiędzy leczeniem na żądanie a profilaktyką w Grupie B. • Liczba wstrzyknień BIVV001 w celu leczenia epizodu krwawienia na podstawie wszystkich wstrzyknień. • Ocena odpowiedzi na BIVV001 w leczeniu epizodów krwawienia, w oparciu o 4-punktową skalę Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis-4 point scale</i>, ISTH-4). • Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku Kwestionariusza Jakości Życia Związanej ze Zdrowiem dla Dorosłych z Hemofilią (ang. <i>Hemophilia-specific Health-related Quality of Life Questionnaire for Adults</i>, Haem-A-QoL) w 52. tygodniu w Grupie A. • Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Krótkim Formularzu Informacyjnym Systemu Pomiarów Wyników Raportowanych przez Pacjentów (ang. <i>Patient Reported Outcomes Measurements Information Systems Short Form</i>, PROMIS-SF) dla Nasilenia Bólu 3a w 52. tygodniu w Grupie A. • Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Wyniku Zdrowia Stawów w Hemofilii (ang. <i>Haemophilia Joint Health Score</i>, HJHS) w 52. tygodniu w Grupie A. • Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>adverse events</i>, AEs) i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs).

XTEND-Kids (NCT04759131) <u>Typ badania</u> Interwencyjne <u>Źródło finansowania</u> Bioverativ, a Sanofi company	<u>Badanie:</u> • III fazy; • nierandomizowane; • otwartej próby; • jednoramienne; • wieloośrodkowe. <u>Hipoteza:</u> brak – żadna hipoteza nie została formalnie przetestowana. <u>Okres obserwacji:</u> • czas trwania okresu przesiewowego: max 8 tygodni; • czas trwania leczenia: 52 tygodnie.	Do badania włączono dzieci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii A (aktywność FVIII <1% lub potwierdzony genotyp), u których wcześniejsze leczenie hemofilii (profilaktycznie lub na żądanie) obejmowało leczenie rekombinowanym lub osoczopochodnym czynnikiem FVIII, lub krioprecypitatem przez co najmniej 150 dni ekspozycji (ED) dla pacjentów w wieku ≥6 lat i co najmniej 50 ED dla pacjentów w wieku <6 lat. Pacjenci musieli mieć masę ciała 10 kg lub wyższą. Efanezoktokog alfa (BIVV001) podawano pacjentom w ramach profilaktyki w dawce 50 j.m./kg m.c. raz na tydzień i dodatkowo w przypadku epizodu krwawienia oraz przed planowanymi operacjami. Charakterystyka pacjentów w badaniu: • 100% stanowili chłopcy; • 74,3% stanowiła rasa biała; • średnia wieku: ok. 6 lat: ◦ ok. 3,7 roku w kohorcie pacjentów <6 lat.; ◦ ok. 8,4 lat w kohorcie pacjentów w wieku 6 do <12 lat. <u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie: N=74 • Wiek <6 lat: N=38; • Wiek 6 do <12 lat: N=36.	<u>Interwencja:</u> efanezoktokog alfa – 50 IU/kg m.c. dożylnie raz na tydzień i doraźnie w razie potrzeby. <u>Komparator:</u> brak.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Występowanie inhibitorów (neutralizujących przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi VIII). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i>, ABR) – dla leczonych krwawień. • Roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i>, ABR) – dla wszystkich krwawień. • Łączna liczba dawek BIVV001 wymagana do leczenia epizodu krwawienia. • Liczba uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE) i ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent serious adverse event</i>, TESAE).
---	--	--	--	--

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/altuvoc-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 6.08.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 6.08.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 9. Kryteria populacji docelowej na podstawie głównego badania rejestracyjnego (XTEND-1) i ChPL Altuvoc

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek co najmniej 12 lat włącznie w momencie podpisania świadomej zgody.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Altuvoc można stosować we wszystkich grupach wiekowych.”
Ciężka hemofilia A, zdefiniowana jako mniej niż 1 jednostka międzynarodowa na decylitr (IU/dL) (<1%) endogennej aktywności FVIII, udokumentowana przez centralne badanie laboratoryjne podczas badań przesiewowych lub w dokumentację medyczną wskazującą <1% aktywności koagulacyjnej FVIII (FVIII:C) lub udokumentowany genotyp, o którym wiadomo, że powoduje ciężką hemofilię A.	4.1 Wskazania do stosowania „Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).”
Wcześniejsze leczenie hemofilii A (profilaktycznie lub na żądanie) dowolnym rekombinowanym lub pochodzącym z osocza czynnikiem FVIII lub krioprecypitatem przez co najmniej 150 dni.	Brak odniesienia w ChPL.
Dotychczasowy schemat leczenia obejmował jedno z poniższych: • profilaktyczny schemat leczenia czynnikiem FVIII lub profilaktyczna terapia emicizumabem przez co najmniej 6 miesięcy w ciągu ostatnich 12 miesięcy; należy wziąć pod uwagę odpowiedni czas wypłukiwania; • schemat leczenia na żądanie czynnikiem FVIII z historią co najmniej 12 epizodów krwawienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub co najmniej 6 epizodów krwawienia w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci, o których wiadomo, że są nosicielami wirusa HIV, musieli mieć następujące wyniki przed rejestracją: • liczba limfocytów CD4 > 200/μL; • miano wirusa <400 kopii/ml.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnicy stosujący leczenie na żądanie dostali zgodę na przejście na schemat leczenia profilaktycznego (po 26-tygodniowym okresie na żądanie).	Brak odniesienia w ChPL.
Gotowość i zdolność uczestnika lub innej osoby (opiekuna lub członka rodziny w wieku co najmniej 18 lat) do ukończenia szkolenia w zakresie korzystania z elektronicznego dzienniczka pacjenta (ang. <i>electronic Patient Diary</i> , ePD) i korzystania z ePD przez cały czas trwania badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Zdolność uczestnika lub jego prawnie upoważnionego przedstawiciela (np. rodzica lub opiekuna prawnego) do zrozumienia celu i ryzyka związanego z badaniem, chęć i zdolność do spełnienia wymogów badania oraz dostarczenia podpisanej i opatrzonej datą świadomej zgody oraz upoważnienia do wykorzystania chronionych informacji dotyczących stanu zdrowia, zgodnie z krajowymi i lokalnymi przepisami dotyczącymi prywatności uczestników.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Klinicznie istotna choroba wątroby.	Brak odniesienia w ChPL.
Poważne aktywne zakażenie bakteryjne lub wirusowe (inne niż przewlekłe zapalenie wątroby lub HIV) występujące w ciągu 30 dni od badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL.
Inne znane zaburzenia krzepnięcia oprócz hemofilii A.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Historia nadwrażliwości lub anafilaksji związanej z jakimkolwiek produktem FVIII.	4.3 Przeciwwskazania „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.”
Dodatni wynik testu na obecność inhibitora, zdefiniowany jako $\geq 0,6$ jednostki Bethesda na mililitr (BU/mL) podczas badania przesiewowego. Pozytywny wynik testu na obecność inhibitora w wywiadzie zdefiniowany jako $\geq 0,6$ BU/mL. Historia inhibitorów w rodzinie nie wyklucza uczestnika.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „Zasadniczo, wszystkich pacjentów leczonych produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII należy dokładnie monitorować pod kątem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie w kierunku obecności inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią i inhibitorami czynnika VIII.”
Stosowanie emicizumabu w ciągu 20 tygodni przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Altuvoc https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.07.2024 r.], EPAR Altuvoc https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/altuvoc-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.07.2024] oraz <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04161495?intr=%20Efanesoctocog%20alfa&rank=6> [dostęp: 06.08.2024].

Podsumowanie:

Według ChPL, produkt leczniczy Altuvoc można stosować we wszystkich grupach wiekowych. Do głównego badania rejestracyjnego (XTEND-1) włączano uprzednio leczonych pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, natomiast do badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo technologii w populacji pediatrycznej (XTEND-Kids) dzieci poniżej 12 lat, o wadze wynoszącej co najmniej 10 kg. Należy zaznaczyć, iż kryteria włączenia do badań obejmowały zdiagnozowaną ciężką postać hemofilii A (<1% endogennej aktywności FVIII lub udokumentowana mutacja genetyczna odpowiedzialna za ciężką hemofilię A), natomiast wskazanie wg Charakterystyki Produktu Leczniczego nie odnosi się do stopnia ciężkości choroby.

Kryteria wykluczenia opisane są szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w ChPL. Z badania wykluczono m.in. pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność inhibitora czynnika VIII, z klinicznie istotnymi chorobami wątroby, poważnymi aktywnymi zakażeniami bakteryjnymi lub wirusowymi oraz stwierdzonymi innymi zaburzeniami krzepnięcia (oprócz hemofilii A).

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego **XTEND-1**.

Tabela 10. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
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 konsekutywny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Podsumowanie

Jakość badania rejestracyjnego XTEND-1 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt.

5.5.2. Opis komparatora

Skuteczność profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa, w porównaniu do wcześniej profilaktycznie stosowanego czynnika VIII, oceniano dokonując porównania wewnątrzsobniczego u uczestników, którzy brali udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym przed włączeniem do badania XTEND-1.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie XTEND-1:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak.
- Jakości życia:
 - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku Kwestionariusza Jakości Życia Związanej ze Zdrowiem dla Dorosłych z Hemofilią (ang. *Hemophilia-specific Health-related Quality of Life Questionnaire for Adults*, Haem-A-QoL) w 52. tygodniu w Grupie A.
 - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Krótkim Formularzu Informacyjnym Systemu Pomiarów Wyników Raportowanych przez Pacjentów (ang. *Patient Reported Outcomes Measurements Information Systems Short Form*, PROMIS-SF) dla Nasilenia Bólu 3a w 52. tygodniu w Grupie A.
 - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Wyniku Zdrowia Stawów w Hemofilii (ang. *Haemophilia Joint Health Score*, HJHS) w 52. tygodniu w Grupie A.
- Wyleczenia: brak.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*, ABR) w Grupie A – pierwszorzędowy punkt końcowy.
 - Porównanie ABR pomiędzy cotygodniową profilaktyką BIVV001 a historyczną profilaktyką w Grupie A.
 - Porównanie ABR pomiędzy leczeniem na żądanie a profilaktyką w Grupie B.

- Liczba wstrzyknięć BIVV001 w celu leczenia epizodu krwawienia na podstawie wszystkich wstrzyknięć.
- Ocena odpowiedzi na BIVV001 w leczeniu epizodów krwawienia, w oparciu o 4-punktową skalę Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis-4 point scale*, ISTH-4).
- Bezpieczeństwa:
 - Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. *adverse events*, AEs) i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *serious adverse events*, SAEs).

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Altuvect.
- Poważne odstępstwa od protokołu zgłoszono u 46 (28,9%) uczestników. Należy zwrócić uwagę, iż tak wysoki odsetek występujących odstępstw ma duże znaczenie dla możliwości wiarygodnego wnioskowania. Najczęściej zgłaszane odchylenie było związane z wydawaniem lub podawaniem przeterminowanego produktu leczniczego lub produktu, w którym wystąpił wzrost temperatury (u 9 [5,7%] uczestników).
- U żadnego z uprzednio leczonych pacjentów stosujących ocenianą technologię nie rozwinęło się przeciwciało hamujące względem czynnika VIII na poziomie $\geq 0,6$ BU/mL. Należy jednak podkreślić, że u pacjentów leczonych czynnikami krzepnięcia ryzyko wystąpienia inhibitorów (choć największe w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji) utrzymuje się przez całe życie. Z tego powodu nie można wykluczyć rozwoju inhibitorów czynnika VIII u pacjentów leczonych lekiem Altuvect.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Skuteczność profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa, w porównaniu do wcześniej profilaktycznie stosowanego czynnika VIII, oceniano dokonując porównania wewnątrzsobniczego u uczestników, którzy brali udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym przed włączeniem do badania XTEND-1.
- Badanie jednoramienne, przeprowadzone metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Krótki czas trwania leczenia w badaniu (52 tygodnie).
- Ograniczone dane dotyczące wyników leczenia na żądanie – dotyczą one jedynie 26 pacjentów leczonych przez okres 26 tygodni.
- Do badania włączono jedynie pacjentów z ciężką postacią hemofilii A – nieznany wpływ interwencji na pacjentów z umiarkowaną postacią choroby;
- Zastosowanie różnicy średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów do prezentacji wyników oceny jakości życia wiąże się z pewnymi ograniczeniami.
 - Metoda najmniejszych kwadratów nie toleruje w zbiorze danych wartości odstających. Wynika to z faktu, że wartość odstająca wpływa na linię regresji. Dlatego w analizie regresji eliminuje się wartości odstające z utworzonych baz danych, aby nie zaburzały postaci linii regresji.
 - Wybór metody zależy od „charakteru” uzyskanych danych. Jeżeli dane układają się w widoczny trend (widać, że wyniki rosną lub nie), wtedy metoda najmniejszych kwadratów będzie bardziej przejrzysta (LSMD). Gdy dane są rozrzucone na skali ocen, lepiej nie wybierać metody LSMD, ponieważ jest to metoda predykcyjna, czyli próbująca przewidzieć wartości na podstawie istniejących danych. Każdy rozrzut danych spowoduje, że przewidywanie (lub predykcja) będzie o wiele mniej dokładne.
 - Dodatkowo może to stwarzać problemy przy ewentualnym zbieraniu danych, monitorowaniu leczenia oraz oceny efektywności leczenia w warunkach praktyki rzeczywistej.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem jest brak dowodów na przewagę ocenianej interwencji w porównaniu do wcześniej profilaktycznie stosowanego czynnika VIII (brak RCT – porównanie wewnątrzsobnicze) w badaniu rejestracyjnym.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Altuvoco u pacjentów w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A oceniano w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu III fazy. Skuteczność profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa oceniano dokonując porównania wewnątrzosobniczego u uczestników, którzy brali udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym przed włączeniem do badania XTEND-1 – zestawiono wyniki uzyskane podczas terapii efanezoktokogiem alfa z wynikami wcześniejszej profilaktycznej terapii z zastosowaniem innego koncentratu czynnika VIII (osoczopochodnego lub rekombinowanego). Dodatkowe ograniczenie w badaniu XTEND-1 stanowi krótki czas trwania leczenia, który wyniósł 52 tygodnie.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność leku Altuvoct oceniano w dwóch, prospektywnych, jednoramiennych, prowadzonych metodą otwartej próby badaniach klinicznych fazy III – jedno badanie dotyczyło dorosłych i młodzieży (XTEND-1), natomiast drugie dzieci w wieku poniżej 12 lat (XTEND-Kids). U wszystkich pacjentów stwierdzono ciężką hemofilię A oraz wszyscy byli uprzednio leczeni.

W badaniach oceniano skuteczność rutynowej profilaktyki dawką tygodniową 50 j.m./kg i określano skuteczność hemostatyczną w leczeniu epizodów krwawienia oraz podczas postępowania okołooperacyjnego. Ponadto, skuteczność profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa, w porównaniu do wcześniej profilaktycznie stosowanego czynnika VIII, oceniano dokonując porównania wewnątrzsobniczego u uczestników, którzy brali udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym przed włączeniem do badania XTEND-1.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Skuteczność kliniczna w trakcie rutynowej profilaktyki u dorosłych/młodzieży (XTEND-1)

Do badania z udziałem dorosłych i młodzieży (XTEND-1) włączono łącznie 159 pacjentów – wszyscy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Altuvoct i spełnili kryteria oceny skuteczności. Badanie ukończyło łącznie 149 uczestników (93,7%).

Jakość życia^{11,12}

Kwestionariusz Jakości Życia Związanej ze Zdrowiem dla Dorosłych z Hemofilią (Haem-A-QoL)

Analiza dotyczyła zmiany w 52. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku kwestionariusza w Grupie A. Zakres skali waha się od 0 do 100, przy czym wyższy wynik wskazuje na gorszą jakość życia. Ocena składa się z 46 pytań w 10 wymiarach (zdrowie fizyczne, uczucia, postrzeganie siebie, sport i wypoczynek, praca i szkoła, radzenie sobie z hemofilią, leczenie, przyszłość, planowanie rodziny oraz partnerstwo i seksualność). W przebiegu badania zaobserwowano poprawę średniego wyniku kwestionariusza – średni wynik Haem-A-QoL na początku badania wyniósł 37,02, natomiast w 52. tygodniu 29,66. Średnia zmiana wyników ocenionych pacjentów (N=98) liczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -6,74 (95% CI: -10,13; -3,36, p<0,0001).

Krótki Formularz Informacyjny Systemu Pomiarów Wyników Raportowanych przez Pacjentów (PROMIS)

Analiza dotyczyła zmiany w 52. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku oceny nasilenia bólu dla pacjentów w Grupie A. Ból oceniano za pomocą Krótkiego Formularza Intensywności Bólu 3a. Ocena składała się z trzech pytań dotyczących intensywności bólu, którego doświadczył pacjent w ciągu ostatnich 7 dni. Każde pytanie zawierało 5 odpowiedzi ocenianych od 1 (brak bólu) do 5 (bardzo silny ból). Całkowity zakres punktów w skali natężenia bólu wynosił więc od 3 (brak bólu) do 15 (bardzo silny ból). W przebiegu badania zaobserwowano niewielką poprawę średniego wyniku kwestionariusza – średni wynik PROMIS 3a na początku badania wyniósł 2,47, natomiast w 52. tygodniu 2,21. Średnia zmiana wyników ocenionych pacjentów (N=119) liczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -0,21 (95% CI: -0,41; -0,02, p=0,03).

Wynik Zdrowia Stawów w Hemofilii (HJHS)

Analiza dotyczyła zmiany w 52. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku opisującym stan stawów pacjentów w Grupie A. Zakres skali waha się od 0 do 124, przy czym wyższe wyniki wskazują na gorszy stan stawów. Wyjściowo, średnia (SD) całkowitej punktacji HJHS wynosiła 18,1 (18,4) w Grupie A i 26,3 (13,2) w Grupie B. Rutynowa profilaktyka efanezoktokogiem alfa u uczestników, którzy wcześniej otrzymywali standardową profilaktyczną terapię FVIII (Grupa A) spowodowała statystycznie istotną poprawę wyniku HJHS – średnia zmiana całkowitego wyniku HJHS od wartości wyjściowej do 52. tygodnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -1,54 (95% CI: -2,70; -0,37, p=0,01).

W Grupie B średnia (SD) zmiana od wartości wyjściowej do 52. tygodnia w całkowitym wyniku HJHS wyniosła -4,1 (8,7), również wskazując na poprawę stanu stawów.

¹¹ Von Drygalski A. et al., *Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A*, N Engl J Med. 2023;388:310-8, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2209226> [dostęp: 12.08.2024].

¹² Clinical Trials, NCT04161495, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04161495?intr=%20Efanesoctocog%20alfa&rank=6&tab=results> [dostęp: 12.08.2024].

Roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate, ABR*)

Skuteczność dawki tygodniowej 50 j.m./kg produktu leczniczego Altuvoc w rutynowej profilaktyce oceniano na podstawie średniej wartości rocznego wskaźnika krwawień (ABR) i na porównaniu ABR w trakcie profilaktyki w ramach badania klinicznego XTEND-1 z ABR w trakcie profilaktyki czynnikiem VIII przed włączeniem do badania. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników ABR w przypadku prowadzonej profilaktyki produktem leczniczym Altuvoc, leczenia na żądanie produktem Altuvoc oraz po zmianie leczenia na profilaktykę z wykorzystaniem ocenianej technologii u uczestników w wieku ≥ 12 lat.

Tabela 11. Podsumowanie rocznego wskaźnika krwawień (ang. *annualized bleeding rate, ABR*)

Punkt końcowy	Grupa A – Profilaktyka ¹ N=133	Grupa B – Leczenie na żądanie ² N=26	Grupa B – Profilaktyka ² N=26
Krwawienia			
Średnia ABR (95% CI)	0,71 (0,52; 0,97)	21,41 (18,81; 24,37)	0,70 (0,33; 1,49)
Mediana ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,04)	21,13 (15,12; 27,13)	0,00 (0,00; 0,00)
Liczba uczestników bez krwawień, %	64,7	0	76,9
Spontaniczne krwawienia			
Średnia ABR (95% CI)	0,27 (0,18; 0,41)	15,83 (12,27; 20,43)	0,44 (0,16; 1,20)
Mediana ABR (IQR)	0,00 (0,00; 0,00)	16,69 (8,64; 23,76)	0,00 (0,00; 0,00)
Liczba uczestników bez krwawień, %	80,5	3,8	84,6
Krwawienia do stawów			
Średnia ABR (95% CI)	0,51 (0,36; 0,72)	17,48 (14,88; 20,54)	0,62 (0,25; 1,52)
Mediana ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	18,42 (10,80; 23,90)	0,00 (0,00; 0,00)
Liczba uczestników bez krwawień, %	72,2	0	80,8

¹ Uczestnicy przypisani do otrzymywania produktu leczniczego Altuvoc w ramach profilaktyki przez 52 tygodnie

² Uczestnicy przypisani do otrzymywania produktu leczniczego Altuvoc przez 26 tygodni

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*), pomiędzy 25. a 75. percentylem

Źródło: ChPL Altuvoc https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf, s.11.

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania XTEND-1 było porównanie ABR pomiędzy cotygodniową profilaktyką z wykorzystaniem produktu Altuvoc a profilaktyką prowadzoną przed badaniem, z użyciem dostępnych na rynku produktów czynnika krzepnięcia VIII. Porównanie to przeprowadzono u 77 uczestników w Grupie A, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu obserwacyjnym (przyjmując profilaktykę innym czynnikiem VIII) oraz u których okres oceny skuteczności wyniósł co najmniej 26 tygodni (w badaniu obserwacyjnym oraz w badaniu XTEND-1).

Tabela 12. Porównanie wewnątrzsobnicze ABR w trakcie profilaktyki produktem leczniczym Altuvoc z profilaktyką czynnikiem VIII przed włączeniem do badania

Punkt końcowy	Profilaktyka w ramach badania klinicznego produktu leczniczego Altuvoc N=77	Leczenie standardowe przed włączeniem do badania – profilaktyka czynnikiem VIII N=77
Mediana okresu obserwacji, tygodnie (IQR)	50,09 (49,07; 51,18)	50,15 (43,86; 52,10)
Krwawienia		
Średnia ABR (SD)	0,69 (1,51)	2,98 (5,21)
Mediana	0,00	1,07
Zmniejszenie ABR, % Wartość-p	77 < 0,0001	
Mediana ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,04)	1,07 (0,00; 3,74)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*), pomiędzy 25. a 75. percentylem

Źródło: EPAR Altuvoc https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/altuvoc-epar-public-assessment-report_en.pdf, s.60.

Przeprowadzone analizy potwierdziły wyższość (superiority) profilaktyki z zastosowaniem efanezoktokogu alfa nad profilaktyką prowadzoną przed włączeniem do badania z zastosowaniem innych czynników krzepnięcia VIII.

Komentarz analityków

Należy zwrócić uwagę na stosunkowo wysoką średnią ABR w grupie wcześniejszej, standardowej profilaktyki.

Według ChPL, dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta. Biorąc pod uwagę powyższe można przypuszczać, iż w przypadku zwiększenia dawki / częstości dawkowania w podczas wcześniejszego, standardowego leczenia liczba krwawień byłaby mniejsza, a średnia wartość ABR uległa zmniejszeniu.

Skuteczność w kontrolowaniu krwawienia – liczba wstrzyknięć efanezoktokogu alfa oraz ocena odpowiedzi na leczenie w oparciu o skalę ISTH-4

W badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży (XTEND-1) leczono łącznie 362 epizody krwawienia efanezoktokogiem alfa, przy czym większość z nich występowała w trakcie leczenia na żądanie (Grupa B). Większość epizodów krwawienia wystąpiła do stawów. Do oceny odpowiedzi na leczenie zastosowano 4-punktową skalę ISTH-4: doskonała, dobra, umiarkowana i brak odpowiedzi. Kontrola epizodów krwawienia była podobna w Grupie A i Grupie B. Należy zaznaczyć, że brak komparatora w badaniu uniemożliwia wiarygodną interpretację przedstawionych wyników. Skuteczność w zakresie kontroli epizodów krwawienia u uczestników w wieku ≥ 12 lat podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie skuteczności w zakresie kontroli krwawienia

Liczba epizodów krwawienia		N=362
Liczba wstrzyknięć w celu leczenia epizodu krwawienia, N (%)	1 wstrzyknięcie	350 (96,7)
	2 wstrzyknięcia	11 (3,0)
	> 2 wstrzyknięcia	1 (0,3)
Mediana dawki całkowitej w leczeniu epizodu krwawienia (j.m./kg) (IQR)		50,93 (50,00; 51,85)
Liczba wstrzyknięć kwalifikujących się do oceny		N=332
Odpowiedź na leczenie epizodu krwawienia, N (%)	Doskonała lub dobra	315 (94,9)
	Umiarkowana	14 (4,2)
	Brak odpowiedzi	3 (0,9)

Źródło: ChPL Altuvoc https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf, s.12.

Skuteczność kliniczna w trakcie rutynowej profilaktyki u dzieci (XTEND-Kids)

Do badania włączono łącznie 74 dzieci (38 dzieci w wieku poniżej 6 lat i 36 dzieci w wieku od 6 do 12 lat). Wszyscy (z wyjątkiem jednego uczestnika, który nie otrzymał cotygodniowego leczenia profilaktycznego zgodnie z protokołem przez dłuższy czas) otrzymywali efanezoktokog alfa w ramach rutynowej profilaktyki raz na tydzień przez 52 tygodni.

Roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate, ABR*)

Rutynowa profilaktyka

Skuteczność cotygodniowej dawki 50 j.m./kg produktu leczniczego Altuvoc w ramach rutynowej profilaktyki oceniano za pomocą średniej ABR. Analiza czułości (N=73), z której wykluczono jednego uczestnika, który nie otrzymał cotygodniowego leczenia profilaktycznego określonego w protokole przez dłuższy czas, wykazała średnią wartość ABR (95% CI) równą 0,6 (0,4; 0,9) i mediany (IQR) ABR wynoszącej 0 (0; 1,0) dla leczonych krwawień. U 47 dzieci (64,4%) nie wystąpił żaden epizod krwawienia, który wymagałby leczenia.

Kontrolowanie krwawień

W przebiegu badania XTEND-Kids leczono łącznie 43 epizody krwawień. Pod kątem odpowiedzi na leczenie oceniono 37 z 43 krwawień – większość z nich (97,3%) oceniono jako dające doskonałą lub dobrą odpowiedź.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Główne dane z oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Altuvoc pochodzą z trzech badań III fazy: badania rejestracyjnego XTEND-1 (N=159), badania przeprowadzonego w populacji pediatrycznej XTEND-Kids (N=74) oraz trwającego, długoterminowego badania XTEND-ed. Łącznie przeanalizowano dane dla 277 pacjentów (data odcięcia danych: 30 czerwca 2022 r.).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek uczestników, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w badaniu rejestracyjnym XTEND-1 oraz badaniach XTEND-Kids i XTEND-ed.

Tabela 14. Ogólny profil bezpieczeństwa

Kategoria	XTEND-1 N=159 n (%)	XTEND-Kids N=74 n (%)	Łącznie* N=277 n (%)
Jakiegolwiek TEAE	135 (84,9)	63 (85,1)	230 (83,0)
Ciężkie TEAE (TESAE)	27 (17,0)	9 (12,2)	44 (15,9)
TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia (ang. <i>discontinuation</i>)	4 (2,5)	0	4 (1,4)
TEAE związane z leczeniem	9 (5,7)	4 (5,4)	16 (5,8)
TESAE związane z leczeniem	1 (0,6)	0	2 (0,7)
TEAE prowadzące do śmierci	1 (0,6)	0	1 (0,4)

*Obejmuje pacjentów z badań XTEND-1, XTEND-Kids oraz XTEND-ed

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*)

TESAE – ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent serious adverse event*)

Źródło: EPAR Altuvoc https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/altuvoc-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 77 [dostęp: 7.08.2024].

Częstość występowania TEAE w badaniach XTEND-1 i XTEND-Kids była zbliżona i wyniosła ok. 85%. Z kolei u wszystkich analizowanych pacjentów łącznie częstość ta wyniosła 83%.

Najczęściej zgłaszane TEAE (>5% uczestników) pośród wszystkich pacjentów łącznie obejmowały: bóle stawów (16,6%), ból głowy (15,9%), COVID-19 (12,6%), zapalenie nosa i gardła (11,6%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (10,5%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

W grupie połączonych danych z badań fazy III najczęściej zgłaszane TESAE obejmowały artropatię hemofilową u 4 (1,4%) pacjentów, z kolei artropatię, chorobę zwyrodnieniową stawów, zakażenie urządzenia do dostępu naczyniowego i złamanie kości udowej odnotowano u 2 (0,7%) uczestników badań. Większość TESAE została oceniona przez badacza jako niezwiązana z badanym lekiem. Dwa ciężkie zdarzenia niepożądane zostały uznane za związane z podawaną interwencją tj. zmniejszenie liczby limfocytów CD4 i zakrzepica (na grzbiecie prawej dłoni). Jedno niepowiązane z leczeniem TESAE związane z przerzutami raka trzustki zakończyło się zgonem pacjenta. Ponadto, u 2 uczestników TEAE doprowadziły do przerwania leczenia: u jednego, wyżej wspomnianego pacjenta, z powodu zmniejszenia liczby limfocytów CD4 oraz u drugiego pacjenta ze złamaniem kości piszczelowej i strzałkowej, u którego zastosowano inny produkt z czynnikiem VIII.

W badaniu długoterminowego bezpieczeństwa XTEND-ed u 2 uczestników TEAE doprowadziły do przerwania leczenia. Zdarzenia te obejmowały złamanie kości udowej i nadgarstka spowodowane upadkiem u jednego uczestnika oraz zakrzepicę żył głębokich (ang. *Deep Vein Thrombosis*, DVT) u drugiego pacjenta. Dodatkowo u jednego pacjenta zgłoszono udar mózgu niezwiązany z badanym lekiem. Uczestnik ten został wycofany z badania z powodu stosowania leków przeciwzakrzepowych.

Ocena niepożądanych reakcji na przyjmowany lek (ang. *adverse drug reaction*, ADR) wykazała, że w grupie pacjentów badania XTEND-1 najczęściej występującymi ADRs były ból głowy i ból stawów (23,9% każde) oraz ból pleców (6,9%), ból kończyn (6,3%) i gorączka (3,1%). Z kolei w populacji pediatrycznej w badaniu XTEND-Kids najczęściej odnotowywano gorączkę (13,5%), wymioty (10,8%), ból stawów (9,5%), ból kończyn (6,8%) oraz ból głowy (5,4%). Zarejestrowane ADRs wśród wszystkich pacjentów łącznie dotyczyły bólu stawów (16,6%), bólu głowy (15,9%), gorączki (6,1%) oraz bólu kończyn (5,8%).

Ogółem u 4 pacjentów w kluczowym badaniu XTEND-1 rozwinęły się przeciwciała przeciwciało (ang. *anti-drug antibody*, ADA) związane z leczeniem – wszyscy pacjenci byli przypisani do ramienia B (leczenie na żądanie). Stwierdzono natomiast, że profile farmakokinetyczne uczestników z przeciwciałami ADA są porównywalne do profili uczestników bez przeciwciał ADA. U żadnego z uprzednio leczonych pacjentów stosujących ocenianą technologię nie rozwinęło się natomiast przeciwciało hamujące względem czynnika VIII na poziomie $\geq 0,6$ BU/mL we wszystkich badaniach klinicznych.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest, AESI*) dotyczyły przede wszystkim: zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń naczyniowych oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Kategorie częstości definiuje się następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego Altuvoc w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ¹	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Często
	Wysypka ²	Często
	Pokrzywka ³	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból kończyn	Często
	Ból pleców	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ⁴	Niezbyt często

¹ Ból głowy, w tym migrena.

² Wysypka, w tym wysypka grudkowo-plamista.

³ Pokrzywka, w tym pokrzywka grudkowa.

⁴ Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, w tym krwiak w miejscu wstrzyknięcia i zapalenie skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Źródło: ChPL Altuvoc https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf, s. 8 [dostęp: 8.08.2024].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹³, na dzień 21.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Altuvoc.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁴ na dzień 21.01.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej efanezoktokog alfa. Wyszukiwanie zawężono do ocenianego wskazania tj. leczenie pacjentów z hemofilią A (niedoborem czynnika VIII). Zidentyfikowano 85 przypadków działań niepożądanych, z czego 35 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 0 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

¹³ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6> [dostęp: 21.01.2025].

¹⁴ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 21.01.2025].

- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (38);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (23);
- zaburzeń naczyniowych (23);
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz tkanki łącznej (19);
- zaburzeń układu nerwowego (17);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (12);
- zaburzeń w badaniach laboratoryjnych (10).

W bazie EudraVigilance¹⁵ do dnia 21.01.2025 r. nie odnotowano przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Altuvoc.

W bazie VigiAccess¹⁶ prowadzonej przez WHO, w dniu 21.01.2025 r. odnotowano 207 przypadków działań niepożądanych substancji czynnej efanezoktokog alfa, w tym najczęściej wymieniano:

- urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (86);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (49);
- zaburzenia naczyniowe (57);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (41);
- zaburzenia układu nerwowego (27);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (23);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności:

Skuteczność leku Altuvoc oceniano w dwóch badaniach klinicznych III fazy – jedno badanie przeprowadzono u dorosłych i młodzieży (XTEND-1), a drugie u dzieci w wieku poniżej 12 lat (XTEND-Kids). U wszystkich pacjentów stwierdzono ciężką hemofilię A oraz wszyscy byli uprzednio leczeni. Należy zaznaczyć, że w głównym badaniu rejestracyjnym XTEND-1 odnotowano wysoki odsetek poważnych odstępstw od protokołu (28,9%), co z kolei ma wpływ na wiarygodne wnioskowanie o skuteczności ocenianej interwencji.

Analiza wyników dotyczących jakości życia w badaniu XTEND-1 obejmowała zmianę wyników w 52. tygodniu leczenia efanezoktokogiem alfa w stosunku do wartości wyjściowej. Ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem trzech kwestionariuszy (Kwestionariusz Jakości Życia Związanej ze Zdrowiem dla Dorosłych z Hemofilią, Krótki Formularz Informacyjny Systemu Pomiarów Wyników Raportowanych przez Pacjentów – Nasilenie Bólu oraz Wynik Zdrowia Stawów w Hemofilii). Zaobserwowane zmiany, choć statystycznie istotne, były niewielkie i nieznane jest ich znaczenie kliniczne.

Średni roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*, ABR) wyniósł 0,71 (95% CI: 0,52; 0,97) w grupie stosującej cotygodniową profilaktykę z użyciem ocenianej technologii (Grupa A, N=133). Porównanie wewnątrzosobnicze ABR podczas pierwszych 26 tygodni leczenia na żądanie produktem leczniczym Altuvoc z ABR w kolejnych 26 tygodniach w trakcie profilaktyki ocenianą technologią podawaną raz na tydzień (Grupa B, N=26) wykazało klinicznie istotne zmniejszenie liczby krwawień o 97% w przypadku tygodniowego schematu profilaktycznego i zwiększenie odsetka pacjentów bez krwawień z 0 do 76,9%.

Porównanie wewnątrzosobnicze ABR w trakcie profilaktyki podczas trwania badania klinicznego oraz przed włączeniem do badania klinicznego wykazało statystycznie istotne zmniejszenie o 77% ($p < 0,0001$) w zakresie ABR w rutynowej profilaktyce efanezoktokogiem alfa w porównaniu z profilaktyką czynnikiem VIII przed włączeniem do badania.

Ogółem w 2 ramionach leczenia (Grupa A i Grupa B) podano 375 wstrzyknień efanezoktokogu alfa w celu leczenia 362 epizodów krwawienia, z których 332 oceniono pod kątem odpowiedzi. Większość wstrzyknień (94,9%) oceniono jako dające doskonałą lub dobrą odpowiedź. Należy zaznaczyć jednak, że brak komparatora w badaniu uniemożliwia wiarygodną interpretację przedstawionego wyżej wyniku.

Wyniki badania XTEND-Kids u dzieci w wieku poniżej 12 lat są zgodne z danymi dotyczącymi dorosłych i młodzieży. Średni ABR (95% CI) wyniósł 0,6 (0,4; 0,9). U 47 dzieci (64,4%) nie wystąpił żaden epizod krwawienia, który wymagałby leczenia. W przebiegu badania leczono łącznie 43 epizody krwawień u dzieci. Pod

¹⁵ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 21.01.2025].

¹⁶ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 21.01.2025].

kątem odpowiedzi na leczenie oceniono 37 z 43 krwawień – większość z nich (97,3%) oceniono jako dające doskonałą lub dobrą odpowiedź.

Podsumowanie bezpieczeństwa:

Główne dane do oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego XTEND-1 oraz badań XTEND-Kids (populacja pediatryczna) i trwającego, długoterminowego badania XTEND-ed, w których efanezoktokog alfa podawano pacjentom w dawce 50 IU/kg m.c. raz na tydzień.

Częstość występowania TEAE w badaniach XTEND-1 i XTEND-Kids była zbliżona i wyniosła ok. 85%. Z kolei u wszystkich analizowanych pacjentów łącznie (XTEND-1, XTEND-Kids i XTEND-ed; N=277) częstość ta była podobna i wyniosła 83%. Według zbiorczych danych ze wszystkich 3 badań najczęściej zgłaszane TESAE obejmowały artropatię hemofilową, zgłoszoną u 4 (ok. 1,4%) pacjentów.

Wśród najczęściej występujących ADRs w badaniach XTEND-1 i XTEND-Kids wymieniano: ból głowy (ok. 24% vs. 5,4%), ból stawów (ok. 24% vs. 9,5%), ból kończyn (6,3% vs. 6,8%) oraz gorączkę (3,1% vs. 13,5%). Z kolei u wszystkich pacjentów łącznie najczęściej zgłaszane ADRs obejmowały: ból stawów (16,6%), ból głowy (15,9%), gorączkę (6,1%) i ból kończyn (5,8%).

Ogółem u 4 pacjentów w badaniu XTEND-1 rozwinęły się ADA związane z leczeniem – wszyscy pacjenci byli włączeni do ramienia B (leczenie na żądanie).

Dwa ciężkie zdarzenia niepożądane zostały uznane za związane z podawanym lekiem tj. zmniejszenie liczby limfocytów CD4 i zakrzepica (na grzbiecie prawej dłoni). W badaniu XTEND-ed u 2 uczestników TEAE doprowadziły do przerwania leczenia. Zdarzenia te obejmowały złamania kości udowej i nadgarstka spowodowane upadkiem u jednego uczestnika oraz DVT u innego pacjenta. Dodatkowo, u jednego pacjenta zgłoszono udar mózgu, który jednak nie został uznany za związany z badanym lekiem.

Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniach XTEND-1 i XTEND-Kids był zbliżony. Dane przekazane z długoterminowego badania bezpieczeństwa XTEND-ed były ograniczone. Nie zaobserwowano żadnych zgonów związanych z podawaniem leku Altuvoc. W badaniach nie wystąpiły również przypadki anafilaksji i reakcji alergicznych. Żaden pacjent nie rozwinął inhibitorów czynnika VIII, przy czym podkreślono, że u pacjentów przyjmujących efanezoktokog alfa istnieje ryzyko rozwoju takich inhibitorów.

Należy zwrócić uwagę na przypadki zdarzeń naczyniowych (zakrzepica oraz udar) u pacjentów przyjmujących badany lek. Zjawisko to wymaga dalszych obserwacji i oceny w długoterminowym badaniu. Ponadto, warto również wspomnieć, że wciąż brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa podawania leku Altuvoc u wcześniej nieleczonych pacjentów i osób powyżej 65 r.ż. Obecnie nie ma dostępnych wyników oceny technologii Altuvoc w badaniu RCT.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Dane wejściowe do modelu

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

Ze względu na brak jednoznacznych dowodów świadczących o wyższości ocenianej technologii nad aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, w ramach oceny ekonomicznej wykonano jedynie zestawienie kosztów leku z wyłoniionymi w warunkach polskich komparatorami.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Zgodnie z ChPL Altuvoc, dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Zalecane dawkowanie leku w celu rutynowej profilaktyki, w leczeniu na żądanie, w celu kontrolowania epizodów krwawienia i w leczeniu okołoperacyjnym u dorosłych i dzieci to 50 j.m./kg m.c. podawane raz na tydzień.
- W kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt rutynowej profilaktyki, bez kosztów ewentualnych dawek stosowanych w leczeniu krwawień oraz podczas zabiegów chirurgicznych.
- Przyjęto roczny (52 tygodnie) horyzont czasowy, zgodnie z czasem trwania leczenia w głównym badaniu rejestracyjnym.
- Z uwagi na fakt, że lek może być przyjmowany zarówno w populacji osób dorosłych, jak i w pediatricznej, średnią masę ciała dorosłych pacjentów z głównego badania rejestracyjnego XTEND-1 (78,5 kg) przyjęto za możliwy wariant maksymalny rocznych kosztów.
- W badaniu rejestracyjnym XTEND-Kids brali udział chłopcy w wieku ok. 6 lat (średnia z badania). Ze względu na brak informacji o średniej masie ciała pacjentów w badaniu uznano, że prawidłowa masa ciała dziecka w tym przedziale wiekowym wynosi ok. 20,5 kg¹⁷, co przyjęto za wariant minimalny w poniższych obliczeniach.
- W kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt leku Altuvoc, nie uwzględniono natomiast kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych [redacted], którą przeliczono na jednostkę 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 6.12.2024 r.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 16. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,2669	Tabela nr 237/A/NBP/2024 z dnia 2024-12-06
Dawka zalecana leku Altuvoc na podanie [j.m./kg m.c.]	50	ChPL Altuvoc
Cykl leczenia [dni]	7	ChPL Altuvoc
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Altuvoc
Cena efanezoktokogu alfa za 1 j.m. [PLN]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

¹⁷ [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/growth-reference-5-19-years/weight-for-age-\(5-10-years\)/cht-wfa-boys-perc-5-10years.pdf?sfvrsn=d45317d3_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/growth-reference-5-19-years/weight-for-age-(5-10-years)/cht-wfa-boys-perc-5-10years.pdf?sfvrsn=d45317d3_4) [dostęp: 13.08.2024].

7.2.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Altuvoco, zgodnie z dawkowaniem leku opisanym w ChPL.

Tabela 17. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Dawka na podanie [j.m./kg mc.]	Masa ciała [kg]	Długość trwania cyklu [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za j.m. [PLN]	Roczny koszt terapii [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=1x2x5x6
Wariant minimalny						
50	20,5	7	1	52		
Wariant maksymalny						
50	78,5	7	1	52		
					Średnia	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków

Ze względu na brak komparatora w badaniach rejestracyjnych (XTEND-1 i XTEND-Kids), analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów leczenia ocenianą interwencją oraz dwiema opcjami terapeutycznymi, które zostały uznane za odpowiednie komparatory w warunkach polskich.

Po przeanalizowaniu wytycznych klinicznych oraz dostępnych w Polsce schematów leczenia pacjentów chorych na hemofilię A, za właściwy komparator do ocenianej technologii w warunkach polskich uznano terapię z wykorzystaniem innych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII – czynnika rekombinowanego, tj. Elocty (efmoroctokog alfa) oraz osoczo pochodnego, tj. Immunate. Oszacowano roczny koszt terapii (52 tygodnie) wybranymi komparatorami i porównano go z kosztem ocenianej technologii.

Założenia dla komparatora:

- Oszacowanie kosztów Immunate 250 j.m. wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Immunate Baxter 250¹⁸, natomiast koszty produktu Elocta 250 j.m. obliczono zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Elocta¹⁹.
- W przypadku obu wyróżnionych komparatorów dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.
- Ze względu na duże rozbieżności w zakresie dawek stosowanych w leczeniu krwawień oraz podczas zabiegów chirurgicznych, do poniższego oszacowania przyjęto, podobnie jak w przypadku szacowania kosztów interwencji, jedynie dawki stosowane w długookresowej profilaktyce.
- Zgodnie z ChPL Elocta w przypadku profilaktyki długotrwałej zalecana dawka to 50 IU/kg mc. czynnika VIII na kg masy ciała w odstępach co 3-5 dni. Do poniższych założeń przyjęto zatem średni wariant profilaktyki co 4 dni.
- Zgodnie z ChPL Immunate Baxter w profilaktyce długookresowej krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20–40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2–3 dni. Do poniższego oszacowania przyjęto natomiast średni wariant: 40 j.m./kg mc. co 2,5 dnia.
- Ceny powyższych produktów leczniczych zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r.²⁰ Poniższe oszacowania nie uwzględniają więc ewentualnych mechanizmów RSS.
- Terapie z wykorzystaniem powyższych produktów leczniczych są dostępne w Polsce w ramach ogólnopolskiego programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”, a przypadku dzieci również w ramach programu lekowego B.15.

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów leczenia ocenianą technologią i wybranymi komparatorami.

¹⁸ ChPL Immunate Baxter 250 http://chpl.com.pl/data_files/2013-11-22_immunate_sd_250_iu_spc_n2v4.pdf [dostęp: 13.08.2024].

¹⁹ ChPL Elocta https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/eloceta-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.08.2024].

²⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 21.01.2025].

Tabela 18. Oszacowanie rocznych kosztów wybranych komparatorów

Substancja czynna	Masa ciała [kg]	Dawka na podanie j.m./kg mc.]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za j.m. [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7	8=2×3×6×7
Elocta							
Efimoroktokog alfa	20,5	50	4	1	91	2,7	251 843
	78,5	50	4	1	91	2,7	964 373
						Średnia	608 108
Immunate Baxter 250							
Ludzki czynnik krzepnięcia VIII	20,5	40	2,5	1	146	1,44	172 397
	78,5	40	2,5	1	146	1,44	660 154
						Średnia	416 257

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i wyłonionych w warunkach polskich komparatorów

Wariant	Lek [PLN]	Komparator – Elocta [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Altuvoc)		608 108	
Średni		608 108	
Maksymalny (+20% ceny Altuvoc)		608 108	
Wariant	Lek [PLN]	Komparator – Immune Baxter 250 [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Altuvoc)		416 257	
Średni		416 257	
Maksymalny (+20% ceny Altuvoc)		416 257	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Średni roczny koszt terapii produktem leczniczym Elocta wyniósł ok. 610 tys. PLN, natomiast lekiem Immunate Baxter 250 ok. 420 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a lekiem Elocta wyniosła ok. [] PLN [], z kolei pomiędzy ocenianą interwencją a lekiem Immune Baxter 250 wyniosła ok. [] PLN [].

Należy podkreślić, że ze względu na przyjęte założenia obejmujące m.in. wagę pacjentów oraz dawki komparatorów stosowane jedynie w długookresowej profilaktyce oraz fakt, że w przypadku dzieci poniżej 12 r.ż. dawkowanie produktu leczniczego Elocta może być inne, powyższe oszacowanie związane jest z dużą niepewnością.

7.3. Model farmakoekonomiczny

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Altuvoc we wskazaniu: leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12.08.2024 roku, a zaktualizowano w dniu 22.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Altuvoc oraz efanezoktokog alfa, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>

-
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
 - Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
 - Francja – <http://www.has-sante.fr/>
 - Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
 - Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
 - Australia – <http://www.health.gov.au>
 - Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
 - Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono żadnych analiz. W wyniku przeszukania wolnotekstowego odnaleziono i włączono natomiast poster konferencyjny autorstwa Qi Fan 2024 r.²¹ Charakterystykę metodyki oraz wyniki odnalezionej publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

²¹ Qi Fan, John A. Carter, Ali G. Mokdad et al., *Budget Impact of Factor VIII Treatments for Hemophilia A in the United States*. 2024, https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2024/ispor24fanee84poster137653-pdf.pdf?sfvrsn=9b9cfee3_0 [dostęp: 12.08.2024].

Tabela 20. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																				
Qui Fan 2024 Link	Populacja: dorośli i dzieci z hemofilią A (bez inhibitorów czynnika VIII). Typ analizy: BIA; dodatkowy koszt na pacjenta na rok (ang. <i>per patient per year</i>, PPPY) i na członka miesięcznie (ang. <i>per member per month</i>, PMPM). Horizont czasowy: 5 lat (60 miesięcy). Źródła danych klinicznych: - Dane z sieci kompleksowych ośrodków leczenia hemofilii (ang. <i>comprehensive haemophilia treatment centres</i>, HTC) zlokalizowanych w całych Stanach Zjednoczonych – lata 2012-2018 (dot. mężczyzn z hemofilią). - Dane z amerykańskiej bazy danych aptek specjalistycznych (lata 2015-2018) dla pacjentów z hemofilią A. - Dane z aptecznych baz danych (lipiec 2017 r. – maj 2020 r.) od pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów w USA. - Informacje o produkcie leczniczym (Elokta, Adynovi, Advante i Altuviiio) ze strony FDA*.	Rekombinowane FVIII: - efmoroktokog alfa; - rurioktokog alfa pegol; - oktokog alfa.	Roczny koszt profilaktyki krwawień u dorosłych z wykorzystaniem rekombinowanych FVIII w przeliczeniu na jednego pacjenta (PPPY): - efanezoktokog alfa – 796,7 tys. USD; - efmoroktokog alfa – 698,5 tys. USD; - rurioktokog alfa pegol – 643,9 tys. USD; - oktokog alfa – 369,9 tys. USD. Koszt terapii rekombinowanymi FVIII w momencie występowania krwawień przełomowych^a o umiarkowanym nasileniu oraz roczny koszt tych terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta: <table> <tr> <th></th><th>Koszt [USD]</th><th>Mediana ABR</th><th>Roczny koszt na pacjenta [USD]</th></tr> <tr> <td>efanezoktokog alfa</td><td>14,8 tys.</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>efmoroktokog alfa</td><td>3,2 tys.</td><td>1,6</td><td>7,6 tys.</td></tr> <tr> <td>rurioktokog alfa pegol</td><td>2,6 tys.</td><td>1,9</td><td>7,5 tys.</td></tr> <tr> <td>oktokog alfa</td><td>1,9 tys.</td><td>1,0</td><td>2,8 tys.</td></tr> </table> Inkrementalny wpływ terapii z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa na budżet: - W pierwszym roku: ok. 721 tys. USD: - PPPY: + 12,9 tys. USD; - PMPM: + 0,06 USD. - W piątym roku: ok. 2,1 mln USD: - PPPY: + 34,1 tys. USD; - PMPM: + 0,12 USD. Scenariusz 5-letni w przeliczeniu na 1 mln pacjentów: + 7,5 mln USD. Wniosek: - Wymagane 37% obniżki ceny efanezoktokogu alfa, aby osiągnąć neutralny wpływ na budżet w ciągu 5 lat dla profilaktyki u dorosłych w porównaniu z innymi produktami rekombinowanego czynnika VIII. Uwagi i ograniczenia: - Model przyjmuje, że przeciętna waga dorosłego pacjenta wynosi 70 kg, a dorośli stanowią 85% populacji objętej analizą. - Analiza nie bierze pod uwagę możliwości dostosowania dawkowania do indywidualnych potrzeb pacjenta, co mogłoby potencjalnie zmniejszyć liczbę krwawień. - Analiza wpływu na budżet opiera się głównie na kosztach nabycia leków i nie uwzględnia stosunkowo mniejszych, ale potencjalnie istotnych źródeł kosztów. - Brak bezpośrednich badań porównawczych między różnymi produktami rFVIII oznacza, że wyniki analizy mają jedynie charakter orientacyjny i nie można na ich podstawie wyciągać wniosków dotyczących rzeczywistych wyników klinicznych ani bezpieczeństwa stosowania poszczególnych produktów.		Koszt [USD]	Mediana ABR	Roczny koszt na pacjenta [USD]	efanezoktokog alfa	14,8 tys.	0	0	efmoroktokog alfa	3,2 tys.	1,6	7,6 tys.	rurioktokog alfa pegol	2,6 tys.	1,9	7,5 tys.	oktokog alfa	1,9 tys.	1,0	2,8 tys.
	Koszt [USD]	Mediana ABR	Roczny koszt na pacjenta [USD]																				
efanezoktokog alfa	14,8 tys.	0	0																				
efmoroktokog alfa	3,2 tys.	1,6	7,6 tys.																				
rurioktokog alfa pegol	2,6 tys.	1,9	7,5 tys.																				
oktokog alfa	1,9 tys.	1,0	2,8 tys.																				

*Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Agency*)

^a Krwawienia przełomowe – występują pomimo stosowania terapii profilaktycznej lub innego leczenia mającego na celu zapobieganie krwawieniom

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie strony internetowej podanej w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Altuvocot odnaleziono jedną analizę (poster konferencyjny) ze Stanów Zjednoczonych dla substancji czynnej efanezoktokog alfa (amerykański odpowiednik leku Altuvocot pod nazwą Altuviio). W publikacji autorstwa Qi Fan z 2024 r. zwrócono uwagę na fakt, że dodanie efanezoktokogu alfa do schematu leczenia hemofilii A wiąże się ze znaczącym dodatkowym wpływem na budżet płatników, wynoszącym 7,5 mln USD (≈29,6 mln PLN) w okresie 5 lat, przy założeniu hipotetycznego planu leczenia dla 1 miliona osób. Ponadto, szacuje się, że dodatkowe koszty zakupu ocenianego leku znacznie przewyższają oszczędności medyczne wynikające z jego niższego wskaźnika krwawień (ABR) w porównaniu z innymi produktami rFVIII. Jak oszacowano, by osiągnąć neutralny wpływ na budżet w ciągu 5 lat dla profilaktyki u dorosłych w porównaniu z innymi produktami rekombinowanego czynnika VIII, wymagane byłoby obniżenie ceny produktu o 37%.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Altuvocot (efanezoktokog alfa) we wskazaniu: leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), 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 – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9.08.2024 r., a zaktualizowano w dniu 22.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Altuvocot i efanezoktokog alfa. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/rejon	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence NICE Wielka Brytania 2024 Link	Leczenie i zapobieganie epizodom krwawień w hemofilii A.	W trakcie	Przewiduje się, że temat ten będzie miał znaczenie dla pacjentów, opiekunów, specjalistów i pracowników zdrowia publicznego, aby zapewnić realizację korzyści klinicznych, zajęcie się nierównościami w użytkowaniu i pomóc im w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS. Ostatnie posiedzenie komitetu: 7.08.2024 r.
Canada's Drug Agency CAD Kanada 2024 Link	Do stosowania u dorosłych i dzieci z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w rutynowej profilaktyce w celu zmniejszenia częstości epizodów krwawienia, leczenia na żądanie i kontroli epizodów krwawienia oraz okołooperacyjnego leczenia krwawienia.	W trakcie	Przegląd zwrotu kosztów. Przewidywany termin decyzji: brak danych.

Organizacja rok kraj/rejon	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland, Holandia 2024 Link	Do leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) we wszystkich grupach wiekowych.	W trakcie	Altuvoc znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>). W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek ten oczekuje na dalsze analizy porównujące z obecnym standardem opieki, biorąc pod uwagę zaproponowaną cenę w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii. Narodowy Instytut Zdrowia doradza Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu zwrot kosztów efanezoktokog alfa (Altuvoc) z podstawowego pakietu ubezpieczeń zdrowotnych po negocjacjach cenowych. Cena netto leku nie powinna przekraczać ceny netto standardowego leczenia produktami zawierającymi czynnik VIII.
Haute Autorité de Santé HAS Francja 2024 Link	Profilaktyka u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i bez inhibitora czynnika VIII, niewystarczająco chronionych przez profilaktykę istniejącymi metodami leczenia (FVIII lub emicizumab) lub niekwalifikujących się do tych metod leczenia oraz zagrożonych krwawieniem, które może zagrażać życiu lub prowadzić do nieodwracalnego pogorszenia stanu mięśniowo-stawowego lub narządowego oraz Leczenie epizodów krwawienia, które wystąpiły w kontekście profilaktyki efanezoktokogiem alfa.	Negatywna	W dniu 8.02.2024 roku Komisja Przejrzystości (fr. <i>la Commission de la transparence</i>) wydała negatywną opinię na temat wniosku o wczesny dostęp do leku Altuvoc (efanezoktokog alfa) w następujących wskazaniach: - Profilaktyka u pacjentów z ciężką hemofilią A, bez inhibitorów czynnika VIII, którzy są niewystarczająco chronieni przez dobrze prowadzone leczenie istniejącymi terapiami (FVIII lub emicizumab) lub którzy nie kwalifikują się do tych terapii, oraz u pacjentów z ryzykiem krwawienia mogącem zagrazić życiu lub prowadzić do nieodwracalnych uszkodzeń stawów lub organów. - Leczenie epizodów krwotocznych występujących w ramach profilaktyki z użyciem efanezoktokogu alfa. W uzasadnieniu stwierdzono, że: Lek ten nie jest uznawany za innowacyjny, ponieważ nie stanowi nowego sposobu leczenia, który mógłby przynieść istotną zmianę dla pacjentów we wskazaniach zawartych w niniejszym wniosku (profilaktyka krwawień i leczenie krwawień występujących podczas tej profilaktyki), biorąc pod uwagę brak danych klinicznych w docelowej populacji, tj. pacjentów niewystarczająco chronionych przez dobrze przeprowadzoną profilaktykę z użyciem dostępnych terapii (FVIII i emicizumab) lub niekwalifikujących się do tych terapii, oraz nieznaną kwestię dotyczącą przenoszenia dostępnych danych na tę populację. Ponadto, plan rozwoju nie jest uznawany za odpowiedni, ze względu na brak badań klinicznych oceniających efanezoktokog alfa w populacji objętej wnioskiem o wczesny dostęp. Uznano, że choć istnieje potrzeba medyczna na bardziej skuteczne i lepiej tolerowane leki, które poprawiają jakość życia pacjentów, Altuvoc nie może być uznany, na podstawie dostępnych danych, za spełniający te potrzeby. - Sytuacje, w których leczenie istniejącymi terapiami (zarówno FVIII, jak i emicizumabem) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania, są bardzo rzadkie, wręcz wyjątkowe i trudne do zidentyfikowania. W takich przypadkach nie wykazano przewagi leku Altuvoc, podawanego dożylnie (IV), nad już istniejącymi terapiami FVIII podawanymi również dożylnie. Istnieją odpowiednie terapie profilaktyczne dla pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII i emicizumab). - We wskazaniu: „Leczenie epizodów krwotocznych występujących w trakcie profilaktyki z zastosowaniem efanezoktokogu alfa”: - Istnieją obecnie odpowiednie terapie, ponieważ wszystkie dostępne koncentraty FVIII są autoryzowane i refundowane w leczeniu krwawień występujących w trakcie profilaktyki we wszystkich grupach wiekowych. Dostępne alternatywy są refundowane w ramach standardowego prawa. - Wdrożenie terapii lekiem Altuvoc może być opóźnione, biorąc pod uwagę brak danych klinicznych dotyczących efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów, którzy są przedmiotem wniosku o wczesny dostęp do terapii.

Organizacja rok kraj/rejon	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			Należy podkreślić, że jest to opinia wydana przez Komisję ds. Przejrzystości, natomiast decyzja o przyznaniu wczesnego dostępu należy do Kolegium Wysokiego Urzędu ds. Zdrowia (<i>Haute Autorité de santé</i>).
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA Niemcy 2024 Link	Zapobieganie i leczenie krwawień w hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII).	Pozytywna	Na posiedzeniu w dniu 2 października 2024 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), dodając substancję efanezoktokog alfa do załącznika XII. Zmieniono również załącznik IX, dodając ocenianą substancję do grupy cen referencyjnych – „czynniki krzepnięcia VIII, rekombinowane, grupa 1, poziom 2”. Pomimo pozytywnej decyzji G-BA, Podkomisja ds. Produktów Leczniczych doszła do wniosku, że ze względu na brak złożenia wymaganej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny, dodatkowa korzyść ze stosowania efanezoktokogu alfa nie została udowodniona.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) znaleziono informacje o trwających analizach w Kanadzie, Holandii i Wielkiej Brytanii, jedną negatywną rekomendację z Francji oraz jedną pozytywną ocenę z Niemiec. W rekomendacji G-BA podkreślono, że pomimo pozytywnej decyzji o refundacji nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania efanezoktokogu alfa względem innych dostępnych i refundowanych czynników krzepnięcia VIII. Francuska Komisja Przejrzystości (fr. *la Commission de la transparence*) negatywnie zaopiniowała wniosek o wczesny dostęp do leku Altuvoc w ramach profilaktyki u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i bez inhibitora czynnika VIII, niewystarczająco chronionych przez profilaktykę istniejącymi metodami leczenia (FVIII lub emicizumab) lub niekwalifikujących się do tych metod leczenia. Podkreślono, że oceniany lek nie jest uznawany za innowacyjny, ponieważ nie stanowi nowego sposobu leczenia, który mógłby przynieść istotną zmianę dla pacjentów w ww. wskazaniach. Ponadto, istnieją odpowiednie terapie dostępne dla tych pacjentów w ramach profilaktyki oraz w leczeniu krwawień występujących w trakcie takiej profilaktyki, które są autoryzowane i refundowane we Francji. W opinii holenderskiej zalecono zwrot kosztów Altuvoc z podstawowego pakietu ubezpieczeń zdrowotnych dopiero po negocjacjach cenowych (cena netto leku nie powinna przekraczać ceny netto standardowego leczenia produktami zawierającymi czynnik VIII).

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Ze względu na brak jednoznacznych dowodów świadczących o wyższości ocenianej technologii nad aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, w ramach oceny ekonomicznej wykonano jedynie zestawienie kosztów ocenianej technologii z wyłoniionymi w warunkach polskich komparatorami.

Roczny koszt terapii (na pacjenta) z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa oszacowano na ok. [] PLN w wariantcie minimalnym i ok. [] PLN w wariantcie maksymalnym (średni koszt ok. [] PLN).

Średni roczny koszt terapii produktem leczniczym Elocta oszacowano na ok. 610 tys. PLN, natomiast lekiem Immunate Baxter 250 na ok. 420 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a lekiem Elocta wyniosła ok. [] PLN [], z kolei pomiędzy ocenianą interwencją a lekiem Immune Baxter 250 wyniosła ok. [] PLN []. W obliczeniach nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) odnaleziono jedną analizę ze Stanów Zjednoczonych. W publikacji autorstwa Qi Fan z 2024 r. zwrócono uwagę na fakt, że dodanie efanezoktokogu alfa do schematu leczenia hemofilii A wiąże się ze znaczącym dodatkowym wpływem na budżet płatników, wynoszącym 7,5 mln USD (≈29,6 mln PLN) w okresie 5 lat, przy założeniu hipotetycznego planu leczenia dla 1 miliona osób. Ponadto, szacuje się, że dodatkowe koszty zakupu ocenianego leku znacznie przewyższają oszczędności medyczne wynikające z jego niższego wskaźnika krwawień (ABR) w porównaniu z innymi produktami rFVIII. Jak oszacowano, by osiągnąć neutralny wpływ na budżet w ciągu 5 lat dla profilaktyki u dorosłych w porównaniu z innymi produktami rekombinowanego czynnika VIII, wymagane byłoby obniżenie ceny produktu o 37%.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) znaleziono informacje o trwających analizach w Kanadzie, Holandii i Wielkiej Brytanii, jedną negatywną rekomendację z Francji oraz jedną pozytywną ocenę z Niemiec. W rekomendacji G-BA podkreślono, że pomimo pozytywnej decyzji o refundacji nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania efanezoktokogu alfa względem innych dostępnych i refundowanych czynników krzepnięcia VIII. Francuska Komisja Przejrzystości (fr. *la Commission de la transparence*) negatywnie zaopiniowała wniosek o wczesny dostęp do leku Altuvoc w ramach profilaktyki u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i bez inhibitora czynnika VIII, niewystarczająco chronionych przez profilaktykę istniejącymi metodami leczenia (FVIII lub emicizumab) lub niekwalifikujących się do tych metod leczenia. Podkreślono, że oceniany lek nie jest uznawany za innowacyjny, ponieważ nie stanowi nowego sposobu leczenia, który mógłby przynieść istotną zmianę dla pacjentów w ww. wskazaniach. Ponadto, istnieją odpowiednie terapie dostępne dla tych pacjentów w ramach profilaktyki oraz w leczeniu krwawień występujących w trakcie takiej profilaktyki, które są autoryzowane i refundowane we Francji. W opinii holenderskiej zalecono zwrot kosztów Altuvoc z podstawowego pakietu ubezpieczeń zdrowotnych dopiero po negocjacjach cenowych (cena netto leku nie powinna przekraczać ceny netto standardowego leczenia produktami zawierającymi czynnik VIII).

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie jednoramienne – brak komparatora. Skuteczność profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa, w porównaniu do wcześniej profilaktycznie stosowanego czynnika VIII, oceniano dokonując porównania wewnątrzsobniczego ABR u uczestników, którzy brali udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym przed włączeniem do badania XTEND-1.
- Badanie jednoramienne, przeprowadzone metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Krótki czas trwania leczenia w badaniu (52 tygodnie).
- Nieliczna populacja w badaniu rejestracyjnym dla populacji pediatrycznej XTEND-Kids (N=74).
- Do badania włączono jedynie pacjentów z ciężką postacią hemofilii A – nieznanym wpływem interwencji na pacjentów z lekką i umiarkowaną postacią choroby.
- Ograniczone dane dotyczące wyników leczenia na żądanie – dotyczą one jedynie 26 pacjentów leczonych przez okres 26 tygodni.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- U żadnego z uprzednio leczonych pacjentów stosujących ocenianą technologię nie rozwinęło się przeciwciało hamujące względem czynnika VIII na poziomie $\geq 0,6$ BU/mL. Należy jednak podkreślić, że u pacjentów leczonych czynnikami krzepnięcia ryzyko wystąpienia inhibitorów (choć największe w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji) utrzymuje się przez całe życie. Z tego powodu nie można wykluczyć rozwoju inhibitorów czynnika VIII u pacjentów leczonych lekiem Altuvoc.

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

- Badania rejestracyjne nie były prowadzone w warunkach polskich.
- Rasa biała stanowiła ok. 60% w badaniu XTEND-1 i 74% w badaniu XTEND-Kids.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oraz poczynione założenia, podana liczba pacjentów (250) w pierwszym roku oraz nowych przypadków rocznie (3) jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (jednoramienne badania rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak jednoznacznych wyników świadczących o wyższości ocenianej technologii nad aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu XTEND-1 jest krótki okres trwania leczenia pacjentów w badaniu (52 tygodnie).
- Brak dostępnych wyników badania RCT dla ocenianej technologii.
- 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

Pacjenci z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku Kwestionariusza Jakości Życia Związanej ze Zdrowiem dla Dorosłych z Hemofilią (ang. *Hemophilia-specific Health-related Quality of Life Questionnaire for Adults, Haem-A-QoL*) w 52. tygodniu.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Krótkim Formularzu Informacyjnym Systemu Pomiarów Wyników Raportowanych przez Pacjentów (ang. *Patient Reported Outcomes Measurements Information Systems Short Form, PROMIS-SF*) dla Nasilenia Bólu 3a w 52. tygodniu.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Wyniku Zdrowia Stawów w Hemofilii (ang. *Haemophilia Joint Health Score, HJHS*) w 52. tygodniu.
- Wartość rocznego wskaźnika krwawień (ang. *annualized bleeding rate, ABR*).
- Liczba wstrzyknień leku Altuvect w celu leczenia epizodu krwawienia na podstawie wszystkich wstrzyknień oraz ocena odpowiedzi na efanezoktokog alfa w leczeniu epizodów krwawienia, w oparciu o 4-punktową skalę Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis-4 point scale, ISTH-4*).

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zalecana dawka efanezoktokogu alfa w celu rutynowej profilaktyki oraz w leczeniu na żądanie wynosi 50 j.m./kg m.c. raz na tydzień. Korzyści zdrowotne obejmują:

- poprawę jakości życia – zmianę od wartości wyjściowej do 52. tygodnia:
 - spadek wyniku w skali Haem-A-QoL o minimum: 6 punktów;
 - spadek wyniku w skali PROMIS-SF;
 - spadek wyniku w skali HJHS;
- oczekiwany ABR:
 - profilaktyka przez 52. tygodnie [średnia]: 0,7;
 - profilaktyka przez 26. tygodni [średnia]: 0,7;
 - spadek ABR po wprowadzeniu codziennej profilaktyki lekiem Altuvect, w porównaniu do ABR po standardowym leczeniu w ramach profilaktyki innym, dostępnym czynnikiem VIII;
- w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia: odsetek pacjentów, u których wystarczyło 1 wstrzyknięcie w celu kontroli krwawienia [%]: min. 96;
 - odsetek pacjentów z doskonałą lub dobrą odpowiedzią na leczenie w skali ISTH-4 [%]: min. 94.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Clinical Trails NCT04161495	A Phase 3 Open-label Interventional Study of Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein, Efanesoctocog Alfa (BIVV001), in Patients With Severe Hemophilia A (XTEND-1), https://clinicaltrials.gov/study/NCT04161495?intr=%20Efanesoctocog%20alfa&rank=6&tab=results [dostęp: 12.08.2024].
Clinical Trails NCT04644575	Long-term Safety and Efficacy of Efanesoctocog Alfa (BIVV001) in Previously Treated Patients With Hemophilia A (XTEND-ed), https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644575?intr=%20Efanesoctocog%20alfa&rank=5 .
Clinical Trails NCT04759131	Safety, Efficacy and PK of BIVV001 in Pediatric Patients With Hemophilia A (XTEND-Kids), https://clinicaltrials.gov/study/NCT04759131?intr=%20Efanesoctocog%20alfa&rank=7 .
Von Drygalski A. 2023	Von Drygalski A. et al., Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A, N Engl J Med. 2023;388:310-8, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2209226 [dostęp: 12.08.2024].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AHP 2016	Acta Haematologica Polonica 2016, Polska, https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/83714/62870 [dostęp: 22.01.2025].
BSH 2020	British Society for Haematology (BSH), 2020, Wielka Brytania, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16704 [dostęp: 22.01.2025].
CAD 2024	Canada's Drug Agency (CADTH) 2024, Kanada, https://www.cda-amc.ca/efanesoctocog-alfa [dostęp: 22.01.2025].
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss, (G-BA), 2024, Niemcy, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1103/#beschluesse [dostęp: 22.01.2025].
HAS 2024	Haute Autorité de Santé (HAS), 2024, Francja, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3499791/fr/altuvoc-efanesoctocog-alfa-hemophilie [dostęp: 22.01.2025].
ISTH 2024	International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2024, Międzynarodowy, https://www.ithjournal.org/action/showPdf?pii=S1538-7836%2824%2900318-0 [dostęp: 22.01.2025].
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11106 [dostęp: 22.01.2025].
WFH 2020	Światowa Federacja Hemofilii (WFH), 2020, Kanada, https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf [dostęp: 22.01.2025].
Zorginstituut Nederland, 2024	Zorginstituut Nederland, 2024, Holandia, https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 22.01.2025].
Pozostałe publikacje	
ChPL Altuvoc	Charakterystyka Produktu Leczniczego Altuvoc, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.07.2024].
ChPL Elocta	ChPL Elocta https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/eloceta-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.08.2024].
Chowdary P. 2024	Chowdary P., Duran B., Batty P. UKHCDO gene therapy taskforce: Guidance for implementation of haemophilia gene therapy into routine clinical practice for adults, Haemophilia. 2024: 1-13.
ChPL Immunate Baxter 250	ChPL Immunate Baxter 250 http://chpl.com.pl/data_files/2013-11-22_immunate_sd_250_iu_spc_n2v4.pdf [dostęp: 13.08.2024].
Doncel S. 2023	Doncel S. et al. Haemophilia A: A Review of Clinical Manifestations, Treatment, Mutations, and the Development of Inhibitors, Hematology Reports. 2023; 15(1): 130-150, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9944491/ [dostęp: 1.10.2024].
EPAR Altuvoc	EPAR Altuvoc, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/altuvoc-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.07.2024].
EudraVigilance	EudraVigilance Database, https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 21.01.2025].
FDA	Baza FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 21.01.2025].
GUS 2023	Główny Urząd Statystyczny 2023, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html [dostęp: 1.10.2024].
NCT05042440	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05042440?intr=%20Efanesoctocog%20alfa&rank=8 .
NCT05817812	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817812?intr=%20Efanesoctocog%20alfa&rank=1 .
NCT05911763	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05911763?intr=%20Efanesoctocog%20alfa&rank=3 .
NCT06530030	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06530030?intr=%20Efanesoctocog%20alfa&rank=2 .
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 21.01.2025].

OP 31/2018		Opinia nr 31/2018 z dnia 10 sierpnia 2018 r. Prezesa AOTMiT, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/130/REK/Rd1l_31_2018_MabThera_AP.pdf .
ORP 108/2023		Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/ORP/U_23_169_o_108_Hemlibra_emicizumab_31s_z_acz_REOPTR.pdf .
ORP 115/2023		Opinia Rady Przejrzystości nr 115/2023 z dnia 26 czerwca 2023 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/184/ORP/U_25_184_26062023_o_115_czynnik_VIII_31s_zacz.pdf .
ORP 261/2020		Opinia Rady Przejrzystości nr 261/2020 z dnia 12 października 2020 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/208/ORP/U_42_337_12102020_o_261_hemofilia_Obizur_31s.pdf .
ORP 141/2019		Opinia Rady Przejrzystości nr 378/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/141/ORP/U_47_487_191125_o_378_Hemlibra_emicizuma_b_hemofilia_31s.pdf .
ORP 200/2018		Opinia Rady Przejrzystości nr 200/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/130/ORP/U_29_286_180806_opinia_200_Mab_Thera_RD_TL.pdf .
Qi Fan 2024		Qi Fan, John A. Carter, Ali G. Mokdad et al., Budget Impact of Factor VIII Treatments for Hemophilia A in the United States. 2024, https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2024/ispor24fanee84poster137653-pdf.pdf?sfvrsn=9b9cfee3_0 [dostęp: 12.08.2024].
Raport Hemlibra	AOTMiT	Ocena zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/RPT/51_RPT_OT.422.0.1.2023a_Hemlibra_02.06.2023_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 2.10.2024].
Raport MZ		Raport Ministerstwa Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej, Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne, Okres realizacji: lata 2024-2028 https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2024-2028 [dostęp: 5.08.2024].
RP 79/2017		Rekomendacja nr 79/2017 z dnia 29 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/117/REK/RP_79_2017_ReFacto_KW.pdf .
SRP 145/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/117/SRP/U_46_518_stanowisko_145_ReFacto_1000_j.m._art_35.pdf .
SRP 144/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/117/SRP/U_46_517_stanowisko_144_ReFacto_500_j.m._art_35.pdf .
SRP 143/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/117/SRP/U_46_516_stanowisko_143_ReFacto_250_j.m._art_35.pdf .
SRP 142/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/117/SRP/U_46_515_stanowisko_142_ReFacto_2000_j.m._art_35.pdf .
SRP 10/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_10_Elocta_3000IU_w_ref.pdf .
SRP 9/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_9_Elocta_2000IU_w_ref.pdf .
SRP 8/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_8_Elocta_1500IU_w_ref.pdf .
SRP 7/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_7_Elocta_1000IU_w_ref.pdf .
SRP 6/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_6_Elocta_500IU_w_ref.pdf .
SRP 5/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_5_Elocta_250IU_w_ref.pdf .
SRP 5/2017		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/SRP/U_1_6_170109_stanowisko_5_Elocta_250IU_w_ref.pdf .
SRP 4/2017		Rekomendacja nr 4/2017 z dnia 13 stycznia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/REK/RP_4_2017_Elocta_do%20podpisu_JTM.pdf .

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp: 21.01.2025].
WHO 2007	WHO, Child growth standards 2007, https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/growth-reference-5-19-years/weight-for-age-(5-10-years)/cht-wfa-boys-perc-5-10years.pdf?sfvrsn=d45317d3_4 [dostęp: 13.08.2024].
WHO, VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 21.01.2025].
Wykaz TLI 2023	Wykaz TLI z dnia 15 marca 2023 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf .

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

Haemophilia A is a rare X chromosome-linked bleeding disorder that occurs predominantly in males and is characterised by deficiency of functional coagulation FVIII leading to potentially life-threatening bleeding in response to trauma and recurrent bleeding into soft tissue and joints (Mannucci et al. 2001, Berntorp et al. 2021). It is caused by any of a variety of mutations in the F8 gene, which number over 3000, including missense or nonsense mutations, gene deletions, inversions, and splice junction mutations (Furie et al. 1990, Graw et al. 2005, EAHAD 2023).

Epidemiology

The worldwide prevalence of haemophilia A, based on pooling across all available national registries, has been estimated to be 17.1 cases per 100 000 males (Iorio et al. 2019). As of its most recent survey (2020), at least 165 379 cases of haemophilia A are known to the World Federation of Haemophilia (WFH), but the actual number of cases may be up to 4 times higher because the majority of mild and moderate cases, especially in developing countries, remains undiagnosed (Skinner 2012, Iorio et al. 2019, World Federation of Haemophilia 2021). Although haemophilia A is expected to be equally distributed across the world (Skinner 2012, World Federation of Haemophilia 2021), differences in the observed prevalence reflect differences in diagnostic capability, in the reporting efficiency and effectiveness of national registries, and in economic capacity (Stonebraker et al. 2003, Stonebraker et al. 2010).

Biologic features

The severity of disease is characterised by the level of endogenous FVIII activity measured in the plasma. Severe haemophilia A (<1% endogenous FVIII activity level, i.e. <1 IU/dL) accounts for approximately 30% to 50% of all cases of haemophilia A (Aznar et al. 2009, Iorio et al. 2019, WFH 2021).

Clinical presentation, diagnosis

Severe haemophilia is a life-long disease for which there is no available cure. Individuals with severe haemophilia A experience frequent bleeding episodes into major joints, soft tissue, and muscle, either spontaneously or following even minor trauma. Repeated bleeding can lead to debilitating long-term complications, including haemophilic arthropathy from bleeding into the joints. Intracranial haemorrhage can result in disability and death and is one of the leading causes of haemorrhagic death in individuals with haemophilia (Witmer et al. 2011, Loomans et al. 2017). Significant effects on physical and psychosocial well-being and quality of life and substantial financial burden have been reported in patients with severe haemophilia (Mazza 2016, Thorat et al. 2018). Despite significant advances in treatment options, individuals with severe haemophilia A, even in high-income countries, still have significant quality of life limitations and life expectancy disadvantages relative to the general population (Iorio et al. 2019, Hassan et al. 2021, Hay et al. 2021).

Management

Per the current recommendations of the WFH Guidelines for the Management of Haemophilia as well as of many national and international haemophilia organisations, the standard of care for all patients with severe haemophilia A is primary prophylaxis, defined as regular therapy with FVIII replacement products or other haemostasis products to prevent spontaneous bleeding. Primary prophylaxis should be initiated early in life prior to the onset of joint disease, before the second clinically evident joint bleed and before 3 years of age to prevent musculoskeletal complications from recurrent joint and muscle bleeds (Srivastava et al. 2020). Hemlibra (emicizumab) is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with or without factor VIII inhibitors. Another treatment option is gene therapy of haemophilia A, Valoctocogene roxaparvovec, an adeno-associated viral serotype 5 (AAV5) vector containing a B-domain-deleted variant of human FVIII, has the potential to provide sustained FVIII activity levels and recently received a conditional marketing authorisation in the EU. Episodic or on-demand FVIII treatment, i.e., treating bleeds when they occur, is no longer considered the standard of care for the management of haemophilia as it does not alter the natural history of frequent and recurrent bleeding and related complications.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 22. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII)

Nazwa organizacji	Rekomendowane interwencje
Acta Haematologica Polonica AHP 2016 Polska Link	<u>Postępowanie w hemofilii A niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII</u> - Profilaktyka i leczenie krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii opiera się na uzupełnianiu niedoborowego czynnika (tzw. leczeniu substytucyjnym) dożylnymi wstrzyknięciami koncentratów czynników krzepnięcia. <u>Zalecane opcje terapeutyczne:</u> - koncentraty FVIII osoczopochodne; rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII – rekomendowane dla wszystkich pacjentów niezależnie od wieku; - koncentraty FVIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (<i>ang. extended half-life; EHL</i>); - koncentraty FVIII zawierające czynnik von Willebranda – w wybranych przypadkach klinicznych; - desmopresyna (DDAVP) – leczenie krwawień u chorych na łagodną hemofilię; - leki wspomagające: kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo – w wybranych przypadkach klinicznych. Sila zaleceń: W wytycznych nie zawarto informacji o sile zaleceń.
British Society for Haematology BSH 2020 Wielka Brytania Link	<u>Recommendations for patients with hemophilia A</u> <i>Prophylaxis:</i> - All children with severe hemophilia A (SHA) should receive primary prophylaxis. (Grade 1A) - Prophylaxis should be offered to any people with hemophilia (PWH) who has sustained one or more spontaneous joint bleeds. (Grade 2C) - Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. (Grade 1B) <i>Choice of product:</i> - Standard half-life products. - Recombinant FVIII products – used only when they provide clear clinical benefit over standard half-life products. (Grade 1C) - Emicizumab – to a person with hemophilia A aged >2 years without an inhibitor as an alternative to prophylaxis with FVIII. <i>Levels of evidence:</i> (A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect . (B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. (C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate. Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.
International Society on Thrombosis and Haemostasis ISTH 2024 Międzynarodowy Link	<u>Recommendations for patients with hemophilia A without inhibitors</u> - In individuals with severe and moderately severe hemophilia: - prophylaxis with emicizumab or prophylaxis with FVIII concentrates (conditional recommendation, based on very low–certainty evidence ⊕○○○); - prophylaxis with either standard or extended half-life recombinant FVIII concentrates (conditional recommendation, based on very low–certainty evidence ⊕○○○); - undergoing a major invasive procedure – either continuous or bolus infusion of plasma-derived or standard half-life recombinant FVIII concentrates (conditional recommendation, based on very low–certainty evidence ⊕○○○). Category of evidence: followed the GRADE approach and the Guideline International Network McMaster Guideline Development Checklist <u>Rating:</u> ⊕○○○ – The panel has very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect. <u>Strength of recommendations:</u>

Nazwa organizacji	Rekomendowane interwencje
	<i>Weak (conditional, discretionary, or qualified) – The panel is less confident of the balance between desirable and undesirable consequences. We use the term 'weak' in the articles on EtDs, but some people prefer different terms and sometimes the context of a recommendation necessitates using a different term.</i>
Światowa Federacja Hemofilii WFH 2020 Kanada Link	<u>Management of hemophilia</u> <i>Prophylaxis is the standard of care for people with severe hemophilia, and for some people with moderate hemophilia to prevent bleeding.</i> <i>For people with hemophilia, the WFH recommends availability of and access to:</i> • specific clotting factor concentrates (CFCs) - virus-inactivated plasma-derived and recombinant; • hemostasis products such as desmopressin (DDAVP), emicizumab, and antifibrinolytics; • antifibrinolytic drugs (e.g., tranexamic acid, epsilon aminocaproic acid [EACA]) alone or as adjuvant treatment, particularly in controlling mucosal bleeds and for invasive dental procedures. • safe blood components such as fresh frozen plasma (FFP) and cryoprecipitate that have been adequately screened, tested, and/or virusinactivated if CFCs are not available. <i>Category of evidence: not specified.</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Uprzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Hemofilia i pokrewne skazy krwotoczne
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	Ponad 2000 osób.
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Tak, jesteśmy zrzeszeni w Europejskiej Organizacji Chorych na Hemofilię (European Hemophilia Consortium) i Światowej Organizacji Chorych na Hemofilię (World Federation of Hemophilia)

Wpływ choroby na życie u pacjentów z hemofilią A

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak hemofilia A wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	Przy braku lub niedostatecznym dostępie do skutecznego leczenia, główny objaw hemofilii – nawracające krwawienia do stawów – może prowadzić do znacznej niepełnosprawności oraz licznych konsekwencji, takich jak: utrata zdolności do pracy, ograniczenie pewności siebie w codziennym funkcjonowaniu poza domem, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, a także negatywne skutki emocjonalne i psychologiczne, w tym strach, niepokój, niepewność, samotność czy izolacja. Dodatkowo, mogą pojawić się trudności w wykonywaniu codziennych czynności oraz konieczność stałego wsparcia – zarówno fizycznego, jak i emocjonalnego – w życiu codziennym.

2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Najbardziej dotknięci jednostką chorobową są mężczyźni z ciężką postacią hemofilii, szczególnie po 40. roku życia.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Są nimi zabiegi chirurgiczne wymagające specjalistycznej wiedzy hematologicznej oraz odpowiedniego zabezpieczenia hemostatycznego.
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z hemofilią A (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	Są nimi dostępność rehabilitacji, funkcjonowanie ośrodków leczenia, wsparcie w sytuacjach nagłych oraz leczenie bólu.

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	Są nimi koncentraty czynnika VIII krzepnięcia, podawane profilaktycznie dożylnie w warunkach domowych kilka razy w tygodniu.
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, polykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).	Obecnie stosowane terapie wpływają na znaczne ograniczenie częstości występowania poważnych krwawień wymagających leczenia – z kilkudziesięciu do zaledwie kilku rocznie.
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	Najważniejszymi korzyściami są ochrona stawów przed artropatią hemofilową oraz zapobieganie krwawieniom zagrażającym życiu.
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	Obciążenia te to konieczność częstych wkluć dożylnych wynikająca z krótkiego okresu półtrwania czynnika VIII (FVIII) oraz krwawienia występujące u części osób pomimo stosowania profilaktyki.

5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	Takim działaniem nieporządnym stosowanych terapii jest inhibitor czynnika VIII krzepnięcia.
6.	Proszę wskazać obawy/ zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.	Długotrwałe i prawidłowe stosowanie leczenia profilaktycznego wymaga zapewnienia dobrego dostępu żylnego oraz utrzymania zdolności do samodzielnego dożylnego podawania leku.
7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	Jak powyżej, długotrwałe i prawidłowe stosowanie leczenia profilaktycznego wymaga zapewnienia dobrego dostępu żylnego oraz utrzymania zdolności do samodzielnego dożylnego podawania leku, które mogą ulegać zmianom w zależności od wieku i stanu fizycznego pacjenta.

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Altuvoco (efanezoktokog alfa)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Altuvoco, jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Są nimi bezpieczeństwo stosowania oraz utrzymanie wysokiego poziomu czynnika VIII krzepnięcia między podaniami w celu skuteczniejszego zapobiegania krwawieniom.
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów.	Korzyści te to mniej krwawień, większa swoboda w aktywności fizycznej i zawodowej, mniej bólu, mniejsza niepełnosprawność, mniej obaw związanych z niespodziewanymi krwawieniami, większa niezależność oraz lepsza sprawność fizyczna.

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
3.	Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie: • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem); • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); • Innych obaw niewymienionych powyżej.	W badaniach klinicznych efanesoctocog alfa nie różnił się profilem bezpieczeństwa od koncentratów czynnika VIII krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania. Wykazał się jednak wyraźnie lepszą skutecznością w zapobieganiu krwawieniom oraz był łatwiejszy w stosowaniu dzięki mniejszej liczbie wstrzyknięć profilaktycznych (raz w tygodniu).

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Altuvoc (efanezoktokog alfa)

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących Altuvoc.

Dodatkowe informacje

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 23. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących efanezoktokog alfa

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	A Study Evaluating Physical Activity and Joint Health in Severe Haemophilia A Patients ≥12 Years Treated Once Weekly With Efanesoctocog Alfa (FREEDOM) (NCT05817812)	3	Aktywne, nierekrutujące	Kolejna	31.07.2023	05.2026	05.2026	93	Study Details A Study Evaluating Physical Activity and Joint Health in Severe Haemophilia A Patients ≥12 Years Treated Once Weekly With Efanesoctocog Alfa ClinicalTrials.gov	brak
bd	A Study to Evaluate Impact of Efanesoctocog Alfa on Long-term Joint Health in Participants With Hemophilia A (NCT05911763)	–	Rekrutujące	–	30.06.2023	06.06.2028	06.06.2028	200	Study Details A Study to Evaluate Impact of Efanesoctocog Alfa on Long-term Joint Health in Participants With Hemophilia A ClinicalTrials.gov	brak
bd	Goal Attainment and Physical Activity in People With Hemophilia A (ACTIVITY) (NCT06530030)	–	Jeszcze nie rekrutuje	–	05.08.2024	10.04.2026	08.05.2026	35	Study Details Goal Attainment and Physical Activity in People With Hemophilia A ClinicalTrials.gov	brak
bd	Pharmacokinetic Assessment of Standard Half-Life (SHL) FVIII, Extended Half-Life (EHL) FVIII, and Efanesoctocog Alfa (BIVV001) in Severe Hemophilia A (NCT05042440)	1	Zakończone	Kolejna	11.08.2021	24.11.2021	24.11.2021	13	Study Details Pharmacokinetic Assessment of Standard Half-Life (SHL) FVIII, Extended Half-Life (EHL) FVIII, and Efanesoctocog Alfa (BIVV001) in Severe Hemophilia A ClinicalTrials.gov	brak
bd	Safety, Efficacy and PK of BIVV001 in Pediatric Patients With Hemophilia A (XTEND-Kids) (NCT04759131)	3	Zakończone	Kolejna	19.02.2021	18.01.2023	18.01.2023	74	Study Details Safety, Efficacy and PK of BIVV001 in Pediatric Patients With Hemophilia A 	13.02.2024

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
									ClinicalTrials.gov	
Tak	A Phase 3 Open-label Interventional Study of Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein, Efanesoctocog Alfa (BIVV001), in Patients With Severe Hemophilia A (XTEND-1) (NCT04161495)	3	Zakończony	Kolejna	19.11.2019	03.02.2022	03.02.2022	159	Study Details A Phase 3 Open-label Interventional Study of Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein, Efanesoctocog Alfa (BIVV001), in Patients With Severe Hemophilia A ClinicalTrials.gov	24.05.2023
bd	Long-term Safety and Efficacy of Efanesoctocog Alfa (BIVV001) in Previously Treated Patients With Hemophilia A (XTEND-ed) (NCT04644575)	3	Aktywne, nierekrutujące	Kolejna	23.02.2021	15.01.2027	15.01.2027	261	Study Details Long-term Safety and Efficacy of Efanesoctocog Alfa (BIVV001) in Previously Treated Patients With Hemophilia A ClinicalTrials.gov	brak

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 06.08.2024].

11.5. Strategia wyszukiwania

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Altuvoc w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Altuvoc OR efanesoctocog alfa	4
#2	hemophilia A OR factor VIII deficiency	2 016
#3	#1 AND #2	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Altuvoc w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 227 725
#2	Altuvoc OR efanesoctocog alfa	23

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	hemophilia A OR factor VIII deficiency	26 879
#4	#1 AND #2 AND #3	8

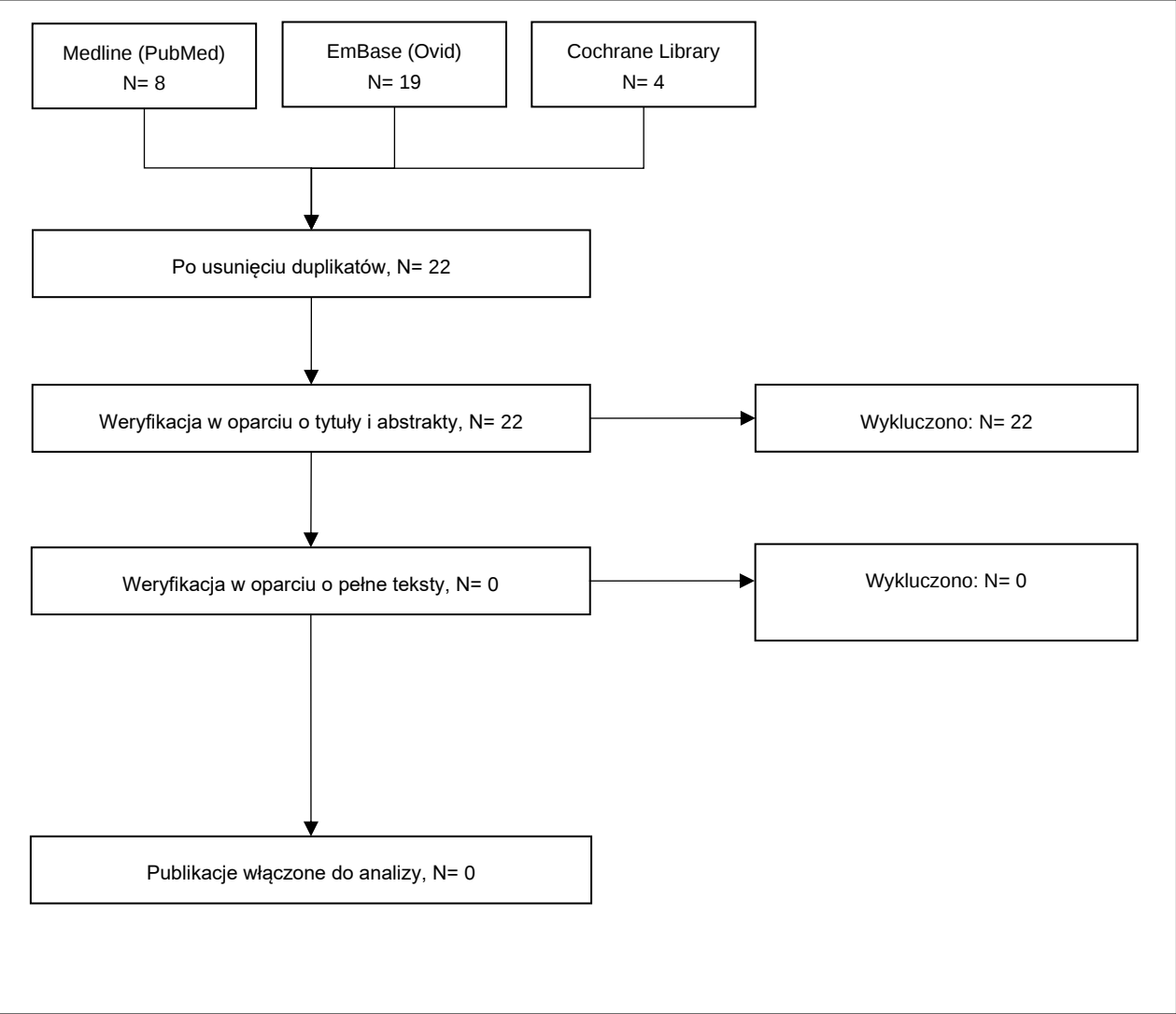
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Altuvoc w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 434 909
#2	randomized controlled trial.af.	1 157 656
#3	controlled clinical trial.af.	474 632
#4	placebo.af.	549 424
#5	clinical trials.af.	557 005
#6	(Altuvoc OR efanesoctocog alfa).af.	66
#7	(hemophilia A OR factor VIII deficiency).af.	29 014
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 179 406
#9	#6 AND #7 AND #8	19

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Altuvoc
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

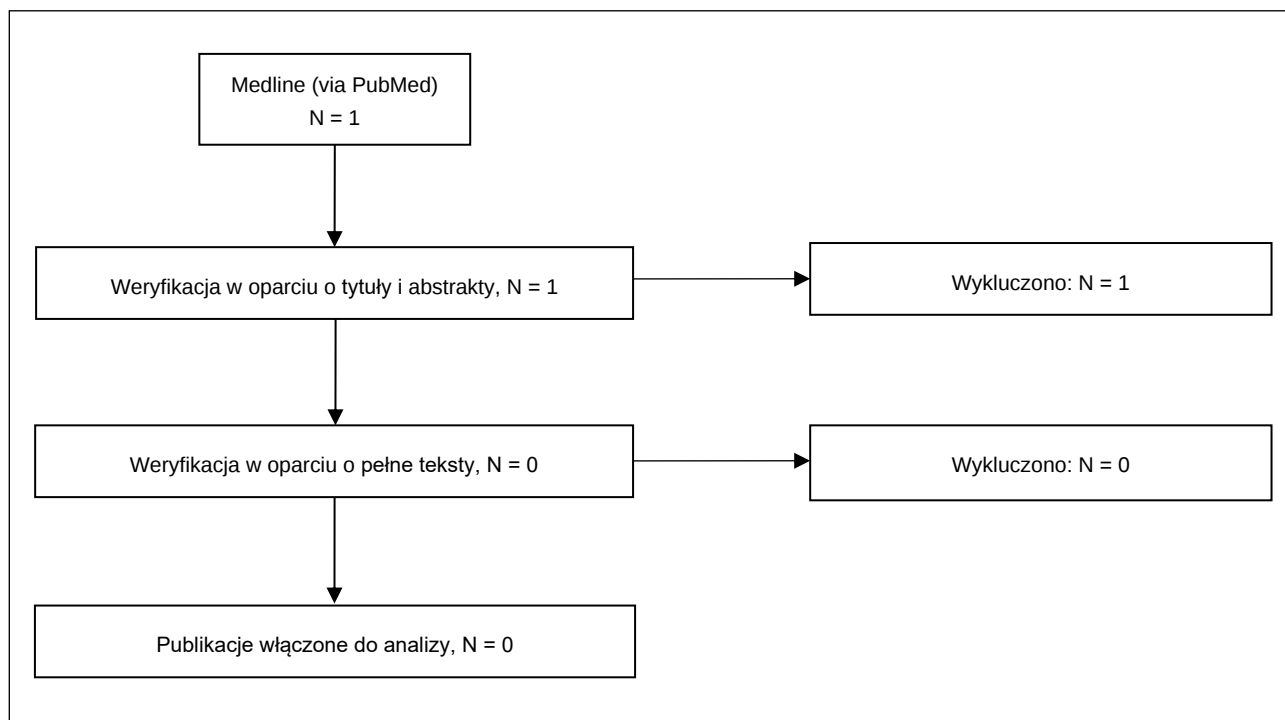
11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Altuvoc (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 872 795
#2	efanesoctocog alfa OR Altuvoc	23
#3	#1 AND #2	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji HTA



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Altuvoc

Źródło: opracowanie własne AOTMIT.