



Rekomendacja nr 237/2014

z dnia 17 listopada 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

**BeneFIX (nonacog alfa), 250 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 500 j.m.;
BeneFIX (nonacog alfa), 1000 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 2000 j.m;
BeneFIX (nonacog alfa), 3000 j.m. w ramach programu lekowego
"Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10
D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII, D67 Dziedziczny niedobór
czynnika IX)"**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), 250 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 500 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 1000 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 2000 j.m; BeneFIX (nonacog alfa), 3000 j.m. w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII, D67 Dziedziczny niedobór czynnika IX)" w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., kod EAN 5909990057184, BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., kod EAN 5909990057191; BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., kod EAN 5909990057207; BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., kod EAN 5909990057221; BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., kod EAN 5909991016654, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Prezes Agencji nie odnosi się do zmian w programie dotyczących rozszerzenia wiekowego dla leków dotychczas stosowanych w hemofilii typu A.

Hemofilia B jest chorobą rzadką (6-krotnie rzadszą od hemofilii A), co determinuje ograniczoną ilość i niską jakość dowodów naukowych. Zestawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BeneFIXu z komparatorem - osoczopochodnym koncentratem



czynnika IX, bez możliwości ich bezpośredniego porównania, pozwala przypuszczać, że lek ten redukuje częstość występowania krwawień (między innymi krwawień ogółem, poważnych krwawień, krwawień do stawów i krwawień pozastawowych), a ogólna ocena jego skuteczności i satysfakcji z leczenia przez lekarza lub pacjenta jest wysoka.

W spełniających kryteria włączenia do przeglądu badaniach pierwotnych (jedno badanie randomizowane i jedno obserwacyjne) porównywano profilaktykę krwawień względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B. W grupie stosującej profilaktykę w porównaniu do chorych stosujących leczenie na żądanie dla wszystkich analizowanych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść profilaktyki względem leczenia na żądanie.

Międzynarodowe rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii wskazują, że w niektórych populacjach, zwłaszcza u wcześniaków, może nastąpić zmniejszenie odzysku i zwiększenie klirensu rekombinowanego czynnika IX i dlatego populacje te mogą wymagać stosowania wyższych dawek, niemniej jednak rekombinowany koncentrat czynnika IX charakteryzuje się najniższym ryzykiem przeniesienia infekcji wirusowej i jest leczeniem z wyboru w hemofilii B.

Prezes Agencji sugeruje zastosowanie instrumentu podziału ryzyka bardziej korzystnego dla płatnika.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), 250 j.m. kod EAN 5909990057184; BeneFIX (nonacog alfa), 500 j.m. kod EAN 5909990057191; BeneFIX (nonacog alfa), 1000 j.m. kod EAN 5909990057207; BeneFIX (nonacog alfa), 2000 j.m. kod EAN 5909990057221; BeneFIX (nonacog alfa), 3000 j.m. kod EAN 5909991016654, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, wnosi o umieszczenie w grupie limitowej 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinata i w ramach programu lekowego bezpłatne wydawanie pacjentom.

Wnioskodawca zaproponował odpowiednie ceny zbytu netto:

BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. kod EAN 5909990057184: ██████████

BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. kod EAN 5909990057191: ██████████

BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. kod EAN 5909990057207: ██████████

BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. kod EAN 5909990057221: ██████████

BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m. kod EAN 5909991016654: ██████████

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka.

Problem zdrowotny

ICD-10 D 67.0 - Hemofilia B. Hemofilia to rzadkie, genetycznie uwarunkowane zaburzenie krzepnięcia krwi - zwane też wrodzoną skazą krwotoczną. Powoduje ją brak lub obniżenie poziomu białka osocza uczestniczącego w procesie krzepnięcia krwi. Najczęstsza postać hemofilii - hemofilia typu A, jest efektem zmniejszenia aktywności czynnika VIII, a hemofilia B - czynnika IX. Choroba ujawnia się najczęściej na przełomie 1. i 2. roku życia. Obydwa rodzaje hemofilii dziedziczą się jako cechy

recesywne, sprzężone z płcią i mają taki sam obraz kliniczny. Ich różnicowanie jest możliwe tylko za pomocą badań laboratoryjnych.

Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię jest efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym, a także skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie (ang. on-demand).

Podstawą leczenia hemofilii B jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobieg; stosuje się liofilizowane koncentraty czynnika IX wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne) lub liofilizowane koncentraty czynnika IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonacog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową, należącą do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowany DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpochoicznym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochoicznym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.

Wskazanie zarejestrowane dla BeneFIXu obejmuje leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

Wskazanie z wniosku refundacyjnego brzmi: Profilaktyka pierwotna i wtórna u pacjentów z hemofilią B, w tym u pacjentów wymagających założenia centralnego dostępu żylnego, od 0 do ukończenia 26 roku życia, zgodnie z treścią programu lekowego stanowiącego załącznik do wniosku.

Wskazanie ze zlecenia MZ: BeneFIX stosowany w profilaktyce wtórnej i pierwotnej w hemofilii B (0-26 rż.) (w tym u pacjentów wymagających założenia centralnego dostępu żylnego) w ramach programu lekowego: ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67), w ramach którego rozszerzono przedział wiekowy dla leków dotychczas stosowanych w hemofilii A z 0-18 rż. do 0-26 rż.

Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem, w ramach wnioskowanego programu, dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień

1. Pierwotna profilaktyka krwawień u pacjentów od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 26 roku życia z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.
Substancja czynna finansowana w ramach powyższej profilaktyki – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji.
2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.

3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:
 - dla grupy określonej w ust. 1 – czynniki osoczo pochodne (ludzkie) oraz koncentraty rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji;
 - dla grupy określonej w ust. 2 – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.

Moduł wtórnej profilaktyki krwawień

1. Wtórna profilaktyka krwawień – jest prowadzona u pacjentów od 1 dnia życia do ukończenia 26 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.
Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji.
2. Zapewnienie koncentratów osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentratów rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji dla pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.

Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich chorych na hemofilię powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).

Finansowanie realizacji wywołania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.

Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u pacjentów do 26 roku życia:

1. pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B;
2. pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.

Kryterium wykluczenia jest stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).

Alternatywna technologia medyczna

Do technologii lekowych, najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: zapobieganie i leczenie krwawień u dzieci z hemofilią B, należą: liofilizowane koncentraty cz. IX wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczo pochodne) oraz liofilizowane koncentraty cz. IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane).

Wśród koncentratów cz. IX stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu można wyróżnić: Benefix – rekombinowany koncentrat czynnika IX (III generacji) oraz Berinin, Betafact, Immunine, Mononine, Octanine – osoczo pochodne koncentraty czynnika IX (pdFIX ang. Plasma-Derived Factor IX).

BeneFIX jest obecnie refundowany w module pierwotnej profilaktyki krwawień, u nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi, jako koncentrat rekombinowanego czynnika IX krzepnięcia (rFIX ang. Recombinant Factor IX).

Wnioskodawca w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej u dzieci, jako komparator wybrał osoczo pochodne czynniki krzepnięcia; w populacji pacjentów powyżej 18 r.ż. leczenie na żądanie przy zastosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia (rekombinowanych i osoczo pochodnych). Agencja uznała, że spełniono wymóg ustawy określony w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), mówiący, że w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy dla leku BeneFIX (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) stosowanego w profilaktyce pierwotnej i wtórnej u chorych na hemofilię B do 26 roku życia było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Badania pierwotne (porównanie rFIX vs pdFIX)

Kryteria włączenia do analizy spełniło 18 publikacji, które odpowiadają 14 próbom klinicznym – w tym 7 dotyczyło rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX BeneFIX (badania *Valentino 2014, Monahan 2010, Shapiro 2005, Berntorp 2012, Lambert 2007, Poon 2002, Roth 2001*), natomiast pozostałe 7 dotyczyło osoczo pochodnych czynników krzepnięcia IX (badania *Serban 2012, Mauser-Bunschoten 2011, Lissitchkov 2011, Lissitchkov 2010, Gascoigne 2004, Knobe 2002, Berntorp 2001*). *Valentino 2014* było jedynym badaniem randomizowanym, pozostałe badania to prospektywne eksperymentalne.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BeneFIX względem komparatora spełniających kryteria włączenia do analizy.

W związku z powyższym, możliwe było jedynie zestawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa każdego z leków oddzielnie, bez możliwości ich wzajemnego porównania i tym samym wnioskowania o różnicach pomiędzy rFIX (BeneFIX) i pdFIX. Wynika to z faktu, iż odnalezione publikacje różnią się pod względem metodologicznym, okresów obserwacji oraz włączonej populacji.

Na podstawie wymienionych powyżej badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu BeneFIX, zaobserwowano, co następuje:

Częstość występowania krwawień ogółem oceniano w 4 badaniach (*Monahan 2010, Shapiro 2005, Lambert 2007, Roth 2001*), w których stosowano rFIX oraz w jednym badaniu (*Serban 2012*) oceniającym zastosowanie pdFIX.

W dwóch badaniach *Monahan 2010, Shapiro 2005* dotyczących zastosowania rFIX w populacji pediatrycznej, krwawienia wystąpiły odpowiednio u 68,2% i 84,4% chorych z ciężką i ciężką/umiarkowaną postacią HB. W pozostałych dwóch badaniach *Lambert 2007, Roth 2001* dotyczących zastosowania rFIX w populacji mieszanej obejmującej dorosłych jak i dzieci, odsetki chorych, u których wystąpiły krwawienia wynosiły odpowiednio 64,7% (ciężka/umiarkowana postać HB) i 84,2% (ciężka/umiarkowana/łagodna HB). Krwawienia do stawów w populacji pediatrycznej z ciężką postacią HB stosujących rFIX wystąpiły u 31,8% chorych (*Monahan 2010*). W badaniu *Serban 2012* (część PK- część badania włączonego do analizy dotycząca farmakokinetyki, BP - 33,3% chorych z postacią co najwyżej umiarkowaną, CUP- indywidualne stosowanie) dotyczącym zastosowania pdFIX w populacji mieszanej z ciężką HB, częstość występowania krwawień wynosiła od 28,6% do 53,8%, natomiast krwawienia do stawów wystąpiły u 38,5% chorych (część PK).

Częstość występowania krwawień oceniane jako liczbę zdarzeń analizowano w 4 badaniach (*Monahan 2010, Shapiro 2005, Lambert 2007, Roth 2001*), w których stosowano rFIX oraz w 2 badaniach (*Serban 2012, Mauser-Bunschoten 2011*) oceniających zastosowanie pdFIX.

W dwóch badaniach *Monahan 2010, Shapiro 2005* dotyczących zastosowania rFIX w populacji pediatrycznej oraz dwóch badaniach *Lambert 2007, Roth 2001* dotyczących zastosowania rFIX w populacji mieszanej obejmującej dorosłych jak i dzieci, częstość występowania krwawień (oceniana jako liczba zdarzeń) wynosiła 100%. W badaniu *Serban 2012* (część PK, CUP) dotyczącym zastosowania pdFIX w populacji mieszanej z ciężką postacią HB, częstość występowania krwawień (oceniana jako liczba zdarzeń) wynosiła 100%. Krwawienia do stawów w populacji pediatrycznej z ciężką postacią HB stosujących rFIX (*Monahan 2010*) wystąpiły u 27,3% chorych. Natomiast w mieszanej populacji z ciężką postacią HB stosującej pdFIX (*Serban 2012* część PK) krwawienia do stawów wystąpiły u 44,4% chorych.

Częstość występowania krwawień wyrażoną jako wskaźnik rocznej lub miesięcznej liczby krwawień oceniano w pięciu badaniach (*Monahan 2010, Shapiro 2005, Lambert 2007, Roth 2001, Valentino 2014*), w których stosowano rFIX oraz w jedno badanie (*Serban 2012*) oceniających zastosowanie pdFIX.

W badaniu *Monahan 2010* dotyczącym zastosowania rFIX w populacji pediatrycznej z ciężką postacią HB, roczna oraz miesięczna częstość występowania krwawień wyniosły odpowiednio 3,7 i 0,303.

W pozostałych dwóch badaniach *Lambert 2007*, *Valentino 2014* dotyczących zastosowania rFIX w ramach profilaktyki w populacji mieszanej obejmującej dorosłych jak i dzieci z ciężką/umiarkowaną postacią HB, roczna częstość występowania krwawienia wynosiła odpowiednio 3,11⁻¹ i od 2,6 do 4,6. W badaniu *Serban 2012* (część PK, BP) dotyczącym zastosowania pdFIX w populacji mieszanej roczna częstość występowania krwawień wynosiła odpowiednio 4,1 i 1,7, natomiast w badaniu *Serban 2012* (część BP) miesięczna częstość występowania krwawień wynosiła 0,1.

Ogólna ocena jego skuteczności i satysfakcji z leczenia przez lekarza lub pacjenta jest wysoka.

Badania pierwotne (porównanie profilaktyki vs leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B)

Kryteria włączenia do analizy spełniły 2 publikacje, które odpowiadają 2 próbom klinicznym – w tym jedno badanie randomizowane (*Valentino 2014*) i jedno badanie obserwacyjne (*Jackson 2014*) w obu badaniach porównywano profilaktykę względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B.

W badaniu randomizowanym *Valentino 2014* roczną częstość występowania krwawień odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej profilaktykę w porównaniu do chorych stosujących leczenie na żądanie. Dodatkowo w badaniu analizowano również roczną częstość występowania krwawień do stawów, krwawień spowodowanych urazem oraz krwawień spontanicznych. Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść profilaktyki względem leczenia na żądanie.

W badaniu *Jackson 2014* oceniano roczną częstość występowania krwawień, liczbę zajętych stawów oraz roczną częstość występowania krwawień w podgrupach. W badaniu nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnicy pomiędzy ocenianymi grupami, co uniemożliwia pełną interpretację wyników.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

Istotnym punktem w analizie skuteczności rekombinowanego i osoczopochodnego czynnika IX jest porównanie właściwości farmakokinetycznych obu czynników, w tym poziomu odzysku czynnika krzepnięcia IX – wzrostu poziomu czynnika IX w osoczu ludzkim po podaniu czynnika IX (j.m.).

Pomimo, że czynnik IX rekombinowany wykazuje identyczne właściwości hemostatyczne jak czynnik osoczopochodny, posttranslacyjne modyfikacje powodują zmianę odzysku produktu rekombinowanego w osoczu *in vivo*. Czynnik IX rekombinowany wykazuje swoiście mniejszy odzysk w osoczu w porównaniu do takich samych dawek czynnika osoczopochodnego. Po wstrzyknięciu czynnika rekombinowanego wzrost stężenia czynnika IX w krwioobiegu biorcy jest mniejszy niż po podaniu czynnika osoczopochodnego.

Badania nad farmakokinetyką rekombinowanego czynnika IX i osoczopochodnego czynnika IX wykazały konieczność stosowania większych dawek czynnika IX rekombinowanego niż czynnika IX osoczopochodnego dla uzyskania tego samego efektu terapeutycznego u chorych na hemofilię B.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

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

- rFIX vs pdFIX

Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych (DN) u dzieci ogółem wynosiła 8%, ciężkich DN 4,8%. Nie odnotowano natomiast wystąpienia DN zagrażających życiu. W jednym z badań analizowano

częstość występowania DN specjalnego zainteresowania: reakcje alergiczne/nadwrażliwość wystąpiły u 15,8% chorych, wytworzenie inhibitora u 5,3% chorych, brak efektu terapeutycznego u 12% chorych. Spośród innych DN raportowanych u dzieci, najczęściej występowała wysypka 4% do 8% chorych oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych 8%, odczyn miejscowy, nasilenie kaszlu, pokrzywka u 4% chorych każde.

W populacji mieszanej stosującej rFIX DN ogółem wystąpiły u 16,1% chorych, nie odnotowano wystąpienia ciężkich DN. Najczęściej raportowanym DN były niewielkie reakcje alergiczne (7,1% chorych). Pozostałe DN występowały z częstością < 2%.

Dla pdFIX dostępne były dane z jednego badania, w którym nie odnotowano wystąpienia DN.

Zgony

Częstość występowania zgonów oceniano w 2 badaniach, chorzy stosowali rFIX. W populacji dzieci nie odnotowano wystąpienia zgonów. W populacji mieszanej wystąpiły 4 zgony przy czym żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem – w jednym z badań wykazano, że w populacji dzieci zdarzenia niepożądane (ZN) wystąpiły u 92% chorych stosujących rFIX. Z kolei w drugim odnotowano, że ZN o co najmniej przypuszczalnym związku z terapią lub o niewiadomym związku z terapią wystąpiły u 17,5% chorych. W populacji mieszanej stosującej rFIX ZN wystąpiły u 31,8% chorych. W populacji dzieci nie odnotowano występowania ZN zagrażających życiu, a u 36% chorych wystąpiły ZN związane z hemofilią. Dane odnośnie pdFIX były dostępne dla populacji mieszanej. ZN ogółem wystąpiły u 78,3% chorych a ZN niezwiązane z leczeniem, w zależności od badania i zastosowanego produktu, od 32% do 46,7%.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W jednym z badań dotyczącym stosowania rFIX w populacji mieszanej wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 21,1% chorych przy czym 2,8% było z całą pewnością, prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z terapią. W drugim badaniu wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem wystąpiły u 5,8% chorych.

Dla chorych stosujących pdFIX dostępne były dane z dwóch badań, w których nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Inhibitor FIX

Dane dla populacji dzieci stosujących rFIX wskazują na częstość występowania inhibitora czynnika IX u 3,2% do 4% chorych. U dzieci stosujących pdFIX inhibitor wystąpił u 37,5% chorych – obserwowana różnica prawdopodobnie ma związek z czasem trwania badania, który wynosił 20 lat.

W populacji mieszanej zarówno w badaniach dotyczących stosowania rFIX jak i pdFIX nie odnotowywano występowania inhibitora. Tylko w jednym badaniu, w którym chorzy stosowali pdFIX u jednego chorego odnotowano wystąpienie inhibitora, co stanowiło 0,8% populacji uczestniczącej w badaniu.

- profilaktyka rFIX vs leczenie na żądanie rFIX

Ciężkie działania niepożądane

W badaniu Valentino 2014 nie odnotowano występowania ciężkich DN w żadnej z grup. W badaniu wskazano, że u 5 chorych wystąpiły ciężkie ZN – nie wskazano, czy wystąpiły one w czasie stosowania profilaktyki czy leczenia na żądanie, żadne z nich nie było związane z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia

Nasilenie większości odnotowanych ZN określono jako łagodne do umiarkowanego. W odniesieniu do częstości występowania ZN ogółem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy użyteczności kosztów (CUA) wnioskodawcy było określenie opłacalności refundacji w Polsce rekombinowanego czynnika IX (rFIX), stosowanego w ramach profilaktyki (PROF) do 26 r.ż., finansowanego w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu do rekombinowanego czynnika IX (rFIX) stosowanego w ramach profilaktyki do 18 r.ż. (PROF) i stosowanego w leczeniu na żądanie (OD) od 18 do 26 r.ż., u pacjentów z hemofilią B.

Celem analizy minimalizacji kosztów (CMA) było porównanie kosztów terapii z zastosowaniem rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) z osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia (pdFIX) stosowanym u pacjentów do 18 r.ż.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów w związku z niską jakością dowodów naukowych (brak badań RCT bezpośrednio porównujących rFIX z pdFIX) i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego rFIX z pdFIX. W analizie założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa rFIX i pdFIX. Przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) oraz osoczopochodnego czynnika krzepnięcia (pdFIX) będą sobie równe.

Dodatkowo, dla porównania terapii z zastosowaniem rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) z osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia (pdFIX), stosowanym u pacjentów do 18 r.ż., przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych (CUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, MZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent). Analiza płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną. W analizie kosztów-użyteczności przyjęto dożywni horyzont czasowy, w analizie minimalizacji kosztów – 18-letni.

W analizie dla porównania PROF vs OD uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków (stosowanych w profilaktyce, podawanych w leczeniu na żądanie oraz podawanych przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych); koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie; koszty diagnostyki i monitorowania; koszty zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych.

W ramach analizy minimalizacji kosztów (porównanie rFIX vs pdFIX) uwzględniono i oceniano następujące różniące kategorie kosztów: koszty leków stosowanych w profilaktyce, podawanych w leczeniu na żądanie oraz podawanych przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych.

Obliczenia prowadzono w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel 2013.

Ograniczenia według wnioskodawcy związane są m. in. z potrzebą modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy. W analizie porównano profilaktykę z brakiem leczenia w populacji chorych w wieku 18-26 lat, ze względu na fakt, iż obecnie brak jest powszechnej praktyki leczenia profilaktycznego u osób dorosłych. Wyznaczenie zużycia czynników krzepnięcia IX wymagało przyjęcia wartości przeciętnej masy ciała dla całego horyzontu czasowego. Przeżycie całkowite chorych na hemofilię B modelowano w oparciu o dane z badania *Plug 2006*, ponieważ nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Agencja zauważa ponadto, że podmiot odpowiedzialny nie uwzględnił możliwości funkcjonowania RSS dla komparatora (pdFIX), dodatkowo nie testował ceny komparatora w ramach analizy wrażliwości.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że rFIX stosowany w ramach profilaktyki (program lekowy) jest strategią tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu ze stosowaniem rFIX w ramach leczenia na żądanie, a więc wnioskowana technologia w wariacie z perspektywy płatnika publicznego oraz w wariacie z RSS jest strategią dominującą.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii PROF vs OD i prognozie opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego rFIX jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny i wynosi odpowiednio bez RSS i █████ 642,13 PLN i █████ dla 250 j.m.; 1 284,26 i █████ dla 500 j.m.; 2 568,53 i █████ dla 1000 j.m.; 5 137,06 i █████ dla 2000 j.m.; 7 705,58 i █████ dla 3000 j.m.

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ i wspólnej) – dawkowanie rFIX w profilaktyce, leczenie na żądanie oraz wartość odzysku czynnika rFIX prowadziły do zmian wniosków z analizy podstawowej: terapia rFIX stosowana w ramach profilaktyki w porównaniu do terapii rFIX stosowanej w ramach leczenia na żądanie z terapii dominującej staje się terapią nieefektywną kosztowo (ICUR>3xPKB per capita). W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wnioskowanie nie ulega zmianie, a ponadto wyniki modelu w wersji z RSS są odporne na niepewność związaną z przyjęciem wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej.

Wyniki analizy dla porównania terapii rFIX vs pdFIX w 18 letnim horyzoncie czasowym (wyniki w nawiasach z RSS) z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej wskazują, że różnica kosztów całkowitych [PLN] wynosi 2 533 241,70 █████, zaś CUR dla rFIX odpowiednio: 425 705,38 i █████ dla pdFIX 235 651,50 PLN.

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii rFIX vs pdFIX cena zbytu netto produktu leczniczego rFIX przy, której CUR dla rFIX nie jest wyższy od CUR dla pdFIX jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny i wynosi odpowiednio w PLN bez RSS i (z RSS) 342,56 i █████ dla 250 j.m.; 685,13 i █████ dla 500 j.m.; 1 370,26 i █████ dla 1000 j.m.; 2 740,51 i █████ dla 2000 j.m.; 4 110,77 i █████ dla 3000 j.m. i jest tożsama z ceną zbytu netto rFIX, przy której różnica kosztów rFIX i refundowanego komparatora – pdFIX jest równa zero, ze względu na to, iż uwzględniono taki sam efekt zdrowotny w ramieniu profilaktyki z zastosowaniem rFIX oraz profilaktyki z zastosowaniem pdFIX (uwzględniono jakość życia odnalezioną w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia w ramieniu profilaktyki).

Przyjęto również alternatywny wskaźnik użyteczności na podstawie badania *Noone 2013 (wariant dodatkowy)*. W przypadku stosowania rFIX średni koszt uzyskania 1 QALY wyniesie: 477 778,85 PLN (bez RSS) i █████ (z RSS), natomiast w przypadku stosowania pdFIX 264 477,05 PLN.

Testowanie założenia: podanie rFIX w profilaktyce (1 raz w tygodniu) prowadzi do zmiany wniosków z analizy podstawowej: terapia rFIX w porównaniu do terapii pdFIX, z terapii droższej staje się terapią tańszą. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości dla testowanych scenariuszy modelu ekonomicznego wskazują na stabilność przyjętych założeń.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych testowano alternatywną wycenę endoprotezoplastyki wynoszącą 9 250,08 zł (średnia wartość hospitalizacji dla JGP H01 ENDOPROTEZOPLASTYKA PIERWOTNA ŁOKCIA, BARKU, NADGARSTKA, STAWU SKOKOWO-GOLENIOWEGO, CZĘŚCIOWA KOLANA).

W przypadku testowanego parametru wnioskowanie nie ulega zmianie, zarówno w wariancie z RSS i bez RSS. Wykazano jedynie nieznaczną różnicę w wynikach.

Agencja zauważa ponadto, że podmiot odpowiedzialny nie uwzględnił możliwości funkcjonowania RSS dla komparatora (pdFIX), dodatkowo nie testował ceny komparatora w ramach analizy wrażliwości. Według najnowszego komunikatu NFZ (okres od stycznia do lipca 2014 roku), publikującego informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, obecnie finansowane ze środków publicznych są 4 preparaty zawierające osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX: Immunine 1200 j. m., oraz Immunine 600, oraz preparaty nieuwzględnione w niniejszej analizie: Octanine F 500 i 1000 j.m. Ponadto, cena hurtowa brutto/j.m preparatów Octanine F oraz Immunine, opublikowana w obwieszczeniu MZ, nie odzwierciedla rzeczywistego kosztu, jaki ponosi płatnik publiczny w związku z finansowaniem osoczopochodnych

koncentratów czynnika IX krzepnięcia. Z analizy danych z komunikatu DGL za okres styczeń - lipiec 2014 wynika, że rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację preparatów pdFIX, są znacznie niższe niż wskazywałaby na to cena hurtowa brutto zawarta w Obwieszczeniu MZ.

Aktualizacja obliczeń uwzględniająca alternatywny koszt komparatora pdFIX (uwzględniając średni rzeczywisty koszt refundacji za j.m. komparatora pdFIX: 0,81 zł za j.m.), powoduje wzrost różnicy kosztów w analizie minimalizacji do wartości odpowiednio [redacted] (bez RSS) i [redacted] (z RSS).

Aktualizacja oszacowań ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztów i wyników tej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztów i wyników technologii opcjonalnej (pdFIX), będąca tożsamą z ceną zbytu netto Benefix, przy której różnica kosztów pomiędzy nim a komparatorem jest równa zero, wynosi w PLN, odpowiednio bez RSS (i z RSS): 166,64 ([redacted]) dla 250 j.m., 333,29 ([redacted]) dla 500 j.m., 666,58 ([redacted]) dla 1000 j.m., 1 333,15 ([redacted]) dla 2000 j.m., 1999,73 ([redacted]) dla 3000 j.m.

Ponadto, w związku ze zmianą wysokości PKB per capita (39859 PLN), a w konsekwencji zmianą wysokości progu opłacalności (nowy próg dla ICER = 3xPKB per capita = 119 577 PLN) w ramach obliczeń własnych testowano cenę progową Benefix wyznaczoną w oparciu o nowy próg opłacalności wynoszący 119 577 PLN. W przypadku testowanego parametru wnioskowanie nie ulega zmianie, zarówno w wariancie z RSS i bez RSS. Wykazano jedynie nieznaczną różnicę w wysokości ceny progowej Benefix pomiędzy oszacowaniem wnioskodawcy a nowym progiem opłacalności. Cena progowa preparatu rFIX bez RSS oraz z RSS z uwzględnieniem nowego progu opłacalności (cena zbytu netto rFIX, przy której ICUR = 119 577 PLN) wynosi dla j.m.: 2,57; dla Benefix 250: 642,43 PLN; Benefix 500 1 284,87; Benefix 1000 2 569,74; Benefix 2000 5 139,47; Benefix 3000: 7 709,21; oraz z RSS odpowiednio dla j.m.: [redacted]

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

Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne (*Valentino 2014*) dowodzące wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych analizowanych w badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść profilaktyki względem leczenia na żądanie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX - rFIX (lek BeneFIX) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, w następujących wskazaniach:

- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki krzepnięcia osoczopochodne,
- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u chorych nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi – obecnie rFIX jest refundowany w tej grupie chorych wyłącznie do 18 r. ż
- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce wtórnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia i MZ) i pacjenta oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w dwuletnim horyzoncie czasowym (od marca 2015 do lutego 2017).

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na 65, 97 i 101 osób w kolejnych trzech latach analizy.

W analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leku (stosowanego w profilaktyce, podawanego w leczeniu na żądanie, podawanego przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych); koszty diagnostyki i monitorowania; koszty zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych; koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich tj. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

Porównywano:

- Scenariusz istniejący - obrazujący sytuację obecną, w której lek BeneFIX jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w profilaktyce pierwotnej u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi oraz w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię w leczeniu na żądanie. W scenariuszu tym stosowane są u chorych z hemofilią B do 18 roku życia: osoczo pochodny czynnik IX krzepnięcia - w profilaktyce pierwotnej i wtórnej; rekombinowany czynnik IX krzepnięcia - w profilaktyce pierwotnej u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi. U osób powyżej wieku 18 lat, którzy nie ukończyli 26 roku życia, te same preparaty stosuje się wyłącznie w leczeniu na żądanie (w momencie wystąpienia aktywnego krwawienia) w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię.

- Scenariusz nowy - odpowiadający sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu zakresu refundacji preparatu BeneFIX w ramach wnioskowanego programu lekowego, tj.: u dzieci chorych z hemofilią B w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki IX krzepnięcia osoczo pochodne; u dzieci w profilaktyce wtórnej krwawień; u dorosłych w wieku do 26 r.ż. w profilaktyce pierwotnej i wtórnej.

Wnioskodawca założył, że lek BeneFIX będzie również finansowany w leczeniu na żądanie, analogicznie do sytuacji obecnej, w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię.

W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej: 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu BeneFIX w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B” w profilaktyce pierwotnej i wtórnej, u pacjentów z hemofilią B do 26 r.ż, w porównaniu do prognozowanego scenariusza istniejącego, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym bez RSS (z RSS): [] [] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [] [] mln zł w 2016 roku oraz [] [] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu minimalnym bez RSS (z RSS): [] [] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [] [] mln zł w 2016 roku oraz [] [] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS (z RSS): [] [] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [] [] mln zł w 2016 roku oraz [] [] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty).

Obliczenia własne Agencji

Zaktualizowano obliczenia analizy wpływu na budżet, wykorzystując uśrednioną cenę dla preparatów pdFIX obliczoną na podstawie danych komunikatu DGL za okres od stycznia do lipca 2014. Cena hurtowa brutto/j.m preparatów Octanine F oraz Immunine opublikowana w obwieszczeniu MZ nie

odzwierciedla rzeczywistego kosztu, jaki ponosi płatnik publiczny w związku z finansowaniem osoczo pochodnych koncentratów czynnika IX krzepnięcia. Z analizy danych z komunikatu DGL za okres styczeń - lipiec 2014 wynika, że rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację preparatów pdFIX, są znacznie niższe niż wskazywałyby na to cena hurtowa brutto zawarta w Obwieszczeniu MZ. Różnica pomiędzy ceną/j.m, wyznaczoną na podstawie rzeczywistej wartości refundacji a ceną/j.m z obwieszczenia MZ, wynika z istnienia instrumentów dzielenia ryzyka dla wymienionych preparatów.

Aktualizacja obliczeń uwzględniająca alternatywny koszt komparatora pdFIX, powoduje wzrost kosztów inkrementalnych do, bez RSS (z RSS): [redacted] [redacted] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [redacted] [redacted] mln zł w 2016 roku oraz [redacted] [redacted] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty).

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu BeneFIX w ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu, zostaną wygenerowane dodatkowe koszty w wysokości [redacted] zł w wariantcie bez RSS oraz [redacted] z RSS. Oszczędności dla płatnika publicznego związane z zastąpieniem osoczo pochodnych koncentratów czynnika IX krzepnięcia przez produkt BeneFIX będą stanowić łącznie [redacted] przy przyjęciu ceny preparatów pdFIX zgodnej z obwieszczeniem MZ.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Z opisu wnioskowanego programu ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67) wynika, że w porównaniu z dotychczas obowiązujących rozszerzono przedział wiekowy dla leków dotychczas stosowanych w hemofilii A z 0-18 rż. do 0-26 rż.

Agencja nie odniosła się do zmian w programie dotyczących rozszerzenia wiekowego dla dotychczas stosowanych leków w hemofilii typu A.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 11 pozytywnych (w tym dwie pozytywne z ograniczeniami) rekomendacji klinicznych: Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) 2014, World Federation of Hemophilia WFH 2013, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) UKHCDO 2012/2011/2008, British Committee for Standards in Haematology: BCSH 2011, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów PTHiT 2008, European Association for Haemophilia and Allied Disorders EAHAD 2008, Royal Foundation 'Victoria Eugenia' RFVE 2008, Australian Haemophilia Centre Directors Organisation AHCDO 2006, Royal Children's Hospital Melbourne RCHM 2001 dotyczących leczenia hemofilii B. Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie rekombinowanego czynnika IX (rFIX) krzepnięcia, w ramach leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią B. Pomimo, iż wzrost stężenia czynnika IX w krwioobieg biorcy po podaniu rFIX jest mniejszy niż po podaniu czynnika osoczopochodnego, rekombinowany czynnik IX zapewnia przewagę bezpieczeństwa w zakresie ryzyka zakażenia wirusowego i stanowi leczenie z wyboru w hemofilii B.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania rekombinowanego czynnika IX w leczeniu hemofilii B.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek BeneFIX 250 j.m. finansowany jest ze środków publicznych w 15 spośród 30 krajów UE i EFTA. Wnioskowana technologia finansowana jest z 3 spośród 8 krajów z podobnym do Polski poziomem PKB: w Grecji, Słowacji i Portugalii.

Benefix 500 j.m. jest finansowany w 21 krajach UE i UEFTA. Wnioskowana technologia finansowana jest z 3 spośród 8 krajów z podobnym do Polski poziomem PKB: w Grecji, Słowacji i Portugalii.

Benefix 1000 j.m. jest finansowany w 21 krajach UE i UEFTA. Wnioskowana technologia finansowana jest z 6 spośród 8 krajów z podobnym do Polski poziomem PKB: w Grecji, Litwie, Łotwie, Portugalii i Węgrzech.

Benefix 2000 j.m. jest finansowany w 18 krajach UE i UEFTA. Wnioskowana technologia finansowana jest w 1 spośród 8 krajów z podobnym do Polski poziomem PKB: w Grecji.

Benefix 3000 j.m. jest finansowany w 13 krajach UE i UEFTA. Wnioskowana technologia finansowana jest w 1 spośród 8 krajów z podobnym do Polski poziomem PKB: w Grecji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.09.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-23/JOS/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku BeneFIX (Nonacog alfa) 250 j.m. EAN 5909990057184; 500 j.m. EAN 5909990057191; 1000 j.m. EAN 5909990057207; 2000 j.m. EAN 5909990057221; 3000 j.m. EAN 5909991016654 w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII, D67 Dziedziczny niedobór czynnika IX)", na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 317/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057184) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”, 318/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057191) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, 319/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057207) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, 320/2014 z dnia 17 listopada

2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057221) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, 321/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909991016654) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 317/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057184) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 318/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057191) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 319/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057207) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 320/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057221) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 321/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909991016654) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.
6. Wniosek o objęcie refundacją leku BeneFIX (nonacog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-27/2014.