



Elocta[®] (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A

UZUPEŁNIENIE

Kraków, listopad 2016

Odpowiedzi na uwagi do Analizy klinicznej, Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma PLR 4600.1297.2016.19.MKR).

I. W ramach analizy klinicznej

Uwaga

1) analiza nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Brak opisu rFVIII Advate (oktokog alfa), (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź

W uaktualnionych dokumentach analiza problemu decyzyjnego (APD) oraz analiza kliniczna (AK), przedstawiono opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – najistotniejsze informacje przedstawiono w analizie klinicznej – rozdz. 3, str. 37, natomiast szczegółowe omówienie zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego – rozdz. 4. str. 28–32 oraz w rozdz. 9 str. 49-52.

II. W ramach analizy ekonomicznej

Uwaga

1) W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy wrażliwości nie testowano:

- możliwości wystąpienia inhibitora – zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Elocta „zasadniczo wszyscy pacjenci leczeni produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII powinni być uważnie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów (...)”, działania niepożądane zgłaszane dla produktu ELOCTA w badaniach klinicznych: „W 14. tygodniu jeden dorosły pacjent miał dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (...)”,
- braku różnic w częstości krwawień, ilości wstrzyknięć leku przy terapii krwawienia oraz sekwencji dawkowania dla porównania efmoroctog alfa i oktokog alfa (brak danych z badań typu head to head).

Odpowiedź

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono zakres niepewności wszystkich parametrów zidentyfikowanych jako niepewne, testując również opcjonalne źródło informacji dotyczące wyników porównania wnioskowanej technologii (rekombinowany czynnik VIII krzepnięcia o przedłużonym „uwalnianiu”) z rekombinowanym czynnikiem VIII o standardowym uwalnianiu.

Mając na uwadze informacje przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT o nr AOTM-OT-4351-16/2015, tj. „Zgodnie z zapisami istniejącego i uzgodnionego programu lekowego finansowanie czynnika VIII w ramach programu ITI (indukcja tolerancji immunologicznej – przyp.au.) spoczywa wyłącznie na podmiocie odpowiedzialnym i nie wpływa na przyjętą w analizie perspektywę NFZ/wspólną” (strona 59. AWA; www.aotmit.gov.pl) w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu

na budżet dla produktu leczniczego Elocta® pominięto kategorię kosztu dotyczącego leczenia pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem. Przy tworzeniu opisu programu dla Elocta® Wnioskodawca nie modyfikował zapisów istniejącego programu w w/w zakresie.

Dodatkowo za brakiem zasadności uwzględnienia zjawiska powikłania inhibitorem przemawiają dwa argumenty:

- niska częstotliwość występowania zjawiska – zgodnie z wynikami badań klinicznych dla Elocta® (na co również wskazuje AOTMiT w piśmie dotyczącym braku spełnienia minimalnych wymagań) tylko u 1 pacjenta wystąpiło to zjawisko (z 189 włączonych do badań, składających się na 135,17 osobolat obserwacji); efekt uwzględnienia zdarzenia występującego z roczną częstotliwością na poziomie 0,74% nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej; analogiczne wartości dotyczyć mogą również pacjentów włączonych do programu w Polsce – rocznie od 2 do 5 pacjentów (por. tabela 64. w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT o nr AOTM-OT-4351-16/2015)
- brakuje informacji wskazujących na jakiegokolwiek różnice w występowaniu tego zjawiska pomiędzy Elocta® a Advate®, skutkiem czego nie ma przesłanek do włączenia tej kategorii do grona kosztów różniących obydwie schematy, a tylko takie zostały uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej.

W przypadku uwagi dotyczącej braku testowania w analizie wrażliwości scenariusza dotyczącego różnic w częstości krwawień, ilości wstrzyknięć leku przy terapii krwawienia oraz sekwencji dawkowania (prawdopodobnie dotyczy zużycia produktów w profilaktyce) pomiędzy Elocta® a Advate® należy stwierdzić, że nawet przy braku badań typu *head-to-head* dwa źródła informacji potwierdzają obecność tych różnic – wyniki porównania pośredniego badań randomizowanych (Iorio A i wsp. Value Health. 2015; 18: A660 [18]) oraz wyniki porównania efektów profilaktyki wśród uczestników badań Kids A-LONG [1]–[8] i A-LONG [8]–[17] (porównanie efektów profilaktyki w okresie przed włączeniem do tych badań oraz w trakcie tych badań).

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż testowano wyniki analizy uwzględniające niepewność w/w grup parametrów w zakresie obserwowanym w badaniach klinicznych dla Elocta® (minimalna i maksymalna wartość obserwowana w badaniach).

Powyzsze oznacza, że w ramach niektórych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono wyniki zakładające: wyższą częstość krwawień (scenariusz SA25) lub wyższe zużycie czynników VIII w profilaktyce (scenariusz SA21).

Zarówno w ramach analizy podstawowej jak i w większości scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono brak różnic w ilości wstrzyknięć leku przy terapii krwawienia pomiędzy porównywanymi interwencjami (wpływ Elocta® na zużycie czynnika VIII w leczeniu krwawień manifestuje się wyłącznie poprzez redukcję ilości krwawień, przy zakładanym braku różnic w ilości czynnika zużywanego w

trakcie jednego krwawienia – założenie podyktowane brakiem informacji na temat różnicy z badań klinicznych, tj. brakiem takiego punktu końcowego).

Brak dowodów o najwyższej wiarygodności dla różnic w w/w parametrach spowodowana jest charakterem analizowanej populacji pacjentów – hemofilia jest schorzeniem rzadkim dotyczącym 2-3 tysięcy osób w Polsce.

Sugerowany przez AOTMiT scenariusza analizy wrażliwości zakładałby wymiennosc dawek pomiędzy preparatem zawierającym czynnik VIII o przedłużonym „uwalnianiu” (okresie półtrwania) a czynnikiem o standardowym „uwalnianiu”. Scenariusz ten nie odzwierciedlałby zalecanego schematu dawkowania obydwu czynników, a także stałby w sprzeczności z wynikami badań klinicznych (przedłużony okres półtrwania został bezpośrednio potwierdzony w badaniach Kids A-LONG [1]–[8] i A-LONG [8]–[17], co przełożyło się na odmienny od Advate® zarejestrowany schemat podawania).

Wyniki dotyczące różnic w zakresie okresu półtrwania pomiędzy efmoroktokogiem alfa (Elocta®) a oktokogiem alfa (Advate®) przedstawiono w Analizie Klinicznej rodz. 5.1., str. 58 (wyniki z badania Kids A-LONG) oraz w rozdz. 5.2., str. 86-87 (wyniki z badania A-LONG).

Dodatkowo w uaktualnionej wersji Analizy Klinicznej dołączono porównania okresów półtrwania oraz pozostałych parametrów farmakokinetycznych pomiędzy efmoroktokogiem alfa - Elocta® a oktokogiem alfa - Advate® w formie tabelarycznej i/lub graficznej (rozdz. 5.1., str. 57-61 oraz rozdz. 5.2., str. 87-88). Bardziej szczegółowe informacje są przedstawione w raportach do badań klinicznych Kids A-LONG oraz A-LONG dostarczonych przez Zamawiającego (pozycje referencyjne odpowiednio [7] i [13] wśród publikacji referencyjnych Analizy Klinicznej).

Uaktualnione dane dotyczące porównania porfili farmakokinetycznych, w tym porównania okresów półtrwania pomiędzy efmoroktokogiem alfa (Elocta®) a oktokogiem alfa (Advate®), które zostały wprowadzone do Analizy Klinicznej przedstawiono również poniżej.

Populacja pacjentów z hemofilią A w wieku <12 lat

Profil farmakokinetyczny

Tabela 1. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=23 Średnia [95% CI]	Grupa 6–12 lat N=31 Średnia [95% CI]
IR [j.m./dL per j.m./kg]	[1]*	1,92 [1,80; 2,04]	2,44 [2,07; 2,80]
	[7]^, [8]^	1,90 [1,78; 2,02]	2,30 [2,04; 2,59]
	[7]^^, [8]^^	1,88 [1,73; 2,05] N=24	2,08 [1,91; 2,25] N=27
t _½ [godz.]	[1]*	12,67 [11,23; 14,11]	14,88 [11,98; 17,77]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=23 Średnia [95% CI]	Grupa 6–12 lat N=31 Średnia [95% CI]
	[7]^, [8]^	12,28 [10,99; 13,72]	13,45 [11,45; 15,81]
	[7]^, [8]^	14,27 [12,56; 16,21] N=24	15,86 [13,81; 18,21] N=27
CL [mL/godz./kg]	[1] *	3,60 [3,13; 4,07]	2,78 [2,44; 3,13]
	[7]^, [8]^	3,46 [3,06; 3,91]	2,61 [2,26; 3,01]
	[7]^, [8]^	3,86 [3,48; 4,28] N=24	3,05 [2,62; 3,55] N=27
DN AUC [j.m.*godz./dL per j.m./kg]	[1] *	30,04 [26,45; 33,63]	41,87 [34,00; 49,75]
	[7]^, [8]^	28,93 [25,59; 32,72]	38,37 [33,2; 44,35]
	[7]^, [8]^	25,90 [23,38; 28,69] N=24	32,80 [28,18; 38,19] N=27
MRT [godz.]	[1] *	17,24 [15,40; 19,07]	20,90 [17,06; 24,74]
	[7]^, [8]^	16,76 [15,11; 18,60]	19,00 [16,21; 22,27]
	[7]^, [8]^	17,22 [15,41; 19,25] N=24	20,71 [18,04; 23,78] N=27
V _d [mL/kg]	[1] *	58,58 [54,90; 62,27]	52,13 [45,25; 59,01]
	[7]^, [8]^	57,94 [54,13; 62,01]	49,51 [44,08; 55,6]
	[7]^, [8]^	66,48 [59,77; 73,93] N=24	63,15 [56,26; 70,87] N=27

IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). V_d – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration-time curve*); *wyniki podane jako średnia arytmetyczna pomiarów parametrów farmakokinetycznych, uzyskanych po przeprowadzeniu jedностopniowego testu krzepnięcia; ^ wyniki podane jako średnia geometryczna pomiarów parametrów farmakokinetycznych, uzyskanych po przeprowadzeniu jedностopniowego testu krzepnięcia; ^^ wyniki podane jako średnia geometryczna pomiarów parametrów farmakokinetycznych, uzyskanych po przeprowadzeniu testów metodą chromogenną.

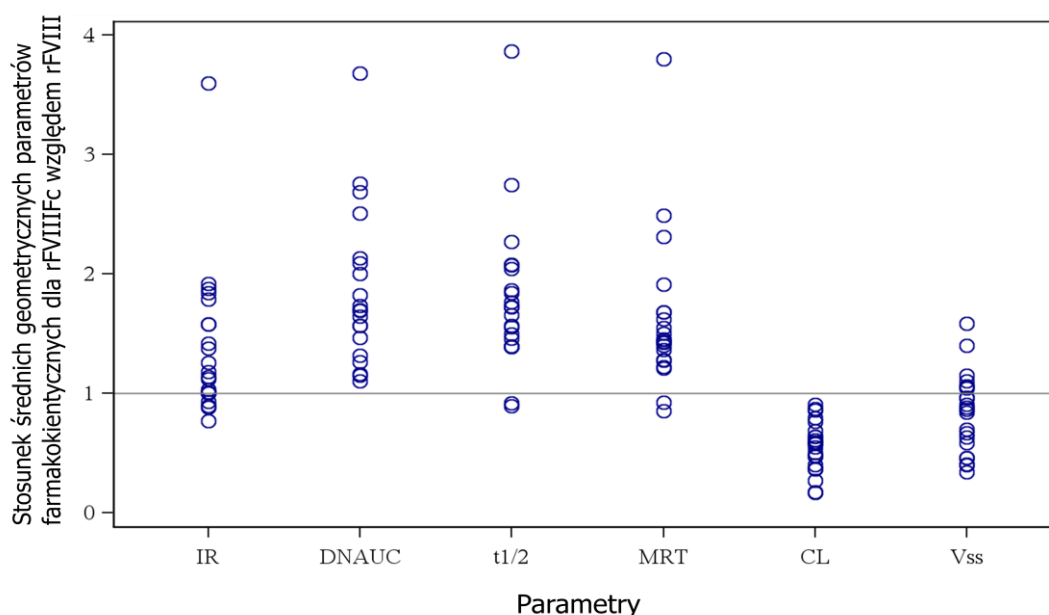
Przeprowadzona analiza wykazała, że czas półtrwania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w obu badanych grupach wiekowych był podobny, podczas gdy średni czas pozostawania leku w organizmie (MRT), pole pod krzywą zależności czynnika VIII od czasu/dawkę (DN AUC) oraz średni przyrostowy stopień poprawy (IR) był niższy w grupie osób poniżej 6. roku życia, z kolei klirens (CL) oraz objętość dystrybucji (V_d) były wyższe w grupie osób młodszych w porównaniu do pacjentów w wieku między 6. a 12. rokiem życia [1]–[8].

Tabela 2. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w porównaniu do oktokoгу alfa (produkt leczniczy Advate); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Metoda pomiaru	Ref.	Grupa <6 lat N=6	Grupa 6–12 lat N=9
t_{1/2} [godz.] – porównanie rFVIIIFc względem rFVIII (Advate) [stosunek średnich geometrycznych (95%CI)]	Jednostopniowy test krzepnięcia	[7]	1,57 (95%CI: 1,26; 1,95)	1,54 (95%CI: 1,34; 1,78)
	Metoda chromogenna		1,75 (95%CI: 1,47; 2,08)	1,43 (95%CI: 1,19; 1,71)
CL [mL/godz./kg] – porównanie rFVIIIFc względem rFVIII (Advate) [stosunek średnich geometrycznych (95%CI)]	Jednostopniowy test krzepnięcia		0,66 (95%CI: 0,48; 0,89)	0,69 (95%CI: 0,59; 0,80)
	Metoda chromogenna		0,52 (95%CI: 0,32; 0,83)	0,56 (95%CI: 0,47; 0,67)

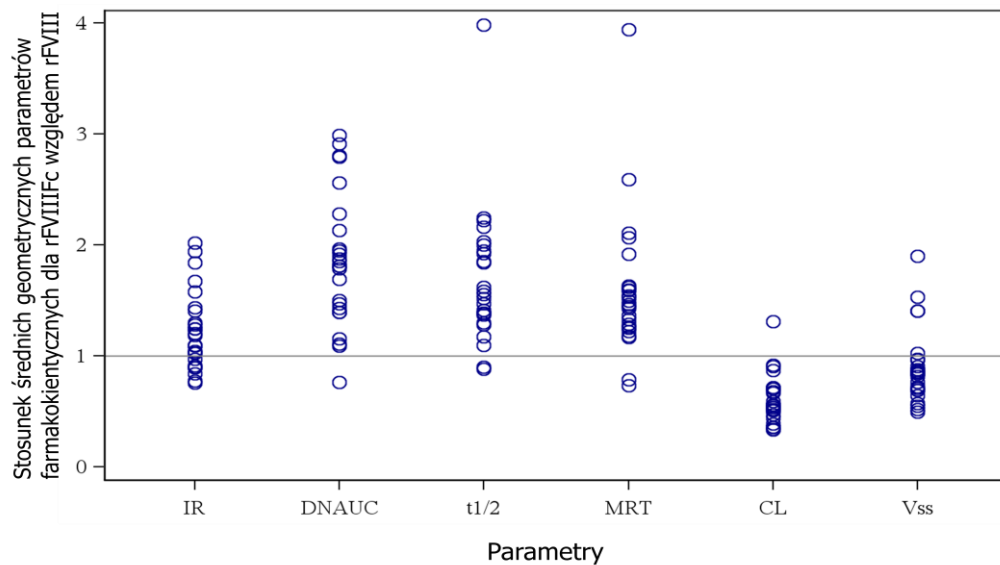
$t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*).

Autorzy badania przeprowadzili również porównanie profilu farmakokinetycznego stosowanych przed rozpoczęciem leczenia efmoroktokogiem alfa konwencjonalnych czynników krzepnięcia VIII, w tym rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa – produkt leczniczy Advate® [pacjenci w wieku <6 lat: n=6, pacjenci między 6. a 12. rokiem życia: n=9] oraz produkty lecznicze Kogenate® i Helixate® [pacjenci w wieku <6 lat: n=6, pacjenci między 6. a 12. rokiem życia: n=6]) oraz rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIIIFc; efmoroktokog alfa) (N=46, w tym n=19 pacjentów poniżej 6. roku życia oraz n=27 pacjentów między 6. a 12. rokiem życia). Przeprowadzona analiza wykazała, że stosunek okresu półtrwania rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) i rFVIII (oktokog alfa) mieścił się w zakresie od 0,79 do 2,98 godziny [1]. **Okres półtrwania rFVIIIFc był o 57% i 54% (w oparciu o wyniki jednostopniowego testu krzepliwości) bądź o około 75% i 43% (w oparciu o metodę chromogenną pomiaru) dłuższy niż okres półtrwania rFVIII (oktokog alfa; produkt leczniczy Advate®) odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat. Klirens rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) był niższy o 35% i 32% (w oparciu o wyniki jednostopniowego testu krzepliwości) bądź o około 48% i 44% (w oparciu o metodę chromogenną pomiaru) w porównaniu do FVIII (oktokog alfa; produkt leczniczy Advate®) odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat [7].** Okres półtrwania rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) był o 30% i 54% dłuższy niż okres półtrwania rFVIII (oktokog alfa; produkt leczniczy Helixate®/Kogenate®) odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat. Również klirens rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) był niższy o odpowiednio 14% (<6 lat) i 42% (6–12 lat) w porównaniu do rFVIII (oktokog alfa; produkt leczniczy Helixate®/Kogenate®) [8]. Dodatkowo dane dotyczące porównania profilu farmakokinetycznego rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) względem wszystkich rFVIII stosowanych przed rozpoczęciem badania przedstawiono graficznie [7].

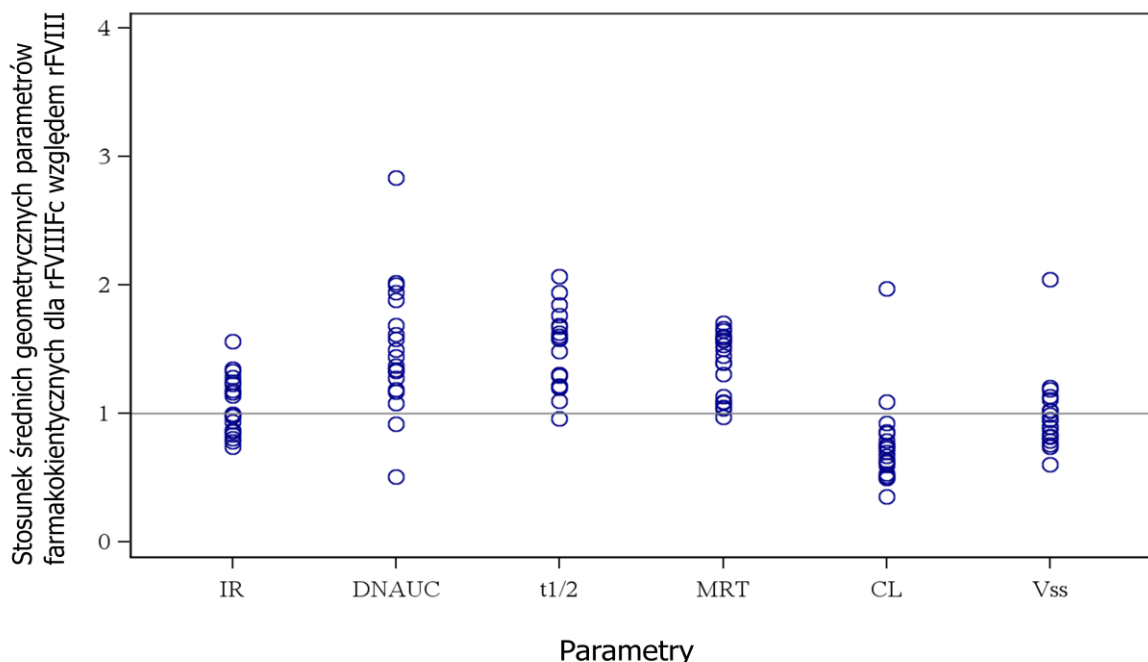


Wykres 1. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku < 6lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu jednostopniowego testu

krzepnięcia); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). Vss – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*)] [7].

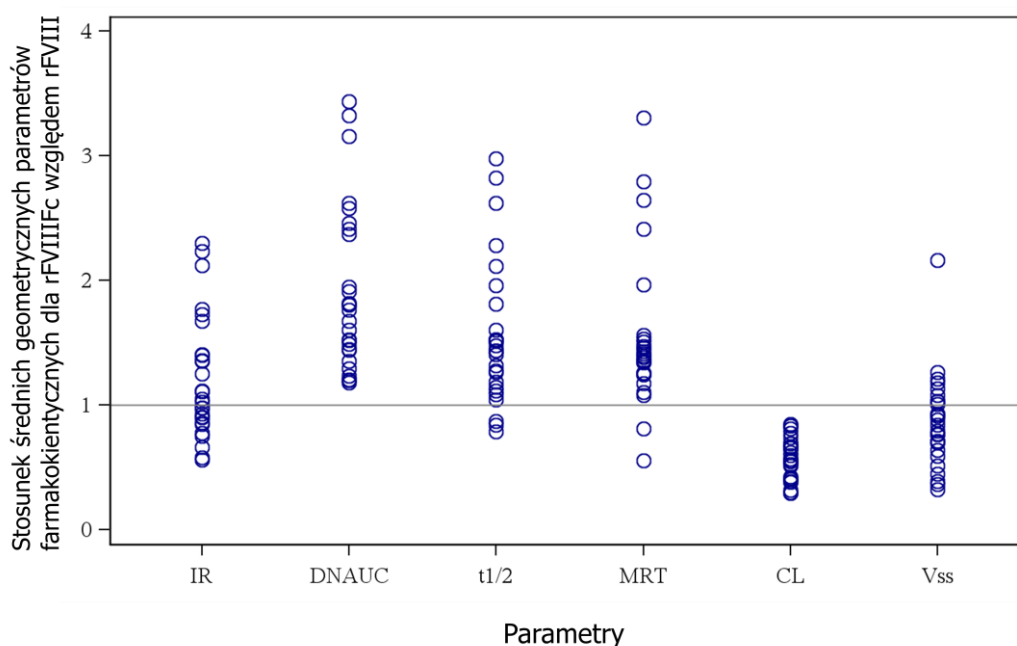


Wykres 2. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku od 6 do <12 lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu jednostopniowego testu krzepnięcia); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). Vss – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*)] [7].



Wykres 3. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku < 6lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu metody chromogennej); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*).

MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). Vss – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*) [7].



Wykres 4. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku od 6 do <12 lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu metody chromogennej); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). Vss – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*) [7].

Populacja pacjentów z hemofilią A w wieku 12-65 lat

Profil farmakokinetyczny

Tabela 3. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy	Ref.	Parametry farmakokinetyczne rFVIIIFc N=28 Średnia geometryczna [95% CI]	Parametry farmakokinetyczne rFVIII N=28 Średnia geometryczna [95% CI]	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI] parametru farmakokinetycznego rFVIIIFc do parametru farmakokinetycznego rFVIII	Wartość p*
Maksymalne stężenie czynnika [j.m./dl]	[8], [9]	107,7 [101,2; 114,6]	119,57 [111,5;128,3]	0,90 [0,86; 0,95]	<0,001
$t_{1/2}$ [godz.]		19,0 [17,0; 21,1]	12,4 [11,1; 13,9]	1,5 [1,4; 1,7]	<0,001
MRT [godz.]		25,2 [22,7; 27,9]	16,8 [15,2; 18,6]	1,5 [1,4; 1,6]	<0,001
CL [mL/godz./kg]		2,0 [1,7; 2,2]	3,0 [2,7; 3,4]	0,6 [0,6; 0,7];	<0,001
V_d [ml/kg]		49,1 [46,6; 51,7]	51,2 [47,2; 55,5]	1,0 [0,9; 1,0]	0,197
IR [j.m./dL per j.m./kg]		2,2 [2,1; 2,4]	2,4 [2,2; 2,5]	1,0 [0,9; 1,0]	0,025

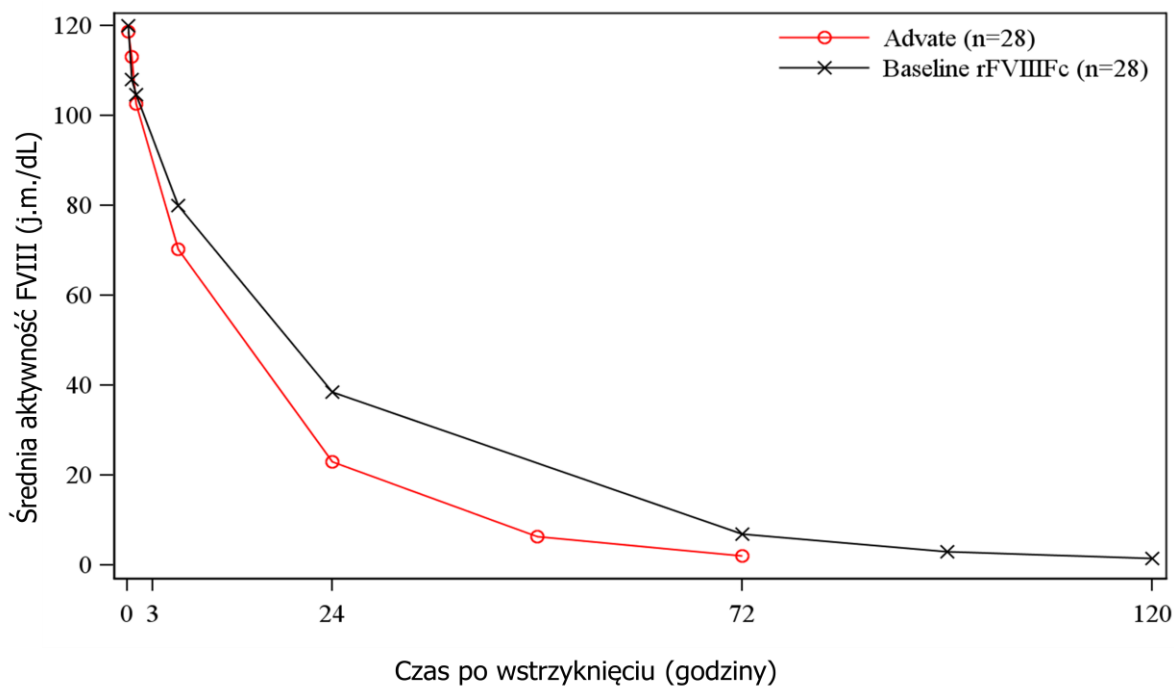
Punkt końcowy	Ref.	Parametry farmakokinetyczne rFVIII Fc N=28 Średnia geometryczna [95% CI]	Parametry farmakokinetyczne rFVIII N=28 Średnia geometryczna [95% CI]	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI] parametru farmakokinetycznego rFVIII Fc do parametru farmakokinetycznego rFVIII	Wartość p*
DN AUC [j.m.*godz./dL per j.m./kg]		51,2 [45,0; 58,4]	32,9 [29,3; 36,9]	1,6 [1,5; 1,7]	<0,001
Czas do osiągnięcia 1% aktywności FVIII [dni]		4,9 [4,4; 5,5]	3,3 [3,0; 3,7]	1,5 [1,4; 1,6]	<0,001
Czas do osiągnięcia 3% aktywności FVIII [dni]		3,7 [3,3; 4,1]	2,5 [2,2; 2,7]	1,5 [1,4; 1,6]	<0,001

IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). Vd – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration-time curve*); FVIII-czynnik krzepnięcia VIII; rFVIII Fc – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa); rFVIII – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa; produkt leczniczy Advate); pomiar paramterów farmakokinetycznych przeprowadzono za pomocą jednostopniowego testu krzepliwości; *Wartości przedstawione w publikacjach referencyjnych [8], [9].

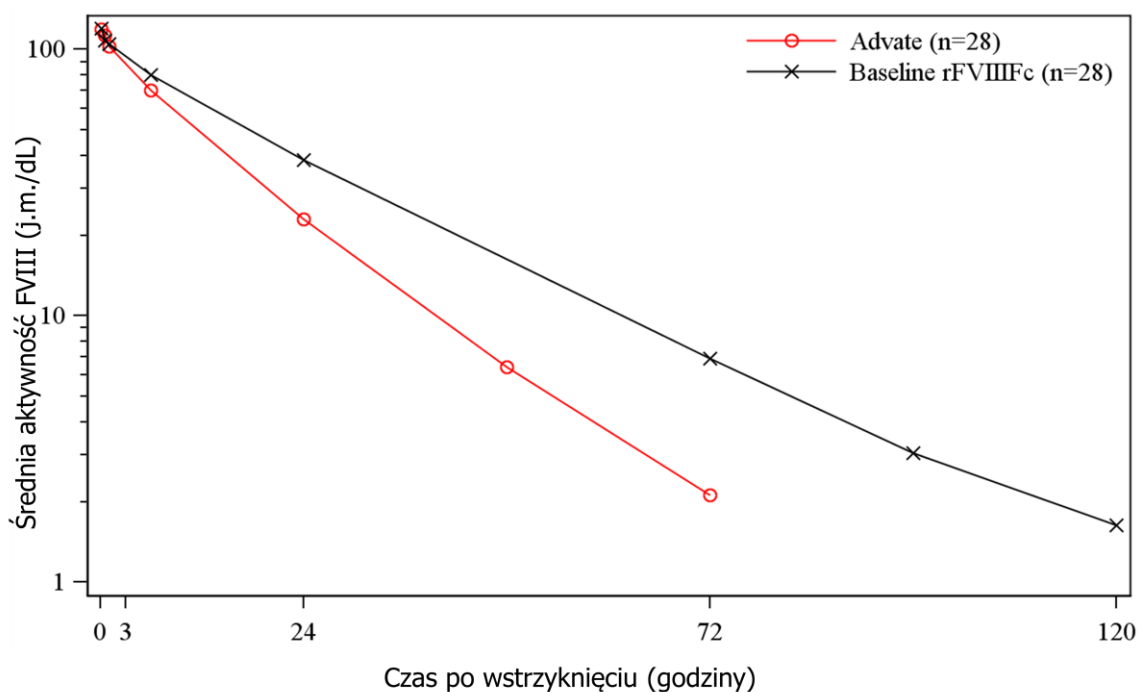
Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII Fc; efmoroktokog alfa) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa - produkt leczniczy Advate®) wiąże się z:

- istotnie statystycznie dłuższym: okresem półtrwania, średnim czasem pozostawania leku w organizmie, okresem spadku aktywności czynnika krzepnięcia VIII do poziomu 1% oraz 3%,
- istotnie statystycznie mniejszym klirensiem oraz maksymalnym stężeniem czynnika,
- istotnie statystycznie większym polem pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę,
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie: średniego przyrostu stopnia poprawy oraz objętości dystrybucji [8], [9].

Dodatkowo porównanie zmiany średnich aktywności czynnika FVIII w czasie, po podaniu efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa, zobrazowano graficznie.



Wykres 5. Porównanie pomiędzy rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) a rFVIII (oktokog alfa) w zakresie zmiany średnich aktywności czynnika FVIII w zależności od czasu (pomiary przeprowadzono z zastosowaniem jednostopniowego testu krzepnięcia – skala liniowa [13]).



Wykres 6. Porównanie pomiędzy rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) a rFVIII (oktokog alfa) w zakresie zmiany średnich aktywności czynnika FVIII w zależności od czasu (pomiary przeprowadzono z zastosowaniem jednostopniowego testu krzepnięcia – skala logarytmiczna [13]).

Wyniki oceny profilu farmakokinetycznego rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) przeprowadzonej w badaniu A-LONG [8]–[17] potwierdziły wyniki badania opracowanego przez Powell i wsp. 2012 [11]–[12], w którym wykazano, że w porównaniu do oktokogu alfa, efmoroktokog alfa charakteryzował się dłuższym okresem półtrwania, niższym klirensiem, wyższą całkowitą ekspozycją układową, dłuższym

okresem spadku aktywności czynnika krzepnięcia VIII do poziomu aktywności równego 1%, porównywalnym, zależnym od dawki maksymalnym stężeniem czynnika krzepnięcia VIII w osoczu oraz średnim przyrostowym stopniem poprawy (wyniki tego badania zostały opisane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa) [8]. Uzyskane wyniki badania A-LONG [8]–[17] sugerują, że rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) może przedłużyć ochronę przed krwawieniem w porównaniu z istniejącymi terapiami (rFVIII), co pozwala na zmniejszenie częstości wstrzyknięć leku [8], [9].

III. w ramach analizy wpływu na budżet

Uwaga

1) W oszacowaniu populacji przeprowadzonym przez wnioskodawcę, nie wyodrębniono populacji pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.

Odpowiedź

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT o nr AOTM-OT-4351-26/2015 (strona 87., tabela 54.; www.aotmit.gov.pl), dotychczas wyłącznie uczestnicy modułów profilaktyki korzystali z modułu „centralnego dostępu żylnego” (kilkunastu pacjentów rocznie z kilkuset włączonych programu stosujących rekombinowane lub osoczowe czynniki VIII, tj. 311 zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w raportach, luty 2016).

Oznacza to, że populacja pacjentów wskazana w dokumentacji dla produktu leczniczego Elocta® obejmuje również pacjentów włączanych dodatkowo do moduły „centralnego dostępu żylnego”.

W badaniach klinicznych dla wnioskowanej technologii uczestnicy mieli możliwość stosowania czynnika VIII w profilaktyce około zabiegowej, co oznacza, że estymatory zużycia czynnika krzepnięcia wykorzystane w obliczeniach również uwzględniają ten aspekt i na tej podstawie nie została przeprowadzona osobna analiza dla podgrupy pacjentów wymagających podawania czynnika krzepnięcia przez centralny dostęp żylny (brak informacji pozwalających wyodrębnić tę składową z wyników badań klinicznych).

Na uwagę zasługuje, że średnie zużycie rekombinowanego czynnika VIII w profilaktyce około zabiegowej (podawanie przez centralny dostęp żylny) wynosi około [REDACTED], zgodnie z dawkowaniem opisanym w programie lekowym.

Uwzględniając określony odsetek pacjentów włączanych do modułu „centralnego dostępu żylnego” [REDACTED]

Przedstawione wartości stanowią zaledwie ułamek procenta ($\leq 0,6\%$) parametru zużycia czynników krzepnięcia VIII uwzględnionego w ramach analizy wpływu na budżet i na tej podstawie nie stanowią istotnego wpływu na wyniki analizy.

Wykorzystując w/w odsetek pacjentów (4,8%), liczebność populacji pacjentów z ciężką hemofilią A poddawanych profilaktyce z wykorzystaniem rekombinowanych czynników krzepnięcia w module „centralnego dostępu żylnego” wynosi w horyzoncie analizy wpływu na budżet: [REDACTED]

Uwaga

2) W oszacowaniu populacji nie wyodrębniono subpopulacji pacjentów z hemofilią A powikłaną krążącym antykoagulantem (inhibitorem). Zważywszy na brak jasnych zapisów dotyczących zobowiązania wnioskodawcy do finansowania wywołania tolerancji immunologicznej u wszystkich pacjentów z hemofilią A powikłaną nowopowstałym inhibitorem, stosując produkt leczniczy Elocta, należałoby przedstawić dodatkowy scenariusz konsekwencji finansowych płatnika publicznego wynikających z konieczności objęcia programem wywoływania tolerancji immunologicznej ww. subpopulacji pacjentów (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Odpowiedź

Odpowiedź na uwagę zamieszczono w odpowiedziach na analogiczną uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej (por. część II).

Bibliografia:

Badanie KIDS A-LONG

- [1] Young G, Mahlangu J, Kulkarni R. i wsp. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(6): 967–77.
- [2] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01458106> (styczeń 2016 rok).
- [3] Young G, Mahlangu J, Kulkarni R. i wsp. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in previously treated paediatric subjects with severe hemophilia A (Kids A-LONG). *Haemophilia.* 2015; 21(Suppl 2): 32.
- [4] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234323> (styczeń 2016 rok).
- [5] Jani D, Pennucci J, Goyal J. i wsp. Immunogenicity assessment of the first extended half-life factor VIII product, recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc), in humans. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015; 13(Suppl. 2): 583.
- [6] Nolan B, Young G, Rangarajan S. i wsp. Analysis of bleeding rates in pediatric subjects with target joints and severe hemophilia A receiving prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein (RFVIII-Fc) in kids a-long. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015; 13(Suppl. 2): 347-348.
- [7] Kids A-LONG. Clinical Study Report. 21 May 2014. Data on file.
- [8] Global Value Dossier for ELOCTA (Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Patients with Haemophilia A [date on file].

Badanie A-LONG

- [9] Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV. i wsp. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood.* 2014; 123(3): 317–25.
- [10] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01181128> (styczeń 2016 rok).
- [11] Powell JS, Josephson NC, Quon D. i wsp. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood.* 2012; 119(13): 3031–3037.
- [12] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01027377> (styczeń 2016 rok).
- [13] A-LONG. Clinical Study Report. 22 February 2013. Data on file.
- [14] Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P. i wsp. Health-related quality of life data changes from baseline using HAEM-AQOL scores in the A-LONG clinical study of recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia.* 2014; 20(SUPPL. 3): 169.
- [15] Mahlangu J, Powell J, Josephson N. i wsp. Long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion (rFVIII-Fc) for perioperative management of subjects with haemophilia A in the phase 3 A-LONG study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2013; 11(SUPPL. 2): 459.
- [16] Klamroth R, Quon DV, Kulkarni R. i wsp. Subject-reported changes in physical activity during the A-LONG study of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) for severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2015; 21(Suppl 2): 34.
- [17] Kulkarni R, Ragni MV, Baker RI. i wsp. Analysis of clinical target joint bleeding on prophylactic regimens with recombinant Factor VIII Fc fusion protein in patients with severe hemophilia A [abstract]. *Haemophilia.* 2014; 20(Suppl 3): 94.

Badanie wtórne

- [18] Iorio A, Krishnan S, Myrén K. i wsp. Modeling the impact of potential differences in real-world adherence with extended-half-life vs. Conventional factor VIII and IX on bleeding. *Value in Health.* 2015; 18:7 (A660).