



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Elocta (efmoroctocog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D 66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroctocog alfa - Elocta – rFVIII Fc)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.39.2016

Data ukończenia: 29 grudnia 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|---------------------------|---|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ABR | roczny wskaźnik krwawień (annualized bleeding rate) |
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| AHRQ | amerykańska Agencja Badawcza (Agency for Healthcare Research and Quality) |
| AK | analiza kliniczna |
| A-LONG | akronim badania klinicznego dotyczącego efektywności klinicznej efmoroktogu alfa (Elocta) w leczeniu dzieci i dorosłych w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A |
| KIDS A-LONG | akronim badania klinicznego dotyczącego efektywności klinicznej efmoroktogu alfa (Elocta) w leczeniu dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| AUC | pole powierzchni pod krzywą (area under the curve) |
| AUC₀₋₂₄ | pole powierzchni pod krzywą w czasie od 0 do 24 godzin |
| AUC_{0-∞} | pole powierzchni pod krzywą od czasu 0 do nieskończoności |
| AUC_{0-tn} | pole powierzchni pod krzywą od czasu 0 do czasu ostatniego mierzalnego stężenia |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BAY 79-4980 | pegylowany octocog alfa w formułacji sacharozowej, produkt leczniczy Kogenate Bayer |
| BMI | wskaźnik masy ciała (body mass index) |
| BU | jednostka bethesda |
| C₍₀₎ | stężenie leku w osoczu w czasie 0 |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CANAL | akronim badania dotyczącego skuteczności klinicznej octocogu alfa |
| CD | cena detaliczna |
| CEA | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| CENTRAL | Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) |
| CER | współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio) |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use) |
| HO-KLAT | Kanadyjski kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci z hemofilią (Canadian Hemophilia Outcomes - Kids' Life Assessment Tool) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CL | klirens (clearance) |
| CL_{NORM} | klirens znormalizowany na powierzchnię ciała |
| C_{max} | szczytowe stężenie leku w osoczu |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis) |
| CRD | Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych (Centre for Reviews and Dissemination) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| CV | współczynnik zmienności (coefficient of variation) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose) |

| | |
|-------------------|---|
| DN AUC | pole pod krzywą zależności aktywności leku od czasu/dawkę (dose normalized area under the concentration – time curve) |
| ED | dzień ekspozycji, definiowany jako 24-godzinny okres, w trakcie którego pacjent otrzymał co najmniej jedno wstrzyknięcie leku (exposure day) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| EMTREE | Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (Elsevier's Life Science Thesaurus) |
| EPAR | Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (European Public Assessment Report) |
| EQ-5D | kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem |
| EQ-5D-Y | kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w wersji dla dzieci (European Quality of Life - 5 Dimensions Youth) |
| ESPRIT | akronim badania klinicznego dotyczącego efektywności klinicznej octocogu alfa u dzieci w wieku do 7 lat chorych na ciężką hemofilię typu A |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| FVIII | VIII czynnik krzepnięcia krwi (factor VIII) |
| GRADE | System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń badań klinicznych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| Haem-A-QoL | jakość życia specyficzna dla pacjentów z hemofilią, kwestionariusz dla dorosłych (Hemophilia - Specific Quality of Life Index) |
| Haemo-QoL | jakość życia specyficzna dla pacjentów z hemofilią, kwestionariusz dla dzieci (Hemophilia - Specific Quality of Life Index) |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HC | Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (Health Canada) |
| HCV | wirus zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C Virus) |
| HR | iloraz hazardów (hazard ratio) |
| HRQoL | jakość życia związana ze zdrowiem (Health - related quality of life) |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICER | inkrementalny współczynnik k kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik k kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| INAHTA | Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) |
| IQR | rozstęp kwartylowy (interquartile range) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IR | średni przyrostowy stopień poprawy (incremental recovery) |
| ITI | Indukcja tolerancji immunologicznej (immune tolerance induction) |
| ITT | analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention to treat) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) |
| LY | lata życia (life years) |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| MRT | średni czas pozostawania leku w organizmie (mean residence time) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NIHR | Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem (National Institute for Health Research) |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |

| | |
|--|---|
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| NOS | skala oceny badań bez randomizacji z grupą kontrolną (Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale) |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |
| P | wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa) |
| pCODR | pan-Canadian Oncology Drug Review |
| Peto OR | iloraz szans obliczany metodą Peto (Peto Odds Ratio) |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PICOS | populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study) |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| PRISMA | preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta – Analyses) |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| rAHF-PFM | rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII, otrzymany bez użycia ludzkich albumin (Antihaemophilic Factor (recombinant), Plasma/albumin - Free Method) |
| rFVIII | rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (recombinant factor VIII) |
| rFVIIIc | rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (recombinant human coagulation factor VIII, Fc fusion protein) |
| rFVIII-FS | rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w formulacji sacharozowej |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RB | korzyść względna (relative benefit) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| RR | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SBU | Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) |
| SD | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SE | błąd standardowy (standard error) |
| SF-36 | kwestionariusz oceny jakości życia SF 36 (Short Form 36 Health Survey Questionnaire) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| t_{1/2} | biologiczny okres półtrwania |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| Technologia wnioskowana | Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793.) |

| | |
|------------------------|---|
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |
| vWF | Czynnik von Willebranda (Von Willebrand Factor) |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 7 |
| 1. Informacje o wniosku | 9 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 11 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 11 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 11 |
| 3. Problem decyzyjny | 13 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 13 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 13 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 13 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 14 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 14 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 16 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 16 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 17 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 18 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 18 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 21 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 22 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 22 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 24 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 25 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 27 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 28 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 28 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 28 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 30 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 30 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 33 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 37 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 38 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 40 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 40 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 40 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 47 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 51 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 51 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 51 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 53 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 56 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 56 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 56 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 56 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 59 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 59 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 60 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 61 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 61 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 62 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 63 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 65 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 65 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 66 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 67 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 67 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 67 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 70 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 71 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 73 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 74 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 75 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 76 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 76 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 77 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 78 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 79 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 81 |
| 11. | Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów | 82 |
| 11.1. | Opinie ekspertów klinicznych | 82 |
| 11.2. | Opinie organizacji reprezentujących pacjentów | 82 |
| 12. | Kluczowe informacje i wnioski | 84 |
| 13. | Źródła..... | 90 |
| 14. | Załączniki..... | 93 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.10.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.566.2016.MA.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - ELOCTA, efmorotocog alfa, 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246457;
 - ELOCTA, efmorotocog alfa, 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246464;
 - ELOCTA, efmorotocog alfa, 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246488;
 - ELOCTA, efmorotocog alfa, 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246495;
 - ELOCTA, efmorotocog alfa, 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246501;
 - ELOCTA, efmorotocog alfa, 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246518;
- Wnioskowane wskazanie w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D 66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorotocog alfa - Elocta – rFVIIIIFc)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- ELOCTA, efmorotocog alfa, 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246457 – [redacted]
- ELOCTA, efmorotocog alfa, 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246464 – [redacted]
- ELOCTA, efmorotocog alfa, 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246488 – [redacted]
- ELOCTA, efmorotocog alfa, 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246495 – [redacted]
- ELOCTA efmorotocog alfa, 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246501 – [redacted]
- ELOCTA, efmorotocog alfa, 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246518 – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Sztokholm, Szwecja

Wnioskodawca:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Sztokholm, Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.10.2016 r., znak PLA.4600.2016.MA (data wpływu do AOTMiT 27.10.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246457;
- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246464;
- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246488;
- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246495;
- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246501;
- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246518;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.11.2016 r., znak OT.4351.39.2016.TI.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 23.11.2016 r., znak PLR.4600.1297.2016.19.MKR. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.12.2016 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1297.2016.20.MKR z dnia 12.12.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego dla leku Elocta stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, Kraków, maj 2016 r.
- [REDAKTOWANE]. Analiza efektywności klinicznej dla leku Elocta stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, Kraków maj 2016 r.
- [REDAKTOWANE]. Analiza ekonomiczna dla leku Elocta stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, Kraków maj 2016 r.
- [REDAKTOWANE]. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Elocta stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, Kraków maj 2016 r.

Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Elocta zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1297.2016.20.MKR:

- Elocta (efmoroctocog 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. Centrum HTA, Kraków listopad 2016 r.
- [REDAKTOWANE]. Elocta (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Uzupełnienie. Centrum HTA, Kraków maj 2016 r.
- [REDAKTOWANE]. Elocta (efmoroctocog 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań. Uzupełnienie. Centrum HTA, Kraków maj 2016 r.

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)

| Rodzaj niezgodności | Komentarz AOTMiT |
|--|---|
| Analiza ekonomiczna | |
| W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy wrażliwości nie testowano: braku różnic w częstości krwawień, ilości wstrzyknięć leku przy terapii krwawienia (brak danych z badań typu head to head). | Patrz Ograniczenia przedstawione w rozdziale „5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu” i „4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy” |

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | ELOCTA, 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246457; ELOCTA, 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246464; ELOCTA, 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246488; ELOCTA, 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 909991246495; ELOCTA, 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246501; ELOCTA, 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246518; |
| Kod ATC | B02BD02 |
| Substancja czynna | efmoroctocog alfa |
| Wnioskowane wskazanie | Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A |
| Dawkowanie | <p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień: a) Wszystkie grupy wiekowe dzieci: 25-65 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 3-5 dni</p> <p>2. Wtórna profilaktyka krwawień: a) Wszystkie grupy wiekowe dzieci: 25-65 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 3-5 dni</p> <p>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII Fc) do zabiegu, wg schematu: - pierwsza doba 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 12 godzin; - od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 18-24 godzin; - szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.; - dziesiąta doba (zdjęcia szwów) jednorazowo 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p> |
| Droga podania | Dożylna |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z 2 cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po aktywacji kaskady krzepnięcia czynnik VIII jest przekształcany w aktywowany czynnik VIII i uwalniany z czynnika von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w jego aktywowaną postać na powierzchniach fosfolipidów. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu. |

Do obrotu dopuszczony jest dodatkowo lek ELOCTA w dawce 750 IU (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), który nie został uwzględniony we wniosku refundacyjnym.

Źródło: ChPL Elocta (efmoroctocog alfa) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 19 listopad 2015 r., EMA 6 czerwiec 2015 r. FDA (ELOCTATE) |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt Elocta można stosować we wszystkich grupach wiekowych. |
| Status leku sierocego | Nie dotyczy - EMA Status leku sierocego - FDA |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Nie dotyczy |
| Symbol czarnego trójkąta | TAK |

Źródło: ChPL Elocta (efmorococog alfa) proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Elocta (efmorococog alfa). Poniżej przedstawiono stanowiska i rekomendacje dotyczące wskazania – leczenie hemofilii A.

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|--|
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110-113/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Nuwiq (simococog alfa) [250 j.m., 500 j. m., 1000 j. m., 2000 j. m.] w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego leku Nuwiq (simococog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W chwili obecnej, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pomiędzy sobą rekombinowane czynniki krzepnięcia, nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków o ich skuteczności i bezpieczeństwie. Brak jest też dowodów, że preparat Nuwiq może być mniej immunogenny niż czynniki krzepnięcia wcześniejszej generacji, otrzymywane metodą rekombinacji. Na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie można wnioskować o skuteczności klinicznej preparatu Nuwiq w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi, gdyż wszystkie dostępne badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych, czyli w populacji innej niż opisana we wnioskowanym programie lekowym. Populacja uczestnicząca w badaniach nie odpowiadała populacji wnioskowanej – brak danych dla dzieci poniżej 2 roku życia. Brak jest danych porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Nuwiq z alternatywną opcją terapeutyczną /produkt leczniczy Advate/ pod względem klinicznych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej. Dostępne dane porównawcze /Nuwiq vs Kogenate FS- rekombinowany czynnik krzepnięcia II generacji/ ograniczają się tylko do parametrów farmakokinetycznych. Ze względu na fakt rejestracji leku Nuwiq w roku 2014 brak jest badań oceniających bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji w ramach rutynowej praktyki medycznej.</p> |
| <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 66/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Nuwiq (simococog alfa) [250 j.m., 500 j. m., 1000 j. m., 2000 j. m.] w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nuwiq (simococog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1090.1.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje klinicznego i ekonomicznego uzasadnienia dla objęcia refundacją simococogu alfa we wskazaniu zaproponowanym w programie lekowym. Wobec skąpych danych wstępnych, pochodzących z abstraktu konferencyjnego, niemożliwa jest ocena skuteczności leku i jego profilu bezpieczeństwa w populacji zgodnej z wnioskowaną do objęcia refundacją. Dodatkowo, autorzy przeglądu Kessler 2015 wskazują, że obecnie brak jest badań testujących skuteczność i bezpieczeństwo ludzkich rFVIII w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i do czasu przedstawienia wyników takiego badania przeprowadzonego w grupie co najmniej 50 chorych, rejestracja leku w populacji wcześniej nieleczonych powinna być wykluczona. Wobec powyższego, tym bardziej objęcie refundacją wnioskowanego leku w tej populacji wydaje się nieuzasadnione. Doświadczenia kliniczne z ocenianym lekiem są stosunkowo krótkie. Zaś badania jakie zostały dotychczas przeprowadzone i zakończone dotyczą wyłącznie populacji pacjentów uprzednio leczonych VIII czynnikiem krzepnięcia (zarówno rekombinowanym jak i osoczopochodnym), czyli niezgodnej z wnioskowaną do objęcia refundacją w ramach profilaktyki pierwotnej.</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81-86/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku NovoEight (turoctocog alfa) [250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m.], w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego NovoEight (turoctocog alfa), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 (factor VIII coagulationis humanus recombinate) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i wnioskuję o dalsze obniżenie ceny leku w taki sposób, aby koszt leczenia ponoszony przez płatnika publicznego był niższy od komparatora.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A rekomenduje się: koncentraty FVIII wytwarzane z ludzkiego osocza oraz wytwarzane metodami inżynierii genetycznej. Słabej jakości dowody naukowe potwierdzają porównywalną skuteczność wnioskowanego preparatu rekombinowanego III generacji z komparatorem tej samej generacji. W dostępnych rekomendacjach klinicznych dopuszcza się stosowanie turoctocogu alfa w leczeniu hemofilii A. Leczenie turoctocogiem alfa jest refundowane w części krajów europejskich, w większości o dużo wyższym PKB per capita od Polski. W rekomendacjach refundacyjnych podkreśla się, że w porównaniu z komparatorami, stosowanie turoctocogu alfa nie przynosi pacjentom dodatkowych korzyści związanych z poprawą jakości życia, ale jednocześnie nie wpływa na ich pogorszenie. Zgodnie z wynikami analiz farmakoekonomicznych, przy zastosowaniu zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, terapia turoctocogiem alfa nie spowoduje spadku wydatków dla płatnika publicznego i pacjenta.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 49/2015 Prezesa AOTMiT z dnia 1 czerwca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych NovoEight (turoctocog alfa) [250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m.] w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych NovoEight (turoctocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” (ICD-10 D66).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie można wnioskować o skuteczności klinicznej turoctocogu alfa w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych, gdyż wszystkie dostępne badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych, czyli w populacji innej niż opisana we wnioskowanym programie lekowym. Terapia może być rozważana u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia. Ocena ekonomiczna oraz ocena wpływu na budżet wskazują na możliwość obniżenia kosztów terapii turoctocogiem. Jednak niemniej kluczowe jest potwierdzenie skuteczności terapii we wnioskowanym wskazaniu. W chwili obecnej pacjenci z hemofilią A nowozdiagnozowani wcześniej nieleczeni mają zapewniony dostęp do profilaktyki pierwotnej octocogiem alfa – innym rekombinowanym czynnikiem VIII krzepnięcia. Badanie skuteczności klinicznej turoctocogu alfa w populacji nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych pacjentów z hemofilią A jest w chwili obecnej w fazie rekrutacji, a zgodnie ze statusem tego badania w bazie clinicaltrials.gov, rekrutację do tego badania prowadzi także jeden z bydgoskich ośrodków.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65-70/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate (octocog alfa), we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</p> | <p>Rada Przejrzystości zarekomendowała finansowanie preparatu Recombinate w ramach funkcjonującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” dla pacjenta, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka, w ramach grupy limitowej rekombinowanego czynnika VIII.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Leczenie profilaktyczne i doraźne krwawień za pomocą preparatu Recombinate, uwzględniając umowę podziału ryzyka, wiąże się z takimi samymi kosztami, jak za pomocą innych preparatów oraz z rocznymi oszczędnościami w wydatkach płatnika w porównaniu z zastosowaniem w zależności od ciężkości choroby pacjenta.</p> |
| <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 55-60/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate, (octocog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”</p> | <p>Prezes Agencji, po zapoznaniu się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Recombinate, Octocog w ramach proponowanego programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W opinii Prezesa Agencji, produkt leczniczy Recombinate, Octocog alfa, powinien zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego, co umożliwi pacjentom dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej. Jednocześnie Prezes Agencji, przechylając się do Stanowiska Rady, rekomenduje finansowanie preparatu Recombinate w kategorii odpłatności dla pacjenta: bezpłatny, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka. W przypadku wdrożenia proponowanych instrumentów podziału ryzyka stosowanie produktu Recombinate w ramach programu lekowego jest kosztowo-efektywne w porównaniu do preparatów Octanate, Kogenate FS oraz Advate, przynosząc oszczędności dla budżetu płatnika publicznego (NFZ).</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Rekomendacja nr 46/2009 Prezesa AOTM z dnia 16 grudnia 2009 r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09). Prezes Agencji nie rekomenduje stosowania w ramach programu czynników krzepnięcia różnicowanych w zależności od technologii ich otrzymywania.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Rekomendacja dotyczy zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego, zleconego Prezesowi Agencji przez Ministra Zdrowia, jako działanie z urzędu, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.). W zleceniu Minister Zdrowia zaznacza, że w zakresie realizacji rozpatrywanego świadczenia gwarantowanego nie ulegnie zmianie poziom oraz sposób jego finansowania. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez Radę Konsultacyjną, uznaje, iż przedstawiony program zdrowotny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie czynniki krzepnięcia pacjentów z hemofilią A i B. Zaproponowane zmiany miały na celu dostosowanie poprzednich przepisów do obecnych warunków praktyki klinicznej i poszerzenie dostępu do oferowanych świadczeń. Jednakże, obecnie brak jest wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczopochodnymi, a różnica w bezpieczeństwie ich stosowania pozostaje nadal w sferze hipotez, natomiast ich koszty różnią się diametralnie i zmieniają się dynamicznie. Nie można więc jednoznacznie wskazać jednej grupy czynników krzepnięcia, jako bardziej skutecznej i opłacalnej. Zgodnie z interpretacją Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2009 r. (znak: MZ-PL-460-5348-111/GK/09), przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2009 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.), w ww. sprawie nie jest wymagany raport w sprawie oceny świadczenia gwarantowanego.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 15/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. w sprawie zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia</p> | <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia: program zdrowotny NFZ - zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B z wyłączeniem różnicowania czynników krzepnięcia w zależności od technologii otrzymywania.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Przedstawiony program terapeutyczny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie czynniki krzepnięcia pacjentów z hemofilią A i B. Zaproponowane zmiany miały na celu dostosowanie poprzednich przepisów do obecnych warunków praktyki klinicznej i poszerzenie dostępu do oferowanych świadczeń. Jednakże, obecnie brak jest wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczopochodnymi, a różnica w bezpieczeństwie ich stosowania pozostaje nadal w sferze hipotez, natomiast ich koszty różnią się diametralnie i zmieniają się dynamicznie. Rada nie może więc jednoznacznie wskazać jednej grupy czynników krzepnięcia jako bardziej skutecznych i opłacalnych.</p> |

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|---|---|
| <p>Proponowana cena zbytu netto</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELOCTA, efmorococog alfa, 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246457 – [redacted] ▪ ELOCTA, efmorococog alfa, 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246464 – [redacted] ▪ ELOCTA, efmorococog alfa, 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246488 – [redacted] ▪ ELOCTA, efmorococog alfa, 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246495 – [redacted] ▪ ELOCTA, efmorococog alfa, 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246501 – [redacted] ▪ ELOCTA, efmorococog alfa, 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246518 – [redacted] |
| <p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p> | <p>Program lekowy</p> |
| <p>Poziom odpłatności</p> | <p>Bezpłatny</p> |

| | |
|--|--|
| Grupa limitowa | Rozpatrywano refundację wnioskowanej technologii w ramach: - istniejącej grupy limitowej 1090.1 (warianty A) oraz; - nowej osobnej grupy limitowej (warianty B). |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | Nie dotyczy |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

| | |
|---|--|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII Fc).</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia czynnika VIII dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFVIII Fc) <p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; 2) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFVIII Fc) <p>2.2. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; 2) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFVIII Fc). <p>3. Objęcie programem wywołania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowo powstałym 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 wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowo powstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjenci z hemofilią powikłaną nowo powstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz 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 dzieci 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. <p>4. Kryteria wyłączenia</p> <p>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).</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <p>1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;</p> <p>2) ukończenie 18 roku życia.</p> <p>6. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> |
|--|---|

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedłożony wniosek obejmuje wskazanie zgodne w stosunku do wskazania zarejestrowanego w ChPL Elocta. Zgodnie z wnioskiem, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Elocta miałby być dostępny w ramach programu lekowego bezpłatnie. Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami ustawy o refundacji.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Wnioskodawca poprzez brzmienie wskazania refundacyjnego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D 66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroctocog alfa - Elocta – rFVIII Fc)” oraz dołączone do wniosku analizy HTA, sugeruje przedłużone działanie preparatu Elocta (efmoroctocog alfa) względem innych rFVIII (w szczególności Advate).

Również ChPL dla leku Elocta wskazuje na przedłużone działanie preparatu Elocta (efmoroctocog alfa) „dane farmakokinetyczne wykazują, że produkt ELOCTA ma przedłużony okres półtrwania w krążeniu”.

Jednakże dane na podstawie których wnioskodawca przeprowadził analizę porównawczą profili farmakokinetycznych efmoroctocogu alfa i octocogu alfa nie zostały opublikowane. Wnioskodawca analizę profilu farmakokinetycznego przeprowadził w oparciu o nieopublikowane dane pochodzące z clinical study report. Ze względu na brak publikacji wspomnianych danych, niemożliwa była ocena wiarygodności analizy w tym zakresie. Jednocześnie na podstawie opublikowanych, przedstawionych przez Wnioskodawcę danych nie można wnioskować o istotnej statystycznie przewadze w odniesieniu do m.in.: dłuższego okresu półtrwania.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD10: D66 – Dziedziczny niedobór czynnika VIII

Definicja jednostek chorobowych/stanu klinicznego

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu. Czynnikiem VIII jest glikoproteiną syntetyzowaną głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. Czynnikiem VIII jest jednym z największych (2351 aminokwasów, masa cząsteczkowa 293 000 Da) i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, występującym w krwiobiegu w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda (ang. von Willebrand Factor, vWF). Czynnikiem von Willebranda chroni FVIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyń. Czas biologicznego półtrwania FVIII wynosi około 12 h. Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) i ma wielkość 186000 par zasad (bp). Cechą charakterystyczną genu FVIII jest obecność w jego intronie 22 (IVS22) dwóch dodatkowych genów F8A i F8B. F8A jest transkrybowany w odwrotnym kierunku do genu FVIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem FVIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane. Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem FVIII. Mutacja ta powstaje praktycznie wyłącznie w męskich komórkach rozrodczych. Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię, to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1. Wynikiem mutacji jest brak syntezy FVIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka. Rozpoznanie ustala się w oparciu o objawy kliniczne, wywiad rodzinny i wyniki badań laboratoryjnych; niezbędnym warunkiem rozpoznania hemofilii A jest

wykazanie zmniejszonej aktywności FVIII w osoczu. Rozpoznanie hemofilii A opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, przy czym stopień niedoboru związany jest z nasileniem krwawień. W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika w osoczu wyróżnia się 3 postacie hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną (Tabela 5a). [Szczeklik 2011, Windyga 2008a]

Klasyfikacja

Tabela 5a. Klasyfikacja ciężkości hemofilii A

| Postać | Aktywność czynnika VIII | Główne objawy |
|-------------|--------------------------------------|--|
| Ciężka | <0,01 j.m./ml (<1% normy) | Samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych |
| Umiarkowana | 0,01 – 0,05 j.m./ml (1–5% normy) | Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych |
| Łagodna | >0,05 – <0,50 j.m./ml (>5–50% normy) | Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych |

[źródło: Windyga 2008a]

Ciężka hemofilia ujawnia się na ogół na przełomie 1 i 2 roku życia pod postacią podskórnych i domięśniowych wylewów krwi oraz przedłużonych krwawień po skaleczeniu języka lub wargi. Objawy charakterystyczne dla tej postaci choroby obejmują:

- wylewy krwi do stawów (pojawiające się zazwyczaj w wieku 2-3 lat, najczęściej w stawach kolanowych, łokciowych i skokowych), następujące w wyniku niewielkich urazów oraz samoistne, prowadzące do postępującego zwyrodnienia (artropatia hemofilowa);
- krwawienia do mięśni, samoistne lub pourazowe (najczęściej w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach, mięśni biodrowo-łędźwiowym), przy czym powstały krwiak często uciska na naczynia krwionośne i nerwy;
- krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, mogące uciskać na drogi oddechowe;
- krwiomocz, mogący prowadzić do niedokrwistości;
- krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwawienia po usunięciu stałego zęba lub migdałków i z ran operacyjnych (w przypadku braku odpowiedniego leczenia hemostatycznego).

Ponadto u ok. 5% chorych występują krwawienia śródczaszkowe, należące do głównych przyczyn zgonu chorych na ciężką hemofilię.

W hemofilii umiarkowanej wylewy krwi do stawów występują rzadziej niż w postaci ciężkiej i rzadko prowadzą do zwyrodnienia, rzadko występują krwawienia do mięśni natomiast krwawienia pourazowe zamknięte i otwarte są tak samo niebezpieczne jak w ciężkiej hemofilii.

W postaci łagodnej krwawienia do stawów i mięśni praktycznie nie występują, a skaza może się ujawnić dopiero w trakcie operacji chirurgicznej lub urazu.

Inhibitor, czyli krążący antykoagulant czynnika VIII (przeciwciało przeciwko FVIII), pojawia się u części pacjentów jako poważne powikłanie leczenia standardowego umiarkowanej i ciężkiej hemofilii, polegającego na uzupełnianiu niedoborowego czynnika krzepnięcia poprzez infuzje dożylnie koncentratu FVIII (tzw. leczenie substytucyjne). Leczenie substytucyjne prowadzone jest przede wszystkim w celu efektywnego zapobiegania samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym, a także skutecznego zwalczania wszystkich ostrych epizodów krwotocznych.

W obecności inhibitora krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu, co w konsekwencji prowadzi do szybszego postępu artropatii hemofilowej. Stosowany jest podział inhibitorów, w zależności od siły odpowiedzi odpornościowej ustroju na wstrzykiwany dożylnie FVIII, na silne (maksymalne miano przeciwciał >5 j.B./ml) i słabe (miano zawsze <5 j.B./ml.). Odpowiednio do klasyfikacji inhibitorów, pacjentów określa się jako „silnie” (ang. high-responders) lub „słabo” (ang. low-responders) reagujących na antygen. Im większe miano inhibitora tym szybsza inaktywacja FVIII. Miano inhibitora może ulec zmniejszeniu lub zaniknąć, jeżeli w okresie 6-12 mies. chorzy nie otrzymują iniekcji niedoborowego czynnika krzepnięcia, jednak u pacjentów silnie odpowiadających powtórna ekspozycja na antygen może wywołać ponowny wzrost miana inhibitora powyżej 5 j.B./ml – tzw. odpowiedź anamnesticzna. U pacjentów słabo reagujących na antygen odpowiedź anamnesticzna jest słaba lub całkowicie zniesiona. [Szczeklik 2011, Windyga 2008a]

Ocenia się, że inhibitor FVIII pojawia się u około 30% pacjentów z ciężką hemofilią A (VIII:C <1% normy) i u 0,9–7% pacjentów z umiarkowaną i łagodną hemofilią A. Częstość występowania inhibitorów w populacji chorych na hemofilię jest mniejsza niż zapadalność, gdyż niektóre inhibitory samoistnie zanikają (ang. Transient Inhibitors), a inne udaje się wyeliminować dzięki immunotolerancji (ITI, ang. Immune Tolerance Induction). Zatem szacuje się, że w hemofilii A inhibitory FVIII występują u 5–7% pacjentów. Większość inhibitorów w hemofilii A, niezależnie od jej stopnia ciężkości, pojawia się we wczesnym dzieciństwie, najczęściej po pierwszych kilku-kilkunastu dniach ekspozycji (mediana 9–12 dni) na koncentrat FVIII. [Szczeklik 2011, Windyga 2008a].

Epidemiologia

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania w Polsce wynosi 7/100 tys. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. [Szczeklik 2011, Windyga 2010]

Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do lipca 2013 r. w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną znalazło się 4 623 pacjentów, w tym 2 263 chorych na hemofilię A (Tabela 5b). Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A. [Narodowy Program Leczenia 2012-2018]

Tabela 5b. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) w 2013 r.

| Rodzaj skazy | Liczba chorych |
|------------------------|----------------|
| ciężka | 1071 |
| powikłana inhibitorem | 148 |
| umiarkowana | 331 |
| łagodna | 713 |
| hemofilia A (łącznie): | 2263 |

[Źródło: dane Instytutu Hematologii i Transfuzjologii aktualne na 13.09.2013 r.

„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”]

Dane dotyczące liczebności populacji dzieci i dorosłych chorych na hemofilię A w Polsce w latach 2010-2014, z wyodrębnieniem poszczególnych subpopulacji uzyskano za pośrednictwem Narodowego Funduszu Zdrowia (Tabela 5c). Poniższe dane, zaczerpnięte z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ oraz RLC-Hemofilia,¹ dotyczą globalnej liczby pacjentów ze wszystkimi postaciami hemofilii A (NFZ nie dysponuje danymi dotyczącymi liczby pacjentów z ciężką postacią hemofilii w poniższych kategoriach wiekowych).

Tabela 6c. Liczba pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem grup wiekowych [dane NFZ]

| Parametr | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|--|------|------|------|------|------|
| Liczba pacjentów z hemofilią A (0-18 lat) | 738 | 689 | 659 | 660 | 635 |
| Liczba pacjentów z hemofilią A (15-19 lat) | 162 | 173 | 179 | 176 | 165 |
| Liczba pacjentów z hemofilią A (20-24 lat) | 173 | 166 | 181 | 172 | 170 |
| Liczba pacjentów z hemofilią A (25-29 lat) | 154 | 145 | 167 | 165 | 159 |

Rokowanie

Rokowanie związane z występowaniem hemofilii A i B jest korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. [Szczeklik 2015]. Obecnie średnia długość życia chorych na hemofilię zbliża się do średniej wartości dla ogólnej populacji. W większości krajów rozwiniętych dzięki powszechnemu stosowaniu profilaktyki pierwotnej w dużym stopniu udało się wyeliminować artropatię hemofilową. Niestety w Polsce prawie 100% dorosłych chorych z ciężką postacią hemofilii jest inwalidami w zakresie układu ruchu [Dmoszyńska, Robaka 2008].

¹ W celu wykonywania analiz informacji sprawozdawczych w bazach danych NFZ został wykonany moduł analityczny o nazwie „Rejestr Leczenia Chorób” (RLC), który umożliwia pobieranie informacji z bazy danych oraz prezentację danych w czasie rzeczywistym. [Śliwczyński 2011]

Tabela 7. Porównanie generacji rekombinowanych czynników VIII stosowanych w leczeniu hemofilii A

| Generacja | Produkt | Linia komórkowa | Produkowane białko | Osoczone lub zwierzęce składniki wykorzystywane do hodowli komórek | Stabilizator | Technologia oczyszczania i inaktywacji wirusów |
|---------------|-------------------------------|-----------------|---|--|---|---|
| I generacja | Recombinate (octocog alfa) | CHO | Czynnik VIII | Tak | Albumina ludzka | Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa) |
| II generacja | Kogenate Bayer (octocog alfa) | BHK | Czynnik VIII | Tak | Sacharoza, Polisorbat 80, podłoża z ludzkimi albuminami | Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa); Metoda solvent/detergent |
| III generacja | Advate (octocog alfa) | CHO | Czynnik VIII | Nie | Mannitol, Polisorbat 80 | Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa) |
| | ReFacto AF (morococog alfa) | CHO | Czynnik VIII pozbawiony domeny B | Nie | Sacharoza, Polisorbat 80 | Chromatografia jonowymienna; Metoda solvent/detergent; Chromatografia immunoabsorbcyjna z wykorzystaniem syntetycznego ligandu; Nanofiltracja |
| | NovoEight (turoctocog alfa) | CHO | Czynnik krzepnięcia VIII ze skróconą domeną B | Nie | Sacharoza, Polisorbat 80 | Chromatografia immunoabsorbcyjna z wykorzystaniem z mysich immunoglobulin (IgG) |
| IV generacja | Nuwiq (simococog alfa) | HEK 293F | Czynnik VIII pozbawiony domeny B | Nie | Sacharoza, Poloksamer 188 | Metoda solvent/detergent; Nanofiltracja (Planova 20) |

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

- Ciężka postać hemofilii A: aktualnie w programie lekowym 85 dzieci otrzymuje cz. VIII rekombinowany (dane z SMPT), ale zarejestrowanych jest 101 chorych. Te pozostałe z powodu inhibitora, udziału w badaniu klinicznym lub innych aktualnie nie otrzymują czynnika w programie.
- Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A na rok, uprzednio nieleczonych preparatami osoczopochodnymi: w ciągu roku jest około 15 nowych rozpoznań ciężkiej hemofilii A (dane SMPT)
- % pacjentów z hemofilią A, którym konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: ponad 50% dzieci leczonych czynnikiem VIII rekombinowanym ma założony cewnik centralny żylny

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 02 i 05.12.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych i zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu hemofilii A.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazę bibliograficzną PubMed;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE** [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Medicines Consortium, **SMC** [www.scottishmedicines.org.uk/];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN** [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - Haute Autorite de Sante, **HAS** [<http://www.has-sante.fr/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements, **ICSI** [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
 - National Health and Medical Research Council, **NHMRC** [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - National Institute for Health Research, **NIHR** [<http://www.nihr.ac.uk/research/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, **AHRQ** [<http://www.ahrq.gov/>];
 - New Zealand Guidelines Group, **NZGG** [<http://www.nzgg.org.nz/>];
 - Scientific Committee of the Royal Foundation Victoria Eugenia, **RVEF**;
 - Bundesärztekammer – German Medical Association, **GMA** [<http://www.bundesaerztekammer.de/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami hematologicznymi:
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, **PTHiT** [<http://www.pthit.pl/>];
 - World Federation of Hemophilia, **WFH** [<http://www.wfh.org/>];
 - European Association for Haemophilia and Associated Disorders, **EHAD** [<http://eahad.org/>];
 - The European Haemophilia Network, **EUHANET** [<http://www.euhanet.org/>];
 - National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council, **NHF – MASAC** [<https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/>];
 - Australian Haemophilia Centres Directors Organization, **AHCDO** [<http://www.ahcdo.org.au/>];
 - The British Committee for Standards in Haematology, **BSH** [<http://www.bcsghguidelines.com/>];
 - Canadian Hemophilia Society, **CHS** [<http://www.hemophilia.ca/en/>];
 - United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation, **UKHCDO** [<http://www.ukhcdo.org/>].

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| Bundesärztekammer – German Medical Association, GMA 2016 (Niemcy) | Zaleca się stosowanie koncentratów cz. VIII w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię A. |

| | |
|---|---|
| <p>Australian Haemophilia Centres Directors Organization, National Blood Authority, AHCO, NBA 2016 (Australia)</p> | <p>Produkty lecznicze zalecane u pacjentów z hemofilią A: rekombinowany koncentrat czynnika VIII (rFVIII), osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII (pdFVIII), desmopresyna (1-deamino-D-arginine vasopressin, DDAVP)*.</p> <p>*pacjenci z łagodną/ umiarkowaną hemofilią A mogą być leczeni za pomocą DDAVP.</p> |
| <p>Canadian Hemophilia Society, CHS 2016 (Kanada)</p> | <p>Zalecane u pacjentów z hemofilią A są rekombinowany koncentrat czynnika VIII (rFVIII) oraz osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII. CHS wskazuje ELOCTATE jako jeden z produktów dostępnych na rynku w Kanadzie.</p> |
| <p>National Hemophilia Foundation – Medical and Scientific Advisory Council, NHF-MASAC 2015/2016 (USA)</p> | <p>MASAC wśród terapii możliwych do zastosowania w przypadku hemofilii A wymienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekombinowany koncentrat czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania • Rekombinowany koncentrat czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania • Osoczo pochodny koncentrat czynnika VIII* <p>*Pomimo zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów oraz badań przesiewowych dawców, pozostaje jednak niewielka możliwość przeniesienia wirusa z obecnie sprzedawanych produktów osoczo pochodnych.</p> |
| <p>Italian Association of Haemophilia Centres, AICE 2014 (Włochy)</p> | <p>Rekombinowane oraz osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII są zalecane w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A. Odnalezione dane nie wskazują na zwiększone ryzyko wytworzenia alloprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (inhibitora) u pacjentów wcześniej leczonych czynnikami osoczo pochodnymi oraz innymi czynnikami rekombinowanymi.</p> |
| <p>The European Haemophilia Network, EUHANET 2013/2014 (Europa)</p> | <p>Pacjenci z hemofilią powinni być leczeni FVIII bądź DDAVP.</p> |
| <p>World Federation of Hemophilia, WFH 2012/2013 (Świat)</p> | <p>WFH rekomenduje stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia osoczo pochodnych lub rekombinowanych zamiast krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza w leczeniu hemofilii i innych wrodzonych skaz krwotocznych;</p> <p>WFH nie faworyzuje rekombinowanych czy osoczo pochodnych koncentratów czynników krzepnięcia, a ich wybór powinien zostać podjęty w oparciu o lokalne kryteria.</p> |
| <p>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHIT 2008 (Polska)</p> | <p>W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczo pochodne, pdFVIII) b) liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane, rFVIII) c) 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę – u chorych na łagodną hemofilią A i u pacjentów z wybranymi (łagodnymi) postaciami vWD d) leki wspomagające: antyfibrynolityki (pożyteczne w hamowaniu krwawień śluzówkowych w obrębie jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego, a u objawowych nosicieli hemofilii także z dróg rodnych) i miejscowe środki hemostatyczne (wykorzystywane przede wszystkim w chirurgii ogólnej, ortopedycznej i stomatologicznej). <p>Dane z piśmiennictwa wskazują na podobną skuteczność koncentratów osoczo pochodnych i rekombinowanych w profilaktyce i hamowaniu krwawień w hemofilii. W dotychczasowych badaniach nie udowodniono by rekombinowane czynniki krzepnięcia były bardziej lub mniej immunogenne od czynników osoczo pochodnych.</p> <p>Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu do koncentratów osoczo pochodnych, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza dzieci oraz wszystkich pacjentów, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.</p> <p>Profilaktyka pierwotna (u chorych na ciężką hemofilią): regularne wstrzyknięcia koncentratu FVIII, rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 roku życia, w celu prewencji artropatii; czas stosowania – co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego.</p> |
| <p>European Association for Haemophilia and Associated</p> | <p>Koncentraty czynnika VIII stanowią leczenie z wyboru u pacjentów z hemofilią A. Profilaktykę pierwotną stosuje się, aby zapobiec krwawieniom i ich powikłaniom. Obecne dane wskazują, że stosowanie profilaktyki przynosi więcej korzyści niż leczenie doraźne. Profilaktyka powinna być dostępna dla osób z hemofilią – jak wykazano, zapobiega</p> |

| | |
|---|--|
| Disorders, EHAD 2008 (Europa) | występowaniu przewlekłych chorób stawów. Profilaktyka również sprzyja zdrowiu i wpływa na dobre samopoczucie oraz ogólnie zmniejsza ciężar odczuwania objawów choroby. |
| Royal Foundation 'Victoria Eugenia', RFVE 2008 (Hiszpania) | Rekombinowane koncentraty FVIII poprawiły profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych na hemofilię A w porównaniu do produktów osoczopochodnych. |
| United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation, UKHCDO 2008, 2010, 2012, 2014 (Wielka Brytania) | Wytyczne UKHCDO , zaakceptowane przez Brytyjski Komitet Standardów w Hematologii (BCSH), wskazują na stosowanie rekombinowanego koncentratu czynnika VIII jako leczenia z wyboru w hemofilii A u noworodków. Profilaktykę należy rozpocząć od momentu drugiego krwawienia do stawu lub znaczącego krwawienia do tkanek miękkich. Pacjenci z wrodzoną hemofilią powinni być leczeni rekombinowanymi koncentratami, zwłaszcza, jeśli nigdy nie otrzymywali koncentratów osoczopochodnych. |

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 rekomendacji. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie rekombinowanych koncentratów czynnika VIII w leczeniu hemofilii A. Brak jest jednoznacznej przewagi koncentratów rekombinowanych nad osoczopochodnym oraz rekomendowanych koncentratów cz. VIII o przedłużonym działaniu nad preparatami o standardowym okresie półtrwania. PTHiT oraz NHF - MASAC wskazują na niewielką możliwość przeniesienia czynników zakaźnych podczas stosowania preparatów osoczopochodnych, brak takiego ryzyka w przypadku koncentratów rekombinowanych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | |
|--|---|
| Liczba osób w Polsce (dzieci z hemofilią A) i liczba nowych przypadków wnioskowanego wskazania w ciągu roku | <p>a) Z ciężką postacią hemofilii A: „Aktualnie w programie lekowym 85 dzieci otrzymuje cz.VIII rekombinowany (dane z SMPT), ale zarejestrowanych jest 101 chorych. Te pozostałe z powodu inhibitora, udziału w badaniu klinicznym lub innych aktualnie nie otrzymują czynnika w programie.”</p> <p>b) Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A na rok, uprzednio nieleczonych preparatami osoczopochodnymi: „W ciągu roku jest około 15 nowych rozpoznań ciężkiej postaci hemofilii A (dane z SMPT).”</p> <p>c) % pacjentów z hemofilią A którym konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: „Ponad 50% dzieci leczonych czynnikiem VIII rekombinowanym ma założony cewnik centralny żylny”.</p> |
| Wszystkie inne wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej | <p>„Oprócz profilaktycznego podawania, rFVIIIc może być również stosowany w zabiegach operacyjnych, leczeniu krwawień (w tej samej grupie stosującej cz.VIII rekombinowany - 85 chorych dzieci). Grupa chorych dzieci otrzymujących osoczopochodny cz.VIII zyskałaby również na możliwości rzadszego stosowania cz.VIII, poprawiłaby się skuteczność zapobiegania krwawieniem. Takich dzieci w programie <i>Zapobiegania krwawieniom</i> jest aktualnie 194. Tych dzieci ubywa ze względu na wychodzenie z programu po skończeniu 18 roku życia.</p> <p>Dorośli chorzy na ciężką postać hemofilii ze względu na częste krwawienia do stawów są grupą, u których zalecana jest profilaktyka krwawień. Ci chorzy również mają problemy z dostępem do żył obwodowych, zniszczonych koniecznością częstych wkłuć dożylnych. Wobec czego rzadsze podawanie rFVIIIc pozwoliłoby im na większą skuteczność profilaktyki i lepsze stosowanie się do zaleceń regularnych infuzji.”</p> |
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | <p>„Aktualnie w programie <i>Zapobiegania krwawieniom</i> stosowany jest rekombinowany czynnik VIII o standardowym czasie półtrwania 8 - 12 godzin przez dzieci wcześniej nieleczone preparatami osoczopochodnymi (85 dzieci najmłodszych) oraz koncentrat czynnika VIII osoczopochodny przez dzieci wcześniej leczone takim czynnikiem (194 dzieci starszych). Wszystkie dzieci chore na ciężką postać hemofilii objęte są programem, z wyjątkiem tych, u których wystąpił inhibitor lub wyłączone z powodu udziału w badaniach klinicznych. Czynnikiem osoczopochodnym ma podobny czas półtrwania do rekombinowanego. Nie ma możliwości zaprzestania podawania cz.VIII, ponieważ wiąże się to z występowaniem krwawień o różnej lokalizacji, najczęściej do stawów i artropatii hemofilowej.”</p> |

| | |
|---|--|
| Ekspert | [REDACTED] |
| Technologie medyczne, które w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją | „Według obecnie przyjętych kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie <i>Zapobiegania krwawieniom</i> (tylko dzieci wcześniej nieleczone preparatami osoczo pochodnymi mogą stosować koncentraty rekombinowane) wnioskowana technologia może zastąpić rekombinowany cz.VIII o standardowym czasie półtrwania. Nie ma możliwości zaprzestanie podawania cz.VIII, jak napisałam w poprzednim punkcie.” |
| Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Koszt koncentratów czynników krzepnięcia nie jest stały i wpływ na cenę ma wiele czynników, między innymi ilość czynnika, który ma być zakupiony. Aktualnie najtańszy jest czynnik osoczo pochodny, jednak cena standardowego czynnika rekombinowanego w ostatnich latach uległa ogromnemu zmniejszeniu z 2,8 zł za jednostkę do około 1,4 zł za jednostkę. W wielu krajach cena rekombinowanego nie jest wyższa, niż osoczo pochodnego.” |
| Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Skuteczność koncentratów czynnika VIII jest podobna, niezależnie od rodzaju preparatu. W badaniach klinicznych przede wszystkim, oprócz bezpieczeństwa, oceniana jest skuteczność działania preparatu. Porównywana jest liczba krwawień samoistnych i pourazowych oraz dostawowych i innych w grupach leczonych czynnikiem krzepnięcia stosowanym dotychczas i ocenianych w badaniu, stosując tzw. wskaźnik krwawień w przeliczeniu na rok (ABR - annualized bleeding rate, AJBR - annualized joint bleeding rate).” |
| Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych/stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Tak w Polsce, jak i na świecie rekomendowane są koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych w porównaniu z czynnikami osoczo pochodnymi. Rekombinowany cz.VIII o przedłużonym działaniu, rFVIIIc został zarejestrowany w Unii Europejskiej w listopadzie 2015 i w czasie pisania wytycznych nie był w Polsce stosowany, z wyjątkiem badań klinicznych. Wytyczne zwracają uwagę na korzyści płynące dla pacjentów, u których taki czynnik stosowano.” |
| Uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego | „Wnioskowany program lekowy opiera się na wynikach badań klinicznych przeprowadzonych w różnych grupach wiekowych. Ostatnią grupą byli pacjenci pediatryczni, grupa 6 - 12 lat i grupa <6 rż, ale uprzednio leczeni innymi koncentratami cz.VIII. Wykazano, że nowy czynnik VIII jest bezpieczny, nikt nie wytworzył inhibitora cz.VIII, nie obserwowano istotnych reakcji ubocznych związanych z rFVIIIc. Wykazano również, że jest skuteczny w zapobieganiu krwawieniom przy podawaniu 2. dawek tygodniowo oraz że liczba jednostek podana tygodniowo była mniejsza, niż przy stosowaniu standardowego czynnika VIII 3 razy w tygodniu lub co 2. dzień [Young 2015]. Do badań proponowanych do kwalifikacji i monitorowania leczenia mam jedną uwagę: w punkcie 1. podpunkcie 6/ dotyczącego badań wykonywanych przy kwalifikacji jest „wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR)” a powinno być „wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR u HCV Ab dodatnich, HBV PCR u HBs Ag dodatnich)”. Nie ma potrzeby u każdego dziecka wykonywać drogich badań wirusologicznych. Tak brzmiał dotychczasowy zapis programu lekowego.” |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2016 poz. 110), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (Advate, Kogenate Bayer, Recombinate, Nuwiq, NovoEight);
- Osoczo pochodne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (Immunate, Beriate, Octanate)

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

| Substancja czynna | Nazwa | Kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Poziom odpłatności [PLN] | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN] |
|-----------------------------------|-----------------|---------------|---|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|--|
| Octocog alfa | Kogenate Bayer | 5909990020775 | 1090.1 Factor VIII coagulationi s recombinate | 734,4 | 771,12 | 694,58 | Bezpłatny | 0 |
| | | 5909990020782 | | 1468,8 | 1542,24 | 1389,15 | Bezpłatny | 0 |
| | | 5909990020799 | | 2894,4 | 3039,12 | 2778,3 | Bezpłatny | 0 |
| | | 5909990635153 | | 5788,8 | 6078,24 | 5556,6 | Bezpłatny | 0 |
| | | 5909990816361 | | 8683,2 | 8117,36 | 8334,9 | Bezpłatny | 0 |
| | Advate | 5909990224302 | | 807,3 | 847,67 | 694,58 | Bezpłatny | 0 |
| | | 5909990224333 | | 1614,6 | 1695,33 | 1389,15 | Bezpłatny | 0 |
| | | 5909990224340 | | 3229,2 | 3390,56 | 2778,3 | bezpłatny | 0 |
| | | 5909990224357 | | 4843,8 | 5085,99 | 4167,45 | Bezpłatny | 0 |
| | | 5909990697441 | | 6458,4 | 6781,32 | 5556,6 | Bezpłatny | 0 |
| | | 5909990697458 | | 9687,6 | 10171,98 | 8334,9 | Bezpłatny | 0 |
| | Recombinate | 5909990736997 | | 2898,72 | 3043,66 | 2778,3 | Bezpłatny | 0 |
| | | 5909990736973 | | 724,68 | 760,91 | 694,58 | Bezpłatny | 0 |
| | | 5909990736980 | | 1449,36 | 1521,83 | 1389,15 | Bezpłatny | 0 |
| | Simoctocog alfa | Nuwiq | | 5909991211912 | 661,5 | 694,58 | 694,58 | Bezpłatny |
| 5909991211929 | | | 1323 | 1389,15 | 1389,15 | Bezpłatny | 0 | |
| 5909991211936 | | | 2646 | 2778,3 | 2778,3 | Bezpłatny | 0 | |
| 5909991211943 | | | 5292 | 5556,6 | 5556,6 | Bezpłatny | 0 | |
| Turoctocog alfa | NovoEight | 5909991203375 | 704,7 | 739,94 | 694,58 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909991203382 | 1409,4 | 1479,87 | 1389,15 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909991203399 | 2818,8 | 2959,74 | 2778,3 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909991203405 | 4228,2 | 4439,61 | 4167,45 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909991203412 | 5637,6 | 5919,48 | 5556,6 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909991203429 | 8456,4 | 8879,22 | 8334,9 | Bezpłatny | 0 | |
| Factor VIII coagulationis humanus | Octanate | 5909990825349 | 2041,2 | 2143,26 | 2143,26 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909990825301 | 510,3 | 535,82 | 535,82 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909990825332 | 1020,6 | 1071,63 | 1071,63 | Bezpłatny | 0 | |
| | Beriate | 5909991213695 | 2041,2 | 2143,26 | 2143,26 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909991213640 | 510,3 | 535,82 | 535,82 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909991213688 | 1020,6 | 1071,63 | 1071,63 | Bezpłatny | 0 | |
| | Immunate | 5909990573615 | 1423,44 | 1494,61 | 1494,61 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909990573554 | 355,86 | 373,65 | 373,65 | Bezpłatny | 0 | |
| | | 5909990573561 | 711,72 | 747,31 | 747,31 | Bezpłatny | 0 | |
| | | | | | | | | |

Tabela 9. Liczba wydanych opakowań oraz wartość wykonanych świadczeń dla rekombinowanych i osoczo pochodnych czynników stosowanych w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z Hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”, według danych DGL NFZ styczeń-sierpień 2016

| Nazwa/EAN | Liczba opakowań | Wartość refundacji |
|--|-----------------|--------------------|
| Rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia VIII | | |
| Advate | | |

| Nazwa/EAN | Liczba opakowań | Wartość refundacji |
|--|-----------------|----------------------|
| 5909990224302 | 2479 | 1 218 178,73 |
| 5909990224340 | 384 | 754 790,40 |
| 5909990224357 | 0 | 0 |
| 5909990224333 | 6384 | 6 274 616,50 |
| 5909990697441 | 0 | 0 |
| 5909990697458 | 0 | 0 |
| suma | 9247 | 8 247 585,63 |
| Osoczo pochodne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII | | |
| Immunate | | |
| 5909990573615 | 20 719 | 11 199 431,30 |
| 5909990573554 | 4252 | 574 976,72 |
| 5909990573561 | 9314 | 2 515 751,40 |
| suma | 34 285 | 14 290 159,40 |

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII znajdujących się na liście leków dostępnych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z Hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” produkt Advate ma całkowity udział w rynku. W okresie od stycznia do sierpnia 2016 r. wartość refundacji Advate wyniosła ponad 8 mln zł.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Jako komparator dla Elocta w analizie wnioskodawcy wskazano lek Advate.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|--|--|
| Rekombinowane koncentraty FVIII (Advate) | <p>„Z uwagi na specyficzną naturę realizacji zapotrzebowania na czynniki VIII krzepnięcia stosowane w w/w programie, obejmujące przetarg centralny organizowany dla ludzkich czynników krzepnięcia i rekombinowanych I generacji i osobno dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jednocześnie, wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji będzie mogła uczestniczyć wyłącznie w drugim przetargu. Oznacza to, że zastępować może wyłącznie rekombinowane czynniki co najmniej II generacji, czyli potencjalnie: Advate®, Kogenate Bayer® i Nuwiq®, Novoeight®.</p> <p>Od kilku lat jedynym rekombinowanym czynnikiem co najmniej II generacji który jest stosowany we wnioskowanym wskazaniu jest produkt Advate®. Świadczą o tym m.in. opublikowane wyniki przetargów i informacje na temat zużycia leków refundowanych przedstawiane w komun. katach DGL NFZ.</p> <p>W ki ku poprzednich przetargach przedstawiona została tylko oferta dla produktu leczniczego Advate®(octocog alfa).</p> | <p>Wybór zasadny. Obecnie refundowaną technologią opcjonalną dla produktu leczniczego Elocta (efmorococog alfa) są finansowane w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII minimum drugiej generacji. Zgodnie z Wykazem leków refundowanych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) obecnie refundowane rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji to produkty lecznicze Kogenate Bayer (octocog alfa) oraz Advate (octocog alfa).</p> <p>Obecnie, to produkt leczniczy Advate (III generacja) ma 100% udział w rynku rFVIII, w związku z wyłonieniem w przetargu na dostawę rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji firmy Baxter - producenta tego leku - jako autora najkorzystniejszej oferty.</p> <p>Stosowanie rekombinowanych koncentratów cz. VIII są zgodne z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej.</p> <p>Rekomendacje nie wykluczają przyjmowania rekombinowanych preparatów FVIII u pacjentów uprzednio leczonych koncentratami osoczo pochodnymi.</p> |

W polskiej praktyce klinicznej w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się zarówno koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza jak i wytwarzane metodami inżynierii genetycznej.

W związku z tym, że moduł pierwotnej profilaktyki krwawień w programie wnioskowanym „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 18 roku życia (ICD-10 D 66)” zakłada stosowanie koncentratu rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji u pacjentów nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi, jako alternatywne technologie medyczne dla leku wnioskowanego w ocenianym wskazaniu należy rozważyć inne, finansowane ze środków publicznych rekombinowane koncentraty cz. VIII drugiej i wyższych generacji, wykluczając koncentraty osoczo pochodne.

Agencja uwzględniła ponadto informacje o komparatorach przyjętych w zagranicznych agencjach HTA, pochodzących z opublikowanych raportów, analiz weryfikacyjnych lub rekomendacji.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|---|----------------------|---|
| Populacja | Dzieci do 18 roku życia z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII), wcześniej nieleczone czynnikami osoczopochodnymi. | - | Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnym, zarejestrowanym wskazaniem oraz z programem lekowym. |
| Interwencja | Produktu leczniczy Elocta® (efmorotocog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalniki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. | - | Dawkowanie zgodne z ChPL Elocta. |
| Komparatory | Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (octocog alfa). | - | Od kilku lat jedynym rekombinowanym czynnikiem co najmniej II generacji który jest stosowany we wnioskowanym wskazaniu jest produkt Advate. |
| Punkty końcowe | <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość krwawień, • liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, • skuteczność hemostatyczna, • utrata krwi podczas zabiegu, • roczny wskaźnik krwawień (ang. annualized bleeding rate; ABR), • roczny wskaźnik krwawień z uwzględnieniem typu krwawienia (krwawienie o charakterze samoistnym lub pourazowym) i miejsca krwawienia, • przerwy między kolejnymi wstrzyknięciami, • zastosowana profilaktyczna dawka rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (ang. recombinant human coagulation factor VIII, Fc fusion protein; rFVIII(Fc) – efmorotocogu alfa na wstrzyknięcie, • ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu wstrzyknięcia rFVIII(Fc) (efmorotocog alfa), • zastosowana dawka rFVIII(Fc) (efmorotocog alfa) w przypadku wystąpienia krwawienia, aż do momentu zatrzymania krwawienia, • liczba podanych wstrzyknięć rFVIII(Fc) (efmorotocog alfa) niezbędna do zatrzymania krwawienia, • czas od podania ostatniego wstrzyknięcia rFVIII(Fc) (efmorotocog alfa) do momentu zatrzymania krwawienia, • liczba wstrzyknięć rFVIII(Fc) na pacjenta na rok, • jakość życia, • rezygnacja z udziału w badaniu, • rezygnacja z leczenia z powodu braku | Nie dotyczy | Brak uwag |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|---|----------------------|--------------------|
| | <p>skuteczności zastosowanego leczenia,</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena badacza/lekarza dotycząca odpowiedzi na leczenie pacjentów podanych zabiegowi chirurgicznemu, profil farmakokinetyczny, ryzyko rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem, <p>Profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> poszczególnych działań niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII. | | |
| Typ badań | Badania z randomizacją i bez randomizacji dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności. | Nie dotyczy | Brak uwag |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim, wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, badania, w których populację docelową stanowili: chorzy na ciężką postać hemofilii A do 18. roku życia, badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmorotocogu alfa względem wybranego komparatora – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (octocog alfa), w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmorotocogu alfa względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej – octocog alfa) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmorotocogu alfa i wybranego komparatora – octocogu alfa z naturalnym przebiegiem choroby, w przypadku analizowanej interwencji (efmorotocogu alfa) badania z randomizacją, jak również badania o niższej wiarygodności, w przypadku komparatora (octocog alfa) badania z randomizacją, a w przypadku braku takich badań również badania o | | Brak uwag |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------|--|----------------------|--------------------|
| | <p>średniej wiarygodności (prospektywne z grupą kontrolną),</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań z randomizacją wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad. | | |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), European Medicines Agency (EMA), Health Canada. Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono w dniach 23.06.–10.08.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 10.08.2015 rok), aktualizacja wyszukiwania w dniach 05.05.–10.05.2016.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Analitycy Agencji powtórzyli wyszukiwanie weryfikacyjne przeprowadzone przez Wnioskodawcę dnia 15.12.2016 r. w bazach MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania (z randomizacją częściową oraz obserwacyjne) dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym (rFVIII Fc; efmorococog alfa) w leczeniu: pacjentów do 12 roku życia chorych na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII (KIDS A-LONG); pacjentów w wieku 12–65 lat chorych na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII (A-LONG) oraz jedno badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. extension study) ww. badań (badanie ASPIRE). Ponadto włączono 9 badań o niższej wiarygodności: 3 analizy post-hoc, 3 analizy przeprowadzone na podstawie wyników uzyskanych w badaniach: A-LONG, Kids A-LONG i ASPIRE, 1 badanie retrospektywne, 2 opisy przypadków, 5 badań nieopublikowanych, 5 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Elocta, streszczenie EPAR dla społeczeństwa, podsumowanie planu zarządzania ryzykiem związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Elocta, ulotka informacyjna dla produktu leczniczego Elocta odnaleziona na stronach FDA i 1 badanie kliniczne) oraz 8 opracowań (badań) wtórnych (3 metaanalizy, 1 analizę przedstawiającą modelowanie z zakresu przestrzegania zaleceń (ang. adherence), 2 przeglądy systematyczne, 1 raport HTA, 1 ocenę raportu HTA przeprowadzoną przez Agencję IQWiG).

Ponadto zidentyfikowano badania, w których przedstawiono porównanie bezpośrednie profilu farmakokinetycznego interwencji wnioskowanej (efmorococog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym) z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (octocog alfa) - KIDS A-LONG i A-LONG.

Należy zaznaczyć, że w ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego lub pośredniego porównania efmorococogu alfa z octocogiem alfa w analizowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił wyniki badań, w których oceniano efektywność kliniczną komparatora (octocog alfa). Wyniki badań zostały zestawione. Zidentyfikowano jedno otwarte, wielośrodkowe badanie z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; octocog alfa) stosowanego w leczeniu dzieci do 7 roku życia chorych na ciężką postać hemofilii A – badanie o akronimie ESPRIT. W badaniu ESPRIT nie podano informacji czy pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu stosowali wcześniej leczenie innymi czynnikami krzepnięcia VIII. Ponadto

odnaleziono 5 prospektywnych opisowych badań bez grupy kontrolnej (badanie Bray i wsp. 1994; Kreuz i wsp. 2005; Giangrande i wsp. 2002; Auerswald i wsp. 2012; Rothschild i wsp. 1998), które dotyczyły leczenia octocogiem alfa pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami krzepnięcia VIII.

➤ **Badania dla efmoroctocogu alfa**

Badanie KIDS A-LONG

Badanie KIDS A-LONG to otwarte (ang. open label), wieloośrodkowe badanie III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII-Fc) – efmoroctocog alfa, stosowanego w leczeniu dzieci w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii A. W badaniu wzięli udział pacjenci leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII (pacjenci, którzy stosowali leczenie rekombinowanymi lub osoczowymi czynnikami krzepnięcia VIII przez co najmniej 50 dni ekspozycji [ang. exposure day; ED – definiowany jako 24-godzinny okres, w czasie którego dany czynnik krzepnięcia był podawany raz lub więcej razy]). Uczestników podzielono na dwie grupy. Grupę I stanowili pacjenci w wieku do 6 lat (N=36), natomiast grupa II to chorzy w wieku od 6 do 12 lat (N=35). Wyniki badania odnoszą się do okresu obserwacji wynoszącego około 28 tygodni, którego mediana wynosiła 26,3 tygodnia. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroctocog alfa, podawany dożylnie dwa razy w tygodniu jako leczenie profilaktyczne w dawce 25 j.m./kg w 1 dniu oraz 50 j.m./kg w dniu 4. W badaniu zaplanowano również ocenę profilu farmakokinetycznego stosowanych leków u co najmniej 12 pacjentów z każdej z grup wiekowych, jeszcze przed rozpoczęciem profilaktyki efmoroctocogiem alfa. Oceny profilu farmakokinetycznego wcześniej stosowanych preparatów FVIII dokonywano po 72-godzinnym okresie wymywania, po którym dany lek z grupy FVIII stosowany podczas wcześniejszej terapii przez pacjenta podawano w dawce 50 j.m./kg. Po kolejnym okresie wymywania dokonywano oceny farmakokinetycznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroctocog alfa (rFVIII-Fc) stosowanego w dawce 50 j.m./kg. Głównym ocenianym punktem końcowym był rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (oznaczany przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi $\geq 0,6$ jednostek Bethesda w 1 mililitrze (j.B./ml) potwierdzonego w dwóch oddzielnych próbkach pobranych w odstępie 2–4 tygodni). Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były min. profil farmakokinetyczny stosowanych leków, roczny wskaźnik krwawień (ang. annualized bleeding rate; ABR) z uwzględnieniem typu krwawienia (krwawienie samoistne lub pourazowe) i miejsca krwawienia, roczny wskaźnik samoistnych krwawień do stawów czy jakość życia.

Badanie A-LONG

Badanie kliniczne A-LONG to wieloośrodkowe, otwarte (ang. open label) badanie III fazy z częściową randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa; rFVIII-Fc) stosowanego w terapii dzieci i dorosłych (pacjenci w wieku 12–65 lat; na 164 pacjentów biorących udział w badaniu 13 było w wieku poniżej 18 lat) chorych na ciężką postać hemofilii A i leczonych wcześniej czynnikami VIII. Podczas badania A-LONG uczestnicy zostali podzieleni na trzy grupy. Grupa I: zindywidualizowane leczenie profilaktyczne (N=118; dawkowanie: początkowo dwa razy w tygodniu rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) w dawce 25 j.m./kg w 1. dniu oraz 50 j.m./kg w dniu 4, następnie dawka 25–65 j.m./kg co 3–5 dni w celu utrzymania poziomu aktywności rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) między 1% a 3%, lub wyższego (jeżeli istniały ku temu wskazania kliniczne); grupa II: leczenie profilaktyczne raz w tygodniu (N=24; dawkowanie: rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) w dawce 65 j.m./kg co każde 7 dni); grupa III: leczenie doraźne w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia (N=23; dawkowanie: w przypadku wystąpienia krwawienia rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) w początkowej dawce 50 j.m./kg a następnie w dawce 10–50 j.m./kg w zależności od nasilenia krwawienia). Z powodów etycznych uczestnicy zostali przypisani do grupy zgodnie z ich dotychczasowym schematem leczenia. Pacjentów, którzy stosowali zindywidualizowane leczenie profilaktyczne przydzielono do grupy I, natomiast pacjentom, którzy stosowali leczenie doraźne w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia proponowano włączenie do grupy I lub losowo przydzielono do grupy II lub III. Losowy przydział do grupy II lub III (randomizacja) został przeprowadzony przy zastosowaniu stratyfikacji w oparciu o liczbę zgłaszanych epizodów krwawienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (47 pacjentów). Dodatkowo utworzono grupę IV, do której przydzielono wszystkie osoby z grup I do III, które wymagały leczenia chirurgicznego (N=9, w tym z grupy I 8 osób i z grupy II 1 osoba). Mediana czasu leczenia przy zastosowaniu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc w grupie I wyniosła 32,1 tygodnia (zakres: 9; 54), w grupie II 28 tygodni (zakres: <1; 38), w grupie III 28,9 tygodnia (zakres: 15; 32). Ocena profilu farmakokinetycznego została przeprowadzona u 28 osób z 30 pacjentów z grupy I (analizę profilu farmakokinetycznego przeprowadzono u osób, u których możliwe było pobranie próbki krwi na początku badania oraz w 12 i 24 tygodniu badania). W badaniu głównym ocenianym punktem końcowym był roczny wskaźnik krwawień (ABR) (grupa I vs grupa III) oraz ocena aktywności czynnika krzepnięcia VIII na podstawie

analizy podstawowych parametrów farmakokinetycznych. Pozostałymi punktami końcowymi były min. ABR (grupa II vs grupa III), ABR o charakterze samoistnym (grupa II vs grupa III), jakość życia.

Badanie ASPIRE

Badanie ASPIRE to badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. extension study) badań KIDS A-LONG i A-LONG. W badaniu wzięli udział pacjenci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii A, leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII, którzy ukończyli udział w badaniu KIDS A-LONG (N=61, w tym 30 pacjentów w wieku <6 lat i 31 pacjentów w wieku 6–12 lat) oraz chorzy którzy ukończyli badanie o akronimie A-LONG w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A, leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII, którzy ukończyli udział w badaniu A-LONG (N=150).

W trakcie trwania badania ASPIRE pacjenci stosowali jeden z 4 schematów leczenia efmoroctocogiem alfa: zindywidualizowane leczenie profilaktyczne, cotygodniowe leczenie profilaktyczne, zmodyfikowane leczenie profilaktyczne lub leczenie doraźne. Pacjenci otrzymujący zindywidualizowane leczenie profilaktyczne stosowali efmoroctocog alfa w dawce 25–65 j.m./kg co 3–5 dni lub otrzymywali efmoroctocog alfa dwa razy w tygodniu – 20–65 j.m./kg w pierwszym dniu tygodnia i 40–65 j.m./kg w czwartym dniu tygodnia. Pacjenci w wieku <12 lat mogli otrzymywać jedynie zindywidualizowaną lub zmodyfikowaną terapię profilaktyczną efmoroctocogiem alfa, natomiast dzieci powyżej 12. roku życia mogły wybrać jeden z czterech możliwych schematów leczenia. Z tego względu liczba pacjentów otrzymujących dany schemat leczenia zmieniała się w trakcie trwania badania. Prawie wszyscy pacjenci (N=59/61 – 96,7% pacjentów) uczestniczący wcześniej w badaniu KIDS A-LONG kontynuowali stosowane uprzednio zindywidualizowane leczenie profilaktyczne efmoroctocogiem alfa. W przypadku pacjentów w wieku <12 lat, lekarz mógł dostosowywać dawkę leku do maksymalnej dawki 80 j.m./kg podawanej co dwa dni, w celu utrzymania odpowiedniego poziomu aktywności czynnika VIII i zapobieganiu samoistnym krwawieniom. W grupie pacjentów stosujących cotygodniową profilaktykę efmoroctocog alfa podawano w dawce 65 j.m./kg co 7 dni. Pacjenci, u których optymalne leczenie nie zostało osiągnięte podczas stosowania zindywidualizowanej lub cotygodniowej profilaktyki efmoroctocogiem alfa, mogli rozpocząć zmodyfikowaną terapię profilaktyczną efmoroctocogiem alfa. Zmodyfikowane leczenie profilaktyczne polegało na dostosowywaniu dawek oraz przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku konkretnie do danego pacjenta, poprzez rzadsze wstrzyknięcia leku, podawanie prewencyjnych dawek leku przed planowanym przez pacjenta wzmożonym wysiłkiem, stosowanie leku w dawkach pozwalających na utrzymanie aktywności czynnika krzepnięcia VIII powyżej minimalnego poziomu 3%. Pacjenci mogli zmieniać stosowany schemat leczenia na etapie włączenia do badania oraz w każdym momencie trwania przedłużonej fazy badania.

Badanie ASPIRE nie zostało jeszcze zakończone, planowany koniec badania przypada na grudzień 2018 roku. Dla pacjentów przechodzących z badania KIDS A-LONG mediana czasu leczenia i obserwacji w badaniu ASPIRE wynosiła 23,9 tygodni (10,6 tygodni dla pacjentów <6 roku życia i 28,7 tygodni dla pacjentów w wieku 6–12 lat). W momencie zbierania wstępnych danych 22 pacjentów (36,1%) zakończyło 6-miesięczny okres leczenia. Od rozpoczęcia badania KIDS A-LONG do momentu zbierania wstępnych danych w badaniu ASPIRE, mediana czasu leczenia efmoroctocogiem alfa wynosiła 51,1 skumulowanych tygodni (23 pacjentów – 37,7% otrzymywało lek \geq 1 rok), mediana skumulowanych dni ekspozycji (ED) na efmoroctocog alfa wynosiła 103,0 (35 pacjentów – 57,4% otrzymywało efmoroctocog alfa przez \geq 100 dni ekspozycji). Dla pacjentów przechodzących z badania A-LONG mediana czasu leczenia i obserwacji w badaniu ASPIRE w momencie zbierania wstępnych wynosiła 80,9 tygodni, a 121 pacjentów (80,7%) zakończyło 18-miesięczny okres leczenia. Od rozpoczęcia badania A-LONG do momentu zbierania wstępnych danych w badaniu ASPIRE, mediana czasu leczenia efmoroctocogiem alfa wynosiła 111,7 skumulowanych tygodni (137 pacjentów – 91,3% otrzymywało lek \geq 2 lata), mediana skumulowanych dni ekspozycji (ED) na efmoroctocog alfa wynosiła 193,5 (138 pacjentów – 92,0% otrzymywało efmoroctocog alfa przez \geq 100 dni ekspozycji).

➤ Badania dla octocogu alfa

Badanie ESPRIT

Badanie ESPRIT to otwarte, wielośrodkowe badanie z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; octocog alfa) stosowanego w leczeniu dzieci do 7 roku życia chorych na ciężką postać hemofilii. W badaniu nie podano informacji czy pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu stosowali wcześniej leczenie innymi czynnikami krzepnięcia VIII. W badaniu uczestników losowo przydzielono do dwóch grup. Pacjenci z grupy I (N=21) byli leczeni profilaktycznie i przyjmowali rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (octocog alfa) w dawce 25 j.m./kg trzy razy w tygodniu, natomiast

pacjenci z grupy II stosowali wyłącznie leczenie doraźne (w wypadku wystąpienia epizodu krwawienia) octocogiem alfa w dawce wynoszącej ≥ 25 j.m./kg podawanej w miarę możliwości w ciągu 6 godzin od wystąpienia krwawienia, kolejne wstrzyknięcia leku powtarzano co 12–24 godziny aż do całkowitego zaniknięcia krwawienia (N=19). W przypadku wystąpienia krwawienia u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne, podawano dodatkowe dawki octocogu alfa w analogiczny sposób jak u pacjentów leczonych doraźnie. Stosowane dawki octocogu alfa u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne mogły być dostosowywane w zależności od oceny lekarza prowadzącego badanie na podstawie obserwacji częstości występowania krwawień, rozmiaru fiolki (500 j.m./fiolkę), utrzymania aktywności czynnika VIII powyżej minimalnego poziomu wynoszącego 1%. Protokół badania dopuszczał zmianę leczenia (przypisanego pacjentom w wyniku randomizacji) na wczesnym etapie badania, w przypadku gdy lekarz uznał stosowane leczenie za niewystarczające. Zastosowane dawki octocogu alfa były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Advate. Wyniki badania odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 82,5 miesiąca (zakres: 2–163 miesiące). Mediana okresu obserwacji w grupie pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne octocogiem alfa wynosiła 84,4 miesiąca (zakres: 2–96 miesięcy), w grupie leczonej doraźnie 81,9 miesiąca (zakres: 13–163 miesięcy). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej pacjentów w wieku od 1 do 7 lat (N=40). Głównym ocenianym punktem końcowym była ogólna częstość występowania klinicznie istotnych epizodów krwawienia (definiowanych jako krwawienia wymagające wdrożenia terapii zastępczej), a także występowanie i nasilenie uszkodzeń stawów (potwierdzanych podczas badania radiograficznego łokci, kolan oraz kostek – badanie radiograficzne przeprowadzono na początku badania, co każde 2,5 roku w trakcie trwania badania oraz na zakończenie okresu obserwacji). Kolejnym głównym punktem końcowym badania była radiograficzna ocena zmian w stawach najczęściej dotkniętych krwawieniami. Pozostałymi punktami końcowymi były min. częstość występowania krwawień do stawów, obecność objawów klinicznych choroby w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza Haemo-QoL.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|--|
| Badania dla efmorotocogu alfa | | | |
| Badanie KIDS A-LONG Źródło finansowania: Biogen. | Typ badania: wieloośrodkowe (23 ośrodki) badanie III fazy, otwarte (ang. open label), opisowe (seria przypadków). Czas badania: październik 2012 – grudzień 2013. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: średnia. Typ hipotezy: brak Interwencja: rFVIII Fc – efmorotocog alfa w postaci wlewu dożylnego 2 razy na tydzień w dawce 25 j.m./kg w 1. dniu i 50 j.m./kg w 4. dniu). Maksymalna dawka wynosiła 80 j.m./kg. Okres obserwacji: 28 tygodni. | Dzieci w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej leczone czynnikami VIII. Liczebność grup: 71 pacjentów podzielono na 2 grupy: grupa 1 chorzy w wieku do 6 lat (N=36), grupa 2 chorzy w wieku od 6 do 12 lat (N=35). Kryteria włączenia: - rozpoznanie ciężkiej postaci hemofilii A (czynnik VIII <1% normy lub udokumentowany genotyp powodujący wystąpienie ciężkiej postaci hemofilii A), - osoby płci męskiej w wieku <12 lat i o wadze ≥ 13 kg, - uprzednio stosowanie przez co najmniej 50 dni rFVIII lub FVIII, - w przypadku HIV pozytywnego: wymagane aktualne badania laboratoryjne (do 6 miesięcy); liczba płytek krwi ≥ 100 tys. komórek/ μ l, liczba limfocytów CD4 ≥ 200 komórek/ μ l, miano wirusa <400 kopii/ml, - brak obecnie lub w historii pow. kłania inhibitorem, - gotowość i zdolność do ukończenia szkolenia przez | Najważniejsze punkty końcowe: - rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (główny punkt końcowy), Pozostałe punkty końcowe: - profil farmakokinetyczny stosowanych leków, - roczny wskaźnik krwawień (ang. annualized bleeding rate; ABR) z uwzględnieniem typu krwawienia (krwawienie o charakterze samoistnym lub pourazowym) i miejsca krwawienia, - roczny wskaźnik krwawień o charakterze samoistnym do stawów, - ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu wstrzyknięcia rFVIII Fc (efmorotocog aflu) w przypadku wystąpienia krwawienia o charakterze samoistnym oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali odpowiedzi na leczenie, - zastosowana dawka efmorotocogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia, aż do momentu |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|--|
| Badania dla efmoroctocogu alfa | | | |
| | | <p>rodzica/rodziców/opiekuna prawnego,</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdolność opiekuna prawnego do zrozumienia celu i ryzyka udziału w badaniu, świadoma zgoda opiekuna prawnego, <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inne zaburzenia krzepnięcia oprócz hemofilii A, - występowanie w historii anafilaksji związanej z jakimkolwiek czynnikiem VIII lub podaniem immunoglobulin IV, - aktywna choroba nerek lub wątroby (w ocenie badacza i dokumentacji medycznej), - jakiegokolwiek współistniejące istotne klinicznie choroby, - aktualne leczenie systematyczne w postaci chemioterapii i/lub z zastosowaniem leków immunosupresyjnych z wyjątkiem: stosowania sterydów w leczeniu astmy oskrzelowej lub w leczeniu ostrych epizodów alergicznych i rutynowych szczepień, - udział w ciągu ostatnich 30 dni w jakimkolwiek badaniu klinicznym z udziałem eksperymentalnych leków, - operacja w ciągu 30 dni przed badaniami przesiewowymi. | <p>zatrzymania krwawienia,</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba podanych wstrzyknięć efmoroctocogu alfa niezbędna do zatrzymania krwawienia, - ogólne roczne zużycie efmoroctocogu alfa przez jednego pacjenta stosowanego w zapobieganiu i leczeniu epizodów krwawienia, - czas od podania ostatniego wstrzyknięcia efmoroctocogu alfa do momentu zatrzymania krwawienia, - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy: CHO-KLAT, Hemo-Sat Patient Satisfaction Scale, EQ-5D-Y - profil bezpieczeństwa. |
| <p>Badanie A-LONG Źródło finansowania: Biogen.</p> | <p>Typ badania: Wieloośrdkowe, nierandomizowane badanie, otwarte, przedłużona faza badań A-LONG oraz KIDS A-LONG.</p> <p>Czas badania: listopad 2010 – lipiec 2012.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Grade: średnia.</p> <p>Typ hipotezy: brak</p> <p>Interwencja: rFVIII_{Fc} – efmoroctocog alfa Grupa 1: leczenie profilaktyczne 2 razy w tygodniu; dawka początkowa efmoroctocogu alfa wynosiła 25 j.m./kg w 1 dniu, 50 j.m./kg w dniu 4, następnie dawka zindywidualizowana w przedziale od 25 do 65 j.m./kg co 3 do 5 dni w celu utrzymania minimalnego stężenia efmoroctocogu alfa w zakresie 1% do 3% normy. Grupa 2: cotygodniowe leczenie profilaktyczne; efmoroctocog alfa w dawce 65 j.m./kg raz w tygodniu Grupa 3: leczenie dorażne; dawka początkowa efmoroctocogu alfa 50 j.m./kg następnie w przedziale od 10 do 50 j.m./kg w zależności od nasilenia krwawienia.</p> <p>Okres obserwacji: ≥50 dni ekspozycji (ang. exposure day; ED).</p> | <p>Pacjenci w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A wcześniej leczeni czynnikami VIII.</p> <p>Liczebność grup: 165 uczestników przydzielono do 3 grup: grupa 1 (N=118), grupa 2 (N=24), grupa 3 (N=23).</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie ciężkiej postaci hemofilii A (czynnik VIII <1% normy lub udokumentowany genotyp powodujący wystąpienie ciężkiej postaci hemofilii), - osoby płci męskiej w wieku >12 lat i o wadze ≥40 kg, - uprzednie stosowanie przez co najmniej 150 dni rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII lub osoczopochodnego czynnika krzepnięcia VIII, - co najmniej 12 epizodów krwawienia w ostatnich 12 miesiącach (w przypadku pacjentów stosujących leczenie w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia), - liczba płytek krwi ≥100 tys. komórek/μl, - liczba limfocytów CD4 ≥200 | <ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik krwawień (ABR), - roczny wskaźnik krwawień o charakterze samoistnym (grupa II vs grupa III), - przerwy między kolejnymi dawkami efmoroctocogu alfa (grupa I) - zastosowana profilaktyczna dawka efmoroctocogu alfa na wstrzyknięcie (grupa I vs grupa II), - ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu wstrzyknięcia efmoroctocogu alfa , - zastosowana dawka efmoroctocogu alfa w terapii dorażnej, - liczba podanych wstrzyknięć efmoroctocogu alfa niezbędna do zatrzymania krwawienia - czas od podania ostatniego wstrzyknięcia efmoroctocogu alfa do momentu zatrzymania krwawienia, - roczny wskaźnik krwawień (ABR) z uwzględnieniem typu i miejsca krwawienia, |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|--|
| Badania dla efmorocotocogu alfa | | | |
| | <p>Opis utraty chorych z badania: 153 z 165 uczestników ukończyło badanie. Grupa 1: 112 z 118 osób ukończyło badanie (2 osoby wycofały zgodę na udział w badaniu, 1 osoba zmarła, 2 osoby zrezygnowały z udziału w badaniu w wyniku decyzji lekarza, 1 osoba brak znanej przyczyny). Grupa 2: 19 z 24 osób ukończyło badanie (2 osoby wycofały zgodę na udział w badaniu, 2 osoby zrezygnowały z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 1 osoba brak znanej przyczyny). Grupa 3: 22 z 23 osób ukończyły badanie (1 osoba brak znanej przyczyny).</p> | <p>komórek/μl w przypadku HIV pozytywnego wyniku testu, - pisemna zgodna na udział w badaniu.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - inne zaburzenia krzepnięcia oprócz hemofilii A, - aktywna choroba nerek lub wątroby (w ocenie badacza i dokumentacji medycznej), - występowanie w historii powikłania inhibitorem czynnika VIII, - występowanie w historii anafilaksji związanej z jakimkolwiek czynnikiem VIII lub podaniem immunoglobuliny IV.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - liczba wstrzyknień efmorocotocogu alfa na pacjenta na rok, - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy: EQ-5D (ocena za pomocą wizualnej skali analogowej), Haemo-QoL (pacjenci w wieku 13–16 lat) lub Haem-A-QoL (pacjenci w wieku \geq 17 lat), - rezygnacja z udziału w badaniu, - ocena badacza/lekarz dotycząca odpowiedzi na leczenie pacjentów podanych zabiegowi chirurgicznemu (grupa IV), - liczba zastrzyków i dawka niezbędna do utrzymania hemostazy w czasie zabiegu chirurgicznego (grupa IV), - szacowana utrata krwi w czasie zabiegu chirurgicznego (grupa IV), - liczba transfuzji krwi wymagana do zabiegu chirurgicznego (grupa IV), - profil bezpieczeństwa. |
| <p>Badanie ASPIRE Źródło finansowania: Biogen.</p> | <p>Typ badania: Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie, otwarte, przedłużona faza badań A-LONG oraz KIDS A-LONG Czas badania: przewidywany czas zakończenia badania grudzień 2018. Interwencja: Profilaktyka zindywidualizowana: 2 razy w tygodniu; efmorocotocog alfa w dawce 20–65 j.m./kg w 1 dniu, 40–65 j.m./kg w dniu 4 lub dawka zindywidualizowana w przedziale od 25 do 65 j.m./kg co 3 do 5 dni. Profilaktyka cotygodniowa: efmorocotocog alfa w dawce 65 j.m./kg codziennie przez 7 dni Profilaktyka modyfikowana: pacjenci, u których nie wypracowano optymalnego schematu leczenia opartego na zindywidualizowanej lub cotygodniowej profilaktyce rozpoczęli profilaktyczne leczenie modyfikowane. Leczenie doraźne: efmorocotocog alfa w dawkach ustalanych w zależności od nasilenia i rodzaju krwawienia. Okres obserwacji: mediana czasu trwania badania ASPIRE w momencie prezentowania wstępnych wyników: 80,9 tygodnia dla pacjentów biorących udział w badaniu A-LONG i 23,9 tygodni dla pacjentów biorących udział w badaniu KIDS A-LONG. Ocena w skali Grade: średnia. Typ hipotezy: brak Opis utraty chorych z badania: Z badania utracono 10 pacjentów</p> | <p>Pacjenci z ciężką hemofilią A, którzy ukończyli udział w badaniu A-LONG lub KIDS A-LONG. Grupa I: profilaktyka zindywidualizowana Grupa II: profilaktyka cotygodniowa Grupa III: profilaktyka zmodyfikowana Grupa IV: leczenie doraźne w dawkach ustalanych w zależności od nasilenia i rodzaju krwawienia</p> <p>Kryteria włączenia: -pacjenci, którzy ukończyli badania A-LONG lub KIDS A-LONG. Kryteria wykluczenia: brak.</p> | <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: -rozwój hemofilii pow. kłanej inhibitorem (oznaczany przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi \geq0,6 jednostek Bethesda w 1 mililitrze (j.B./ml) potwierdzonego w dwóch oddzielnych próbkach pobranych w odstępie 2–4 tygodni).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: -roczny wskaźnik krwawień (ang. annualized bleeding rate; ABR), -liczba dni ekspozycji na efmorocotocog alfa, -ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie epizodów krwawienia, -profil bezpieczeństwa (działania niepożądane), -liczba wstrzyknień i dawka na jedno wstrzyknięcie efmorocotocogu alfa konieczna do zatrzymania krwawienia, -odpowiedź hemostatyczna u pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym.</p> |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--------------------------------------|----------|-----------|----------------|
| Badania dla efmorococogu alfa | | | |
| | (4,7%). | | |

[^]podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badania klinicznego ESPRIT dotyczącego efektywności klinicznej octocogu alfa u dzieci w wieku do 7 lat chorych na ciężką hemofilię typu A

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|---|
| Badania dla octocogu alfa | | | |
| <p>Badanie ESPRIT</p> <p>Źródło finansowania: Baxter Italy.</p> | <p>Typ badania: Wieloośrodkowe (12 ośrodków we Włoszech), otwarte badanie z randomizacją.</p> <p>Czas badania: grudzień 1996- grudzień 1999 (okres włączenia pacjentów do badania).</p> <p>Interwencja: Grupa badana: rekombinowany czynnik FVIII – octocog alfa, podawany profilaktycznie, N=23 (populacja zrandomizowana); N=21 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: rekombinowany czynnik FVIII – octocog alfa podawany doraźnie, N=22 (populacja zrandomizowana); N=19 (populacja analizowana).</p> <p>Okres obserwacji: około 10 lat (mediana okresu obserwacji wynosiła 82,5 miesiąca [zakres: 2–163 miesiące]).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Typ hipotezy: brak</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 5 z 45 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu po randomizacji, natomiast z okresu obserwacji utraciono 8 z 40 pacjentów. Dodatkowo 5 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia inhibitorów czynnika VIII.</p> | <p>Pacjenci w wieku 1-7 lat z ciężką postacią hemofilii A (w publikacji nie podano informacji czy pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia VIII).</p> <p>Pacjenci z grupy I byli leczeni profilaktycznie i przyjmowali octocog alfa w dawce 25 j.m./kg trzy razy tygodniowo, natomiast pacjenci z grupy II przyjmowali tylko leczenie doraźne (w wypadku wystąpienia epizodu krwawienia) w dawce wynoszącej ≥ 25 j.m./kg co 12-24 godziny aż do całkowitego zaniknięcia krwawienia. W przypadku wystąpienia krwawienia u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne, podawano dodatkowe dawki octocogu alfa w analogiczny sposób jak u pacjentów leczonych doraźnie.</p> <p>Kryteria włączenia: - ciężka hemofilia A (aktywność FVIII < 1%), - wiek od 1. do 7 lat, - brak inh bitora (< 0,6 BU/mL).</p> <p>Kryteria wykluczenia: - jakiegokolwiek kliniczne lub radiologiczne objawy uszkodzenia stawów, - brak epizodów krwawienia w okresie ostatnich 6 miesięcy, - więcej niż dwukrotne krwawienie do tego samego stawu lub mięśnia w wywiadzie, - współwystępujące poważne schorzenia medyczne lub deformacje szkieletu, - brak możliwości długotrwałego udziału w badaniu i pełnego spełnienia warunków terapii.</p> | <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: - ogólna częstość występowania klinicznie istotnych epizodów krwawienia (definiowanych jako krwawienia wymagające wdrożenia terapii zastępczej), - występowanie i nasilenie uszkodzeń stawów (potwierdzanych podczas badania radiograficznego łokci, kolan oraz kostek – badanie radiograficzne przeprowadzono na początku badania, co każde 2,5 roku w trakcie trwania badania oraz na zakończenie okresu obserwacji), - radiograficzna ocena zmian w stawach najczęściej dotkniętych krwawieniami.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: - częstość występowania krwawień do stawów, - obecność objawów klinicznych choroby w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego – ocenę ortopedyczną łokci, kolan i kostek przeprowadzono co roku zgodnie z skalą Światowej Federacji Hemofilii – World Federation of Hemophilia Orthopaedic Joint Score,, - przestrzeganie zaleceń lekarza (ang. compliance) oraz właściwa realizacja leczenia oceniane były w trakcie całego okresu trwania badania biorąc pod uwagę liczbę krwawień niewłaściwie leczonych (opóźnione podanie leku lub brak przyjęcia leku), - liczba pominiętych wstrzyknięć leku, - skuteczność i zasadność zastosowania każdego wklucia centralnego, - ocena zastosowanego leczenia przez pacjenta i jego rodzinę, - jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza Haemo-QoL na końcu okresu obserwacji, - liczba zużytych jednostek rekombinowanego czynnika FVIII, konieczność</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | zastosowania wklucia centralnego oraz rozwój związanych z nim pow kłań, -aktywność czynnika krzepnięcia VIII (u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne octocogiem alfa), oceniana co 6 miesiocy |
|--|--|--|---|

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.4. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wiarygodność badań włączonych została oceniona przy za pomocą skali GRADE.

Jakość metodologiczna badania KIDS A-LONG oceniona została na średnią ze względu na brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu superiority lub non-inferiority). Także jakość badania A-LONG i ASPIRE została oceniona jako średnia ze względu na brak zamaskowania próby, brak pełnej randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu superiority lub non-inferiority) w obu badaniach.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „brak randomizacji w większości badań, częściowa randomizacja badań lub randomizacja tylko w jednej z faz badani,
- brak zaślepienia w badaniach lub zaślepienie tylko w jednej z faz badania,
- brak opisu metody randomizacji lub brak opisu metody zaślepienia,
- niższa reprezentatywność populacji
- uwzględnienie w badaniu zarówno dzieci jak i osób dorosłych – populacja mieszana lub, uwzględnienie w badaniu pacjentów w wieku <12 lat, a więc niepełna wnioskowana populacja
- pacjenci wcześniej leczeni rekombinowanymi lub osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia VIII, w niektórych publikacjach brak informacji na temat wcześniej stosowanego leczenia,
- w publikacjach do badań nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu superiority lub non-inferiority),
- wyniki podano łącznie dla pacjentów leczonych profilaktycznie i pacjentów leczonych doraźnie, brak informacji na temat liczby pacjentów stosujących dane leczenie (na podstawie uwzględnionych w analizie badan wyraźnie widac że skuteczność leczenia doraźnego jest niższa) – brak możliwości zweryfikowania czy stosowany schemat leczenia był zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego Advate®,
- brak informacji na temat stosowanego schematu leczenia i dawkowania, brak możliwości zweryfikowania czy stosowany schemat leczenia był zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego Advate®,
- w badaniu zastosowano terapię indukującą tolerancję immunologiczną, gdzie stosowano wyższe dawki leku niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Advate®,
- w badaniu jednym ze stosowanych schematów leczenia było zmodyfikowane leczenie profilaktyczne, dla którego nie podano stosowanych u pacjentów dawek efmorococogu alfa, stąd nie ma możliwości zweryfikowania czy stosowany schemat leczenia był zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego Elocta® ,
- średnia lub niska punktacja w skali Jadad,
- średnia jakość metodologii badań w skali GRADE,
- wyniki w niektórych badaniach podano dla populacji ITT

- w przypadku trzech badań dotyczących komparatora (octocogu alfa) analizowaną populację stanowili pacjenci z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii, a więc analizowana populacja nie była w pełni zgodna z populacją wnioskowaną”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Średnia jakość badań (w skali GRADE) oceniających efektywność kliniczną efmoroctocogu alfa pozostawiają niepewność co do wyników uzyskanych w badaniach.
- Populacja analizowana w badaniach nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w zakresie wieku. Brak jest badań spełniających kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego uwzględniających pacjentów do 18 roku życia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że przedstawione wyniki stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest:

1. brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) z wybranym komparatorem (rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII – octocog alfa),
2. brak badań dotyczących efektywności klinicznej efmoroctocogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A, nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi, w związku z tym w niniejszej analizie uwzględniono również badania dotyczące stosowania analizowanej interwencji oraz komparatorów u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie osoczowymi lub rekombinowanymi czynnikami VIII,
3. część wyników została przedstawiona dla populacji w wieku >12 lat, a więc obejmującej również pacjentów dorosłych (powyżej 18. roku życia), którzy nie są uwzględnieni w programie lekowym,
4. w analizie klinicznej nie było możliwości uwzględnienia danych na temat bezpieczeństwa stosowania efmoroctocogu alfa u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią A,
5. brak możliwości przeprowadzenia agregacji (meta-analizy) wyników dla ocenianych interwencji ze względu na istotne różnice pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami pod względem analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni w różnym wieku lub populacje mieszane uwzględniające zarówno dzieci jak i dorosłych; różnice w zakresie stosowanej terapii przed rozpoczęciem badania), schematu leczenia oraz stosowanych dawek octocogu alfa, jak również czasu trwania okresu leczenia o obserwacji (konieczność przedstawienia wyników badań w postaci zestawienia danych dla interwencji i komparatora),
6. brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między ocenianą interwencją wnioskowaną i komparatorem ze względu na brak wspólnego komparatora w zidentyfikowanych badaniach,
7. brak badań klinicznych z randomizacją, w których analizowano wnioskowaną interwencję (efmoroctocog alfa) – wśród badań o wyższej wiarygodności zidentyfikowano jedynie jedno wieloośrodkowe badanie interwencyjne III fazy, otwarte (ang. open label) o akronimie KIDS A- LONG oraz jedno wieloośrodkowe badanie z częściową randomizacją, III fazy z grupami równoległymi, otwarte (ang. open label) o akronimie A-LONG,
8. niewielka liczba zidentyfikowanych badań klinicznych z randomizacją o najwyższej wiarygodności, w których analizowano wybrany komparator,
9. efekty zdrowotne raportowano dla różnych grup wiekowych, co może stanowić ograniczenie w zestawieniu efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych, wyniki analizy są oparte na badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 100 osób); ograniczenie to wynika z charakteru analizowanego schorzenia ponieważ hemofilia A jest chorobą występującą stosunkowo rzadko i głównie w populacji mężczyzn,

10. przeprowadzenie własnych obliczeń przez Autorów niniejszej analizy klinicznej było niemożliwe z uwagi na brak niezbędnych danych w publikacjach (brak odchyłeń standardowych od średniej, brak podanych liczebności pacjentów dla których wystąpił dany punkt końcowy lub przedstawienie danych w postaci wykresów),
11. w analizie uwzględniono abstrakty konferencyjne oraz dane z rejestrów, mające mniejszą wartość dowodową
12. brak badań oceniających efektywność kliniczną analizowanej interwencji (efmoroctocogu alfa) oraz komparatora (octocogu alfa) w populacji kobiet do 18. roku życia z ciężką hemofilią A (jednak należy zaznaczyć, że współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski – 0,1 zachorowań/100 tysięcy kobiet rocznie) – wszystkie badania włączone do niniejszej analizy dotyczyły populacji mężczyzn z wyjątkiem kilku badań, w których nie podano jaki był udział poszczególnych płci w analizowanej populacji,
13. w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie oceniano przeżycia całkowitego pacjentów. Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych analizowano jakość życia pacjentów pod względem oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzanej przez pacjenta / lekarza.
2. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących efmoroctocog alfa z aktywnym komparatorem, tj. rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (w tym wybranym przez wnioskodawcę komparatorem octocog alfa) oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, uzyskane wyniki z badań charakteryzują się wysokim stopniem niepewności i należy podchodzić do nich z ostrożnością. Podobne ograniczenia zostały ujęte w rekomendacjach HAS 2016 i IQWiG 2016.
3. Brak badań bezpośrednio porównujących profil farmakokinetyczny efmoroctocogu alfa z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (w tym z octocogiem alfa).
4. Dane na podstawie których wnioskodawca przeprowadził analizę porównawczą profili farmakokinetycznych efmoroctocogu alfa i octocogu alfa nie zostały opublikowane. Wnioskodawca analizę profilu farmakokinetycznego przeprowadził w oparciu o nieopublikowane dane pochodzące z clinical study report. Ze względu na brak publikacji wspomnianych danych, niemożliwa była ocena wiarygodności analizy w tym zakresie. Jednocześnie na podstawie opublikowanych przedstawionych przez Wnioskodawcę danych nie można wnioskować o istotnej statystycznie przewadze w odniesieniu do m.in.: dłuższego okresu półtrwania, średniego czasu pozostawania leku w organizmie, większego pola pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu.
5. W publikacji Young 2015, w której analizowano profil farmakokinetyczny efmoroctocogu alfa z innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia populacja pacjentów została ograniczona do pacjentów uprzednio leczonych, ponadto wykluczeni zostali pacjenci z występowaniem w historii powikłania inhibitorem, co znacznie zredukowało ryzyko rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem. Ponadto pomijając fakt, że podczas leczenia efmoroctocogiem alfa w badaniu klinicznym nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem, brak jest danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej dla większej liczebnie populacji pacjentów potwierdzających wyniki przedstawione w badaniu klinicznym. Według CHPL Elocta „Tworzenie się neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciwko czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A” i „zasadniczo, wszyscy pacjenci leczeni produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII powinni być uważnie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne”.
6. Wnioskodawca na podstawie wyników analizy post-hoc dla badania o akronimie A-LONG wskazał na m.in. porównywalny poziom zużycia efmoroctocogu alfa i rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII. Jednocześnie w publikacji Shapiro et al. 2014 w której porównano tygodniowe zużycie czynników krzepnięcia w profilaktyce w okresie przed rozpoczęciem stosowania produktu Elocta (w trakcie stosowania innych czynników) oraz w trakcie stosowania Elocta, wykazano różnicę w tygodniowym zużyciu czynników dla w/w porównania wynoszącą 4,4 IU/kg m.c. We wnioskach do niniejszej publikacji autorzy wskazali na nieznacznie większe tygodniowe zużycie efmoroctocogu alfa.
7. Okres obserwacji pacjentów przyjmujących octocog alfa był znacznie dłuższy w porównaniu do okresu obserwacji pacjentów przyjmujących efmoroctocog alfa. Ponadto liczba pacjentów biorących udział w badaniu nad octocogiem alfa była wyższa w stosunku do efmoroctocogu alfa. W związku z tym

twierdzenie wnioskodawcy na temat korzystniejszego profilu bezpieczeństwa efmoroctocogu alfa należy traktować z ostrożnością.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Analiza skuteczności klinicznej efmoroctocogu alfa w leczeniu chorych na hemofilię a w wieku do 12. roku życia. Wyniki badania KIDS A-LONG

Tabela 15. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień (ABR); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG

| Punkt końcowy | Grupa <6 lat Mediana [IQR]; zakres; (średnia \pm SD)/ n(%) | Grupa 6–12 lat Mediana [IQR]; zakres; (średnia \pm SD)/ n(%) | Wszyscy pacjenci Mediana [IQR]; zakres; (średnia \pm SD)/ n(%) |
|---|--|--|--|
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - ogółem | 0,00 [0,00; 3,96]; 0,0; 10,5 (2,25 \pm 2,98) N=35 | 2,01 [0,00; 4,04]; 0,0; 27,2 (2,99 \pm 5,02) N=34 | 1,96 [0,00; 3,96]; 0,0; 27,2 (2,62 \pm 4,10) N=69 |
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – krwawienia samoistne | 0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 7,9 N=35 | 0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 19,8 N=34 | 0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 19,8 N=69 |
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – samoistne krwawienia do stawów | 0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 6,0 N=35 | 0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 14,8 N=34 | 0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 14,8 N=69 |
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – krwawienia pourazowe | 0,00 [0,00; 2,01]; 0,0; 6,5 N=35 | 0,00 [0,00; 2,12]; 0,0; 7,9 N=34 | 0,00 [0,00; 2,04]; 0,0; 7,9 N=69 |

U 46,4% (N=32) uczestników badania nie obserwowano żadnych krwawień, w tym osoby poniżej 6 lat stanowiły 51,4% (N=18), a osoby między 6. a 12. rokiem życia stanowiły 41,2% (N=14). Mediana rocznego wskaźnika krwawień (N=69) wyniosła 1,96 ogółem. Mediana rocznego wskaźnika krwawień z uwzględnieniem charakteru krwawienia (samoistne, pourazowe) oraz miejsca (krwawienie do stawów) wyniosła 0,00 dla poszczególnych grup wiekowych oraz obu grup łącznie.

Tabela 16. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG

| Punkt końcowy | Grupa <6 lat | Grupa 6–12 lat |
|---|--|--|
| Pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne FVIII przed rozpoczęciem badania | | |
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (ang. prestudy) - mediana [IQR]; (średnia \pm SD) | 1,50 [0,00; 8,00] (2,16 \pm 2,22) N=32 | 2,50 [0,00; 36,00] (5,97 \pm 8,17) N=30 |
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - w trakcie badania (ang. on study) - mediana [IQR]; (średnia \pm SD) | 0,00 [0,00; 10,50] (1,95 \pm 2,77) N=32 | 2,01 [0,00; 27,20] (3,32 \pm 5,26) N=30 |
| Różnica - MD [IQR]; (średnia \pm SD) | -0,41 [-8,00; 6,20] (-0,20 \pm 3,20) | |
| Pacjenci stosujący leczenie doraźne FVIII przed rozpoczęciem badania | | |
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (ang. prestudy) - mediana [IQR] | 10,00 [10,00; 16,00] N=3 | 13,50 [11,00; 19,00] N=4 |
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - w trakcie badania (ang. on study) - mediana [IQR] | 3,96 [2,60; 9,90] N=3 | 0,00 [0,00; 2,10] N=4 |
| Różnica - MD [IQR] | -6,11 [-7,40; -6,00] | |

W porównaniu z liczbą epizodów krwawienia w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania podczas stosowania FVIII (na podstawie historycznych danych zgłaszanych przez pacjentów) nastąpiło obniżenie rocznego wskaźnika krwawień w wyniku zastosowania rFVIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) zarówno u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne FVIII jak i leczenie doraźne FVIII przed rozpoczęciem badania, w grupie osób poniżej 6. roku życia jak i w grupie osób między 6. a 12. rokiem życia.

Tabela 17. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) pod względem średniej tygodniowej dawki; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG

| Punkt końcowy | Grupa <6 lat | Grupa 6–12 lat |
|---|-------------------------------|--------------------------------|
| Pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne FVIII przed rozpoczęciem badania | | |
| Średnia tygodniowa dawka FVIII [j.m./kg] przed rozpoczęciem badania (ang. prestudy) - mediana [IQR] | 97,75 [76,50; 119,00] N=32 | 102,50 [78,00; 129,00] N=30 |
| Średnia tygodniowa dawka rFVIII-Fc [j.m./kg] w trakcie badania (ang. on study) - mediana [IQR] | 90,55 [83,19; 104,59] N=32 | 87,66 [79,71; 104,05] N=30 |
| Różnica – MD | -7,20 | -14,84 |

Analiza wykazała, że w grupie dzieci wcześniej leczonych profilaktycznie osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII) obserwowano tendencję do zmniejszenia mediany średniej tygodniowej dawki leku podczas stosowania rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) w porównaniu do wcześniejszego leczenia profilaktycznego FVIII, przy podobnej bądź mniejszej częstotliwości występowania krwawień.

Profil farmakokinetyczny

Tabela 18. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG

| Punkt końcowy | 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] | 1,92 [1,80; 2,04]* | 2,44 [2,07; 2,80] * |
| | 1,90 [1,78; 2,02]** | 2,30 [2,04; 2,59] ** |
| | 1,88 [1,73; 2,05] N=24** | 2,08 [1,91; 2,25] N=27** |
| t _{1/2} [godz.] | 12,67 [11,23; 14,11] * | 14,88 [11,98; 17,77] * |
| | 12,28 [10,99; 13,72] ** | 13,45 [11,45; 15,81] ** |
| | 14,27 [12,56; 16,21] N=24** | 15,86 [13,81; 18,21] N=27** |
| CL [mL/godz./kg] | 3,60 [3,13; 4,07] * | 2,78 [2,44; 3,13] * |
| | 3,46 [3,06; 3,91] ** | 2,61 [2,26; 3,01] ** |
| | 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] | 30,04 [26,45; 33,63] * | 41,87 [34,00; 49,75] * |
| | 28,93 [25,59; 32,72] ** | 38,37 [33,2; 44,35] ** |
| | 25,90 [23,38; 28,69] N=24** | 32,80 [28,18; 38,19] N=27** |
| MRT [godz.] | 17,24 [15,40; 19,07] * | 20,90 [17,06; 24,74] * |
| | 16,76 [15,11; 18,60] ** | 19,00 [16,21; 22,27] ** |
| | 17,22 [15,41; 19,25] N=24** | 20,71 [18,04; 23,78] N=27** |
| Vd [mL/kg] | 58,58 [54,90; 62,27] * | 52,13 [45,25; 59,01] * |
| | 57,94 [54,13; 62,01] ** | 49,51 [44,08; 55,6] ** |
| | 66,48 [59,77; 73,93] N=24 ** | 63,15 [56,26; 70,87] N=27** |

*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. **Kids A-LONG. Clinical Study Report. 21 May 2014. Data on file.; 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].

Czas półtrwania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog 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 (Vd) były wyższe w grupie osób młodszych w porównaniu do pacjentów w wieku między 6. a 12. rokiem życia.

Tabela 19. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) w porównaniu do octocogu alfa (produkt leczniczy Advate); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG

| Punkt końcowy | Metoda pomiaru | Grupa <6 lat N=6 | Grupa 6–12 lat N=9 |
|---------------|----------------|------------------|--------------------|
|---------------|----------------|------------------|--------------------|

| Punkt końcowy | Metoda pomiaru | Grupa <6 lat N=6 | Grupa 6–12 lat N=9 |
|--|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| t _{1/2} [godz.] – porównanie rFVIII _{FC} względem rFVIII (Advate) [stosunek średnich geometrycznych (95%CI)] | Jednostopniowy test krzepnięcia | 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 rFVIII _{FC} 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) |

Stosunek okresu półtrwania rFVIII_{FC} (efmoroctocog alfa) i rFVIII (octocog alfa) mieścił się w zakresie od 0,79 do 2,98 godziny. Okres półtrwania rFVIII_{FC} 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 (octocog alfa; Advate) odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat. Klirens rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog 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 (octocog alfa; Advate) odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat. Okres półtrwania rFVIII_{FC} (efmoroctocog alfa) był o 30% i 54% dłuższy niż okres półtrwania rFVIII (octocog alfa; Helixate/Kogenate) odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat. Również klirens rFVIII_{FC} (efmoroctocog alfa) był niższy o odpowiednio 14% (<6 lat) i 42% (6–12 lat) w porównaniu do rFVIII (octocog alfa; Helixate/Kogenate). Dodatkowo dane dotyczące porównania profilu farmakokinetycznego rFVIII_{FC} (efmoroctocog alfa) względem wszystkich rFVIII stosowanych przed rozpoczęciem badania przedstawiono graficznie. Należy również zaznaczyć, że obserwowano zależność wartości parametrów farmakokinetycznych od wieku pacjenta, zarówno w przypadku efmoroctocogu alfa jak i rekombinowanych czynników krzepnięcia. Raportowano zależny od wieku wzrost klirensu jak i większą zmienność w zakresie stosunku okresu półtrwania czynnika krzepnięcia VIII przed rozpoczęciem badania względem okresu półtrwania czynnika krzepnięcia VIII w trakcie leczenia rFVIII u pacjentów pediatrycznych w porównaniu do osób dorosłych.

Okres półtrwania czynników krzepnięcia jest proporcjonalny do wieku – im dziecko młodsze, tym okres półtrwania krótszy.

Długoterminowa skuteczność efmoroctocogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG (pacjenci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii A) – wyniki badania ASPIRE

Tabela 20. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE

| Punkt końcowy | | Grupa <6 lat Mediana [IQR] | Grupa 6–12 lat Mediana [IQR] |
|---|--|----------------------------|------------------------------|
| Zydywidualizowane profilaktyczne leczenie | ABR - ogólnie | 0,00 [0,00; 2,00] N=29 | 1,54 [0,00; 3,41] N=30 |
| | ABR dla krwawień samoistnych | 0,00 [0,00; 0,00] N=29 | 0,00 [0,00; 1,75] N=30 |
| | ABR dla samoistnych krwawień do stawów | 0,00 [0,00; 0,00] N=29 | 0,00 [0,00; 0,00] N=30 |
| | ABR dla krwawień pourazowych | 0,00 [0,00; 0,00] N=29 | 0,00 [0,00; 1,82] N=30 |
| | ABR - ogólnie dla pacjentów otrzymujących leczenie ≥6 miesięcy | 2,37 [0,00; 9,21] N=4 | 1,51 [0,00; 1,82] N=17 |
| | ABR – ogólnie dla pacjentów z co najmniej jednym stawem docelowym w momencie rozpoczęcia badania | 4,40 [0,00; 8,80] N=2 | 1,80 [0,00; 3,40] N=5 |
| Zmodyfikowane profilaktyczne leczenie | ABR - ogólnie | 6,55 N=1 | 0,00 N=1 |
| | ABR dla krwawień samoistnych | 6,55 N=1 | 0,00 N=1 |
| | ABR dla samoistnych krwawień do stawów | 6,55 N=1 | 0,00 N=1 |
| | ABR dla krwawień pourazowych | 0,00 N=1 | 0,00 N=1 |
| | ABR - ogólnie dla pacjentów otrzymujących leczenie ≥6 miesięcy | - N=0 | - N=0 |

Tabela 21. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) pod względem dawki leku koniecznej do opanowania krwawienia; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE

| Punkt końcowy | N=61 |
|---------------|------|
|---------------|------|

| | Zindywidualizowane leczenie profilaktyczne | | Zmodyfikowane leczenie profilaktyczne | |
|---|--|----------------------|---------------------------------------|----------------|
| | Grupa <6lat | Grupa 6–12 lat | Grupa <6lat | Grupa 6–12 lat |
| Liczba pacjentów, u których wystąpił epizod krwawienia | 8 | 16 | 1 | 0 |
| Liczba epizodów krwawienia | 21 | 28 | 2 | 0 |
| Średnia dawka leku na jedno wstrzyknięcie [j.m./kg] – mediana [IQR] | 43,86 [28,57; 72,82] | 49,27 [37,49; 58,24] | 57,47 [ND] | ND |

ND-nie dotyczy

W trakcie badania ASPIRE, w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG, odnotowano łącznie 51 epizodów krwawienia (23 u dzieci <6 lat i 28 u dzieci w wieku 6–12 lat), z czego 82,6% i 82,1% krwawień odpowiednio u dzieci w wieku <6 lat i dzieci w wieku 6–12 lat zostało zatrzymanych po jednym wstrzyknięciu efmoroctocogu alfa. Natomiast po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku opanowano odpowiednio 95,7% i 89,3% krwawień. Dodatkowo, u 59,3% pacjentów stosujących zindywidualizowane leczenie profilaktyczne i u 50,0% pacjentów otrzymujących zmodyfikowane leczenie profilaktyczne efmoroctocogiem alfa nie odnotowano wystąpienia żadnego epizodu krwawienia w trakcie trwania badania ASPIRE. Na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie dokonywanej po pierwszym wstrzyknięciu leku, stwierdzono, że w przypadku 91,3% (pacjenci w wieku <6 lat) i 92,6% (pacjenci w wieku 6–12 lat) krwawień odpowiedź na leczenie została oceniona jako znakomita lub dobra.

Mediana średniej tygodniowej dawki efmoroctocogu alfa w trakcie zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego wynosiła 99,91 [IQR: 88,62–114,18] i 91,23 [IQR: 81,02–107,92] odpowiednio dla pacjentów w wieku <6 lat i w wieku 6–12 lat. U większości pacjentów z badania KIDS A-LONG (78,7%) podczas przedłużonej fazy badania ASPIRE nie nastąpiła zmiana średniej tygodniowej dawki leku w porównaniu do średniej tygodniowej dawki leku na koniec badania KIDS A-LONG. U 11,5% pacjentów badania KIDS A-LONG w trakcie przedłużonej fazy badania (badanie ASPIRE) raportowano zmniejszenie średniej tygodniowej dawki leku, natomiast u 9,8% pacjentów dawka ta została zwiększona.

Prawie wszyscy pacjenci (59/61 – 96,7% pacjentów) kontynuowali zindywidualizowaną terapię profilaktyczną stosowaną w badaniu KIDS A-LONG w trakcie przedłużonej fazy badania – ASPIRE, dwóch pacjentów zamieniło stosowany schemat leczenia na zmodyfikowane leczenie profilaktyczne po zakwalifikowaniu do badania ASPIRE. Żaden z pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu KIDS A-LONG w trakcie badania ASPIRE nie zmienił stosowanego schematu leczenia. U większość pacjentów (58/61 – 95,1%) nie zmieniono przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami stosowanymi w leczeniu profilaktycznym w trakcie badania ASPIRE. Wśród pacjentów stosujących efmoroctocog alfa dwa razy w tygodniu w trakcie badania KIDS A-LONG 53 pacjentów (94,6%) kontynuowało ten schemat leczenia w trakcie badania ASPIRE, tylko u dwóch pacjentów wydłużono przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami w trakcie leczenia profilaktycznego do 4-5 dni. Żaden z pacjentów, który brał udział w badaniu KIDS A-LONG, nie przerwał udziału w przedłużonej fazie badania.

Analiza skuteczności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym FC – efmoroctocog alfa, w leczeniu chorych z ciężką postacią hemofilii a (populacja mieszana - 12–65 lat) – wyniki badania A-LONG

Tabela 22. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) pod względem redukcji wskaźnika liczby krwawień; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG

| Punkt końcowy | Grupa I N=117 | Grupa II N=23 | Grupa III N=23 | Wszyscy pacjenci N=163 |
|---|--|--|---|---|
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – mediana, [IQR]; (zakres); średnia ± SD [95% CI] | 1,60 [0,0; 18,2] (0,00; 4,69) 2,9 ± 3,93 [2,3; 3,7] | 3,59 [1,7; 8,4] (0,0; 58,0) 8,9 ± 13,69 [5,5; 14,5] | 33,57 [21,14; 48,69] (9,8; 82,6) 37,3 ± 20,21 [24,0; 57,7] | 2,76 [0,00; 7,62] (0,0; 82,6) 8,59 ± 15,22 [bd] |
| % redukcji względem grupy III (p) | 92 (<0,001) | 76 (<0,001) | - | - |
| Pacjenci bez epizodów krwawienia - n (%) | 53 (45,3) | 4 (17,4) | 0 (0) | 57 (35,0) |
| Pacjenci biorący udział w badaniu ≥9 miesięcy, u których nie wystąpił epizod krwawienia - n (%) | 12 (52,2) | 0 (0) | 0 (0) | 12 (52,2) |

| Punkt końcowy | Grupa I N=117 | Grupa II N=23 | Grupa III N=23 | Wszyscy pacjenci N=163 |
|---|--|---|--|--|
| Pacjenci biorący udział w badaniu ≥ 6 miesięcy, u których nie wystąpił epizod krwawienia - n (%) | 51 (45,5) | 3 (18,8) | 0 (0) | 54 (37,0) |
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) z uwzględnieniem miejsca i typu krwawienia | | | | |
| Ogółem – mediana [IQR]; średnia \pm SD; zakres | 1,6 [0,0; 4,7] 2,9 \pm 3,9 0,0; 16,7 | 3,6 [1,9; 8,4] 9,1 \pm 14,66 0,0; 63,8 | 33,1 [21,1; 48,7] 37,8 \pm 21,56 9,8; 88,3 | 2,4 [0,0; 3,4] 8,7 \pm 15,7 0,0; 88,3 |
| Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o charakterze samoistnym - mediana [IQR]; średnia \pm SD; (zakres) | 0,0 [0,0; 2,0] 1,70 \pm 2,97 (0,0; 16,7) | 1,9 [0,0; 4,8] 5,23 \pm 9,02 (0,0; 32,8) | 20,2 [12,2; 36,8] 26,17 \pm 17,81 (1,7; 71,1) | 1,07 [0,0; 5,17] 5,65 \pm 11,47 (0,0; 71,1) |
| Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o charakterze pourazowym - mediana [IQR]; średnia \pm SD; (zakres) | 0,0 [0,0; 1,8] 1,17 \pm 1,95 (0,0; 8,1) | 1,7 [0,0; 3,3] 3,58 \pm 6,7 (0,0; 25,1) | 9,3 [1,7; 11,9] 10,84 \pm 13,05 (0,0; 45,3) | 0,00 [0,0; 3,2] 2,87 \pm 6,57 (0,0; 45,3) |
| Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o nieznannej etiologii - mediana [IQR]; średnia \pm SD; (zakres) | 0,0 [0,0; 0,0] 0,04 \pm 0,25 (0,0; 1,6) | 0,0 [0,0; 0,0] 0,0 \pm 0,0 (0,0; 0,0) | 0,0 [0,0; 0,0] 0,22 \pm 0,58 (0,0; 1,7) | 0,0 [0,0; 0,0] 0,1 \pm 0,3 (0,0; 1,7) |
| Roczny wskaźnik krwawień w ciągu ostatnich 6 miesięcy badania (pacjenci biorący udział w badaniu ≥ 9 miesięcy) - mediana [IQR]; średnia \pm SD; (zakres) | 0,00 [0,00; 2,00] 1,68 \pm 4,06 (0,0; 18,0) N=23 | - N=0 | - N=0 | 0,00 [0,00; 2,00] 1,68 \pm 4,06 (0,0; 18,0) N=23 |
| Roczny wskaźnik krwawień w ciągu ostatnich 3 miesięcy badania (pacjenci biorący udział w badaniu ≥ 6 miesięcy) - mediana [IQR]; średnia \pm SD; (zakres) | 0,00 [0,00; 4,01] 2,68 \pm 4,43 (0,0; 20,1) N=112 | 4,01 [0,00; 8,03] 10,03 \pm 17,53 (0,0; 64,2) N=16 | 38,13 [24,08; 52,18] 39,46 \pm 22,07; 8,0; 84,0 N=18 | 0,00 [0,00; 8,03] 8,02 \pm 15,78 (0,0; 84,0) N=146 |

Roczny wskaźnik krwawień, zarówno w przypadku zindywidualizowanej profilaktyki (grupa I) jak i cotygodniowej profilaktyki (grupa II) rFVIIIc – efmorotocogiem alfa w porównaniu z leczeniem doraźnym rFVIIIc (grupa III) w przypadku wystąpienia krwawienia, IS i klinicznie uległ zmniejszeniu (odpowiednio: grupa I vs grupa III -92%; $p < 0,001$, grupa II vs grupa III -76%; $p < 0,001$).

Wszystkie z 23 osób leczonych doraźnie efmorotocogiem alfa (grupa III) doświadczyły krwawienia w trakcie trwania badania, natomiast u 45,3% pacjentów stosujących zindywidualizowaną profilaktykę (grupa I) oraz u 17,4% pacjentów stosujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne (grupa II) efmorotocogiem alfa nie odnotowano żadnych krwawień. Mediana wskaźnika ABR dla subpopulacji pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia VIII przed rozpoczęciem badania, a w trakcie badania A-LONG włączonych do grupy I wynosiła 2,32. Natomiast mediana wskaźnika ABR w przypadku subpopulacji pacjentów stosujących leczenie doraźne konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia VIII przed rozpoczęciem badania, a w trakcie badania A-LONG włączonych do grupy I, II lub III wynosiła odpowiednio: 0,00; 3,59 i 33,57.

Mediana rocznego wskaźnika krwawień w grupie I wyniosła 1,6; w grupie II 3,6 natomiast w grupie III 33,6 dla ogólnej liczby samoistnych i pourazowych krwawień. W przypadku pacjentów stosujących indywidualne leczenie profilaktyczne rFVIIIc (efmorotocog alfa) mediana wskaźnika ABR wynosiła 0,0 dla krwawień do stawów, do mięśni, dla krwawień wewnętrznych, krwawień do tkanek miękkich oraz krwawień w obrębie skóry czy błon śluzowych. Analiza wyników z uwzględnieniem miejsca krwawienia i typu krwawienia wskazała na najkorzystniejsze wyniki w grupie I i II. W grupie III (leczenie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia) mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów o charakterze samoistnym wyniosła 18,6; o charakterze pourazowym 3,9. W przypadku krwawienia do mięśni mediana wyniosła odpowiednio 5,1 oraz 0,0.

Tabela 23. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) pod względem rocznego wskaźnika liczby krwawień; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG

| Punkt końcowy | | Grupa I N=117 n (%) | Grupa II N=24 ^a n (%) | Grupa III N=23 n (%) | Wszyscy pacjenci N=164 n (%) |
|--------------------------------|--------|---------------------|----------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Roczny wskaźnik krwawień (ABR) | 0 | 53 (45,3) | 4 (17,4) | 0 (0,0) | 57 (35,0) |
| | >0-5 | 36 (30,8) | 11 (47,8) | 0 (0,0) | 47 (28,8) |
| | >5-10 | 21 (17,9) | 3 (13,0) | 1 (4,3) | 25 (15,3) |
| | >10-20 | 7 (6,0) | 1 (4,3) | 2 (8,7) | 10 (6,1) |
| | >20-30 | 0 (0,0) | 2 (8,7) | 6 (26,1) | 8 (4,9) |
| | >30-40 | 0 (0,0) | 1 (4,3) | 7 (30,4) | 8 (4,9) |
| | >40-50 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (8,7) | 2 (1,2) |
| | >50 | 0 (0,0) | 1 (4,3) | 5 (21,7) | 6 (3,7) |

W trakcie trwania badania nie obserwowano wystąpienia żadnego epizodu krwawienia u 57 pacjentów – 53 (45,3%) pacjentów stosujących indywidualne leczenie profilaktyczne rFVIII^h (efmoroctocog alfa) oraz u 4 (17,4%) pacjentów stosujących cotygodniową profilaktykę rFVIII^h (efmoroctocog alfa). Natomiast u wszystkich pacjentów, otrzymujących leczenie doraźne rFVIII^h (efmoroctocogiem alfa) obserwowano występowanie krwawień. U żadnego pacjenta z grupy I (indywidualne leczenie profilaktyczne rFVIII^h) roczny wskaźnik krwawień nie był większy niż 20, natomiast u 4 pacjentów z grupy II (cotygodniowe leczenie profilaktyczne rFVIII^h) roczny wskaźnik krwawień przekroczył wartość 20, co miało wpływ na średnią wartość rocznego wskaźnika krwawień w tej grupie pacjentów.

Tabela 24. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień w zależności od rodzaju stosowanego wcześniej leczenia; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG

| Punkt końcowy | Grupa I N=117 | Grupa II N=23 | Grupa III N=23 | Wszyscy pacjenci N=163 |
|--|------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Roczny wskaźnik krwawień - pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne FVIII przed rozpoczęciem badania (ang. prestudy) | | | | |
| Średnia (SD) | 3,47 (4,72) N=86 | - | - | 3,47 (4,27) N=86 |
| Mediana [IQR] | 2,15 [0,00; 5,56] N=86 | - | - | 2,15 [0,00; 5,56] N=86 |
| Mediana w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie | 6,00 N=86 | - | - | - |
| Mediana w trakcie trwania badania | 2,32 N=86 | - | - | - |
| Różnica mediany względem wartości początkowej | -3,00 N=86 | - | - | - |
| Roczny wskaźnik k krwawień - pacjenci stosujący leczenie doraźne FVIII przed rozpoczęciem badania (ang. prestudy) | | | | |
| Średnia (SD) | 1,38 (2,14) N=31 | 8,81 (13,69) N=23 | 37,23 (20,21) N=23 | 14,31 (20,26) N=77 |
| Mediana [IQR] | 0,00 [0,00; 1,81] N=31 | 3,59 [1,86; 8,36] N=23 | 33,57 [21,14; 48,69] N=23 | 3,63 [0,00; 22,61] N=77 |
| Mediana w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie | 27,0 N=31 | 29,0 N=23 | 24,0 N=23 | - |
| Mediana w trakcie trwania badania | 0,0 N=31 | 3,59 N=23 | 33,57 N=23 | - |
| Różnica mediany względem wartości początkowej | -27,00 N=31 | -22,38 N=23 | 0,62 N=23 | - |

Na wartość rocznego wskaźnika krwawień w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie (analiza przeprowadzana w oparciu o historyczne dane uzyskane od pacjentów) miał wpływ rodzaj stosowanego przez pacjentów w tym czasie leczenia, dlatego zmianę mediany rocznego wskaźnika krwawień względem wartości początkowych oceniano odrębnie w populacji pacjentów stosujących przed rozpoczęciem badania leczenie profilaktyczne lub doraźne czynnikami FVIII. Największą redukcję mediany rocznego wskaźnika krwawień względem wartości sprzed badania obserwowano w grupie chorych, którzy zmienili leczenie doraźne na indywidualną profilaktykę efmoroctocogiem alfa podczas badania.

Profil farmakokinetyczny

Tabela 25. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroctocog alfa; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG

| Punkt końcowy | Parametry farmakokinetyczne rFVIII Fc N=28 Średnia [95% CI] | Parametry farmakokinetyczne rFVIII N=28 Średnia [95% CI] | Stosunek parametru farmakokinetycznego rFVIII Fc do parametru farmakokinetycznego rFVIII Średnia [95% CI] | Wartość p |
|---|---|--|---|-----------|
| Maksymalne stężenie czynnika (j.m./dl) | 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 |
| Vd [ml/kg] | 49,1 [46,6; 51,7] | 51,2 [47,2; 55,5] | 1,0 [0,9; 1,0] | |
| 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] | |
| 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 |

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII Fc; efmoroctocog alfa) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; octocog alfa - produkt leczniczy Advate) wiąże się z IS dłuższym: okresem półtrwania, średnim czasem pozostawania leku w organizmie, okresem spadku aktywności czynnika krzepnięcia VIII do poziomu 1% oraz 3%, IS mniejszym klirensiem oraz maksymalnym stężeniem czynnika, IS większym polem pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę, brakiem IS różnic w zakresie: średniego przyrostu stopnia poprawy oraz objętości dystrybucji.

Długoterminowa skuteczność efmoroctocogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie A-LONG (pacjenci w wieku 12–65 z ciężką postacią hemofilii A) – wyniki badania **ASPIRE**

Tabela 26. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE

| Punkt końcowy | Grupa I N=108 | Grupa II N=27 | Grupa III N=17 | Grupa IV N=14 |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| ABR – ogólnie; mediana [IQR] | 0,66 [0,00; 2,63] | 2,03 [0,60; 4,39] | 1,97 [0,96; 7,03] | 18,36 [10,45; 30,46] |
| ABR dla krwawień samoistnych; mediana [IQR] | 0,00 [0,00; 1,23] | 0,76 [0,00; 2,66] | 0,96 [0,00; 5,51] | 13,27 [1,39; 16,60] |
| ABR dla samoistnych krwawień do stawów; mediana [IQR] | 0,00 [0,00; 0,64] | 0,00 [0,00; 2,66] | 0,00 [0,00; 3,84] | 11,15 [1,39; 15,11] |
| ABR dla krwawień pourazowych; mediana [IQR] | 0,00 [0,00; 1,28] | 0,66 [0,00; 1,94] | 0,65 [0,00; 2,51] | 2,36 [0,00; 9,05] |
| ABR - ogólnie dla pacjentów otrzymujących leczenie ≥6 miesięcy; mediana [IQR] | 0,67 [0,99; 2,59] N=98 | 2,03 [0,60; 4,39] N=27 | 1,97 [0,96; 7,03] N=17 | 18,36 [13,41; 26,29] N=8 |
| ABR – ogólnie dla pacjentów, u których stwierdzono występowanie co najmniej jednego stawu docelowego na początku badania; mediana [IQR] | 0,70 [0,00; 3,00] N=72 | 2,50 [0,60; 4,50] N=16 | 4,40 [1,30; 9,60] N=12 | 15,20 [5,20; 33,20] N=12 |

Grupa I – zindywidualizowane leczenie profilaktyczne; Grupa II – cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III – zmodyfikowane leczenie profilaktyczne. Grupa IV - leczenie doraźne.

Tabela 27. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) pod względem dawki leku koniecznej do opanowania krwawienia; populacja w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE

| Punkt końcowy | Grupa I | Grupa II | Grupa III | Grupa IV |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Liczba pacjentów, u których wystąpił epizod krwawienia | 66 | 21 | 13 | 11 |
| Liczba epizodów krwawienia | 301 | 143 | 122 | 262 |
| Średnia dawka leku na jedno wstrzyknięcie [j.m./kg] – mediana [IQR] | 46,88 [26,94; 51,49] | 33,19 [26,67; 50,85] | 34,19 [29,47; 38,96] | 26,88 [25,00; 31,25] |

W trakcie badania ASPIRE odnotowano łącznie 566 i 262 epizody krwawienia, u pacjentów pochodzących z badania A-LONG stosujących odpowiednio leczenie profilaktyczne i leczenie doraźne efmoroctocogiem alfa, z czego 90,8% krwawień zostało zatrzymanych po jednym wstrzyknięciu efmoroctocogu alfa. Natomiast po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku opanowano 96,9% krwawień. U 38,9%; 22,2% i 23,5% pacjentów stosujących odpowiednio zindywidualizowane leczenie profilaktyczne, cotygodniowe leczenie profilaktyczne i zmodyfikowane leczenie profilaktyczne nie obserwowano występowania żadnych krwawień w trakcie trwania badania ASPIRE.

Zestawienie efektywności klinicznej dla efmoroctocogu alfa i octocogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii A.

Ze względu na brak przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego efmoroctocogu alfa względem octocogu alfa, wnioskodawca przedstawił zestawienie danych z poszczególnych badań dotyczących stosowania powyższych opcji terapeutycznych.

Wnioski z przedstawionego zestawienia danych:

- podczas stosowania terapii efmoroctocogiem alfa mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 0, podczas gdy obserwowana mediana rocznego wskaźnika krwawień w trakcie leczenia octocogiem alfa była wyższa w analizowanych okresach obserwacji,
- podczas stosowania terapii efmoroctocogiem alfa mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów wynosiła 0, podczas gdy obserwowana mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów w trakcie leczenia octocogiem alfa była wyższa w analizowanych okresach obserwacji,
- w przypadku żadnego pierwszego wstrzyknięcia efmoroctocogu alfa nie stwierdzono braku odpowiedzi na leczenie, podczas gdy brak odpowiedzi na leczenie raportowano dla 0,3% pierwszych wstrzyknięć octocogu alfa,
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem odnotowano tylko u jednego pacjenta (2,9%) stosującego efmoroctocog alfa, podczas gdy w trakcie leczenia octocogiem alfa większa ilość pacjentów (16,4% pacjentów w badaniu i 14,5% pacjentów w badaniu) doświadczyła działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- u żadnego pacjenta leczonego efmoroctocogiem alfa nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast powyższe działania niepożądane raportowano u 29,1% pacjentów przyjmujących octocog alfa [Auerswald G 2012] (należy jednak zaznaczyć, że w badaniu Auerswald G 2012 okres leczenia i obserwacji był prawie 3-krotnie dłuższy niż w badaniu KIDS A-LONG),
- u żadnego z pacjentów stosujących leczenie efmoroctocogiem alfa zarówno w zasadniczej części badania, jak i podczas długoterminowego leczenia nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII, podczas gdy w czasie terapii octocogiem alfa u części pacjentów obserwowano rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (12,8% pacjentów w badaniu, 23,9% pacjentów w badaniu, 15,0% pacjentów w badaniu, 19,3% pacjentów w badaniu, 29,1% pacjentów w badaniu, 28,0% pacjentów w badaniu).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 2 badań: A-LONG i KIDS A-LONG, a także badania ASPIRE stanowiące przedłużoną fazę badań A-LONG i KIDS A-LONG .

Populacja dzieci do 12 roku życia

• Badanie KIDS A-LONG

W badaniu KIDS A-LONG wzięło udział 69 pacjentów, którzy zostali poddani ekspozycji na rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa). Mediana ekspozycji wynosiła 54 dni [zakres: 5; 72]. Głównym ocenianym punktem końcowym był rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem. W trakcie badania nie zaobserwowano przypadku rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem w żadnej z grup wiekowych. Szacowana częstość występowania inhibitora wynosiła: 0,00% [95%CI: 0,00; 5,06%] – ogólnie oraz 0,00% [95%CI: 0,00; 5,87%] – wśród 61 pacjentów przyjmujących rFVIII Fc (efmoroctocog alfa) przez co najmniej 50 dni ekspozycji (50 ED). U żadnego z pacjentów nie obserwowano pozytywnego wyniku testu wiązania przeciwciał anty-rFVIII Fc, które powstałyby w trakcie leczenia efmoroctocogiem alfa. Obecność przeciwciał anty-rFVIII Fc stwierdzono natomiast jeszcze przed rozpoczęciem badania u 7 pacjentów (4 pacjentów w grupie <6 lat i 3 pacjentów w grupie 6–12 lat), u wszystkich tych przypadkach pozytywny wynik testu wiązania przeciwciał anty-rFVIII Fc uzyskano przed podaniem pierwszej dawki efmoroctocogu alfa.

W badaniu nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu KIDS A-LONG.

| Punkt końcowy | Grupa <6 lat N=35 n (%) | Grupa 6–12 lat N=34 n (%) | Wszyscy pacjenci N=69 n (%) |
|---|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Jakiegokolwiek działanie niepożądane | 31 (88,6) | 28 (82,4) | 59 (85,5) |
| Jakiegokolwiek działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem | 1 (2,9) | 1 (2,9) | 2 (2,9) |
| Jakiegokolwiek ciężkie (ang. serious) działanie niepożądane | 4 (11,4) | 1 (2,9) | 5 (7,2) |
| Jakiegokolwiek ciężkie (ang. serious) działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zgon | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Co najmniej jedno działanie niepożądane raportowało u 85,5% uczestników (N=59/69), przy czym w grupie poniżej 6 lat 88,6% pacjentów zgłosiło działanie niepożądane (N=31/35), w grupie 6–12 lat 82,4% (N=28/34) chorych. Co najmniej jedno ciężkie (ang. serious) działanie niepożądane raportowało 5 uczestników badania (7,2%) – 4 osoby w grupie do 6 lat i 1 osoba w grupie 6–12 lat. W grupie do 6 lat i w grupie między 6 a 12 rokiem życia zgłoszono po 1 działaniu niepożądany związane z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano w żadnej z grup rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego, jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem czy zgonu.

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych z częstością $\geq 3\%$ należały: kaszel (N=13; 18,8%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (N=9; 13,0%). Nasilenie objawów u 46 uczestników określono jako łagodne (66,7%), a u 12 pacjentów jako umiarkowane (17,4%). Jeden pacjent raportował dwa ciężkie działania niepożądane (zakażenia paciorkowcem beta-hemolizujące i zakaźny dławiec), jednak działania te nie były związane z zastosowanym leczeniem. Nie obserwowano występowania inhibitorów czynnika VIII w trakcie leczenia efmoroctocogiem alfa u żadnego z pacjentów. Istotny statystycznie spadek mediany miana przeciwciał anty-lekowych do zera obserwowano po 4–5 miesiącach terapii efmoroctocogiem alfa. Ponadto u 18 pacjentów stwierdzono niskie miano przeciwciał nieneutralizujących przeciwko rekombinowanemu czynnikowi VIII, albo przed rozpoczęciem badania (12 pacjentów) lub w trakcie trwania badania (6 pacjentów).

Co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane odnotowano u 5 uczestników (7,2%), jednak żadne z nich nie zostało ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem. W trakcie trwania badania nie zgłoszono żadnych przypadków anafilaksji lub zdarzeń zakrzepowych naczyń czy zgonu.

• badania ASPIRE

Analiza długoterminowego profilu bezpieczeństwa efmoroctocogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG (pacjenci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii A) została przedstawiona w badaniu ASPIRE.

Co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u 27 (44,3%) z 61 biorących udział w badaniu. U 6 (9,8%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane, a całkowita liczba ciężkich działań niepożądanych wynosiła 7.

Do najczęstszych działań niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli 3 (4,9%), infekcje górnych dróg oddechowych 3 (4,9%), upadek 3 (4,9%), infekcje wirusowe 3 (4,9%), wymioty 3 (4,9%). W badaniu nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika VIII u żadnego z pacjentów.

Populacja mieszana - 12–65 lat

Badanie A-LONG

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji 165 pacjentów definiowanej jako pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rFVIII (octocog alfa, produkt leczniczy Advate podawanego przed rozpoczęciem właściwej fazy badania w celu przeprowadzenia oceny profilu farmakokinetycznego) lub rFVIIIIFc (efmoroctocog alfa). Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa efmoroctocogu alfa przedstawiono dla 164 pacjentów (ponieważ jeden pacjent wycofał się z udziału z badania przed rozpoczęciem leczenia efmoroctocogiem alfa), z czego u 146 pacjentów ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w okresie co najmniej 26 tygodni leczenia, a u 23 pacjentów w okresie co najmniej 39 tygodni leczenia.

W czasie trwania badania jedna osoba popełniła samobójstwo.

U 108 chorych (65,9%) z 169 pacjentów odnotowano wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego, przy czym łącznie pacjenci ci zgłosili 295 zdarzeń niepożądanych; 10 pacjentów (6,1%) zgłosiło przynajmniej jedno działanie niepożądane w ocenie badacza związane z zastosowanym leczeniem (rFVIIIIFc). Dodatkowo 14 uczestników (8,5%) zgłosiło przynajmniej 1 ciężkie (ang. serious) działanie niepożądane. Łącznie zgłoszono 19 ciężkich działań niepożądanych. Wszystkie ciężkie działania niepożądane nie zostały uznane jako związane z zastosowanym leczeniem. 4 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działania niepożądanego, w tym 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem (rFVIIIIFc) w ocenie badacza: jedna osoba zrezygnowała ze względu na wystąpienie wysypki, a druga z powodu bólu stawów. Nie zgłaszano również ciężkich reakcji alergicznych, reakcji anafilaktycznych lub incydentów zakrzepowych w czasie trwania badania.

U żadnego z uczestników nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem.

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroctocog alfa; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu A-LONG

| Punkt końcowy | Grupa I N=117 n (%) | Grupa II N=24 n (%) | Grupa III N=23 n (%) | Grupa IV N=9 n (%) | Wszyscy pacjenci N=164 n (%) |
|---|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Co najmniej jedno działanie niepożądane | 80 (68,4) | 18 (75,0) | 10 (43,5) | 4 (44,4) | 108 (65,9) |
| Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego | 1 (0,9) | 3 (12,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 4 (2,4) |
| Co najmniej jedno działanie niepożądane związane/ prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem | 5 (4,3) | 3 (12,5) | 2 (8,7) | 0 (0,0) | 10 (6,1) |
| Przynajmniej jedno ciężkie (ang. serious) działanie niepożądane występujące w trakcie leczenia ¹ | 10 (8,5) | 2 (8,3) | 0 (0,0) | 2 (22,2) | 14 (8,5) |

| | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | | | | |
| Zgon | 0 (0,0) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne. Grupa IV: osoby podane zabiegowi chirurgicznemu. TESA₁ (ang. treatment-emergent serious adverse events) - definiowane jako działania niepożądane, które wystąpiły po rozpoczęciu badania i podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Advate lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc lub warunkowo działania niepożądane występujące przed rozpoczęciem badania, ale po podaniu pierwszej dawki leku uległy nasileniu.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych występujących z częstością co najmniej 3% (co najmniej 5 pacjentów) zaliczono: zapalenie nosogardzieli, bóle stawów, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, grypę oraz gorączkę. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących z częstością co najmniej 2% w dniu wstrzyknięcia leku lub w jeden dzień po wstrzyknięciu leku zaliczono: zapalenie nosogardzieli, bóle stawów, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból pleców, próchnicę zębów, nadciśnienie, grypę, obrzęk stawów i gorączkę.

Większość działań niepożądanych raportowanych w badaniu była oceniana jako zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Spośród 164 badanych (wszystkie grupy razem) zgłoszono najwięcej działań niepożądanych o łagodnym nasileniu (N=69; 42,1%), następnie umiarkowanym (N=23; 14,0%) oraz o poważnym nasileniu (N=16; 9,8%). 21 działań niepożądanych oceniono jako działania o poważnym nasileniu, przy czym 11 z nich oceniono również jako ciężkie działania niepożądane (tachykardia, nadciśnienie, przedawkowanie, samobójstwo, złamanie kości udowej, ból stawów, ból pleców, omdlenia, zespół niespokojnych nóg, urazy twarzy i niewydolność oddechowa). 20 z 21 zgłaszanych poważnych działań niepożądanych nie było związanych z zastosowanym leczeniem rFVIII Fc.

• badania ASPIRE

Analiza długoterminowego profilu bezpieczeństwa efmoroctocogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie A-LONG (pacjenci w wieku 12– 65 lat z ciężką postacią hemofilii A) została przedstawiona w badaniu ASPIRE.

Co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u 111 (74,0%) z 150 biorących udział w badaniu. U 17 (11,3%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane, a całkowita liczba ciężkich działań niepożądanych wynosiła 22.

Do najczęstszych działań niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli 26 (16,0%), infekcje górnych dróg oddechowych 13 (8,7%), bóle stawów 11 (7,3%), zranienia 8 (5,3%). W badaniu nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika VIII u żadnego z pacjentów.

Zestawienie efektywności klinicznej dla efmoroctocogu alfa i octocogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii a

Wnioski z przedstawionego zestawienia danych:

- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem odnotowano tylko u jednego pacjenta (2,9%) stosującego efmoroctocog alfa, podczas gdy w trakcie leczenia octocogiem alfa większa ilość pacjentów (16,4% pacjentów w badaniu i 14,5% pacjentów w badaniu) doświadczyła działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- u żadnego pacjenta leczonego efmoroctocogiem alfa nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast powyższe działania niepożądane raportowano u 29,1% pacjentów przyjmujących octocog alfa [Auerswald G 2012] (należy jednak zaznaczyć, że w badaniu Auerswald G 2012 okres leczenia i obserwacji był prawie 3-krotnie dłuższy niż w badaniu KIDS A-LONG),

- u żadnego z pacjentów stosujących leczenie efmoroctocogiem alfa zarówno w zasadniczej części badania, jak i podczas długoterminowego leczenia nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII, podczas gdy w czasie terapii octocogiem alfa u części pacjentów obserwowano rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (12,8% pacjentów w badaniu, 23,9% pacjentów w badaniu, 15,0% pacjentów w badaniu, 19,3% pacjentów w badaniu, 29,1% pacjentów w badaniu, 28,0% pacjentów w badaniu).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Produkt Elocta opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego ze względu na niedostępność pełnej informacji dotyczącej bezpieczeństwa leku w momencie jego rejestracji.

Dla produktu Elocta utworzono plan zarządzania ryzykiem, aby zwiększyć bezpieczeństwo stosowania leku.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono badanie opracowane przez Powell i wsp. 2012 stanowiące fazę I/IIa badania A-LONG. W badaniu pacjentów przydzielono do dwóch grup. Grupa I nazywana grupą niskiej dawki oraz grupa II nazwana grupa dawki wysokiej. W grupie I zastosowano 28 dniowy okres doboru uczestników (ang. screening) oraz eliminacji leku (ang. wash out period). Następnie pacjentom podawano rFVIII w dawce 25 j.m./kg przez okres 3 dni, potem rFVIIIIFc przez 7 dni, po tym okresie następował okres obserwacji wynoszący 21 dni. W grupie drugiej również zastosowano analogiczny okres 28 dni, a następnie przez 4 dni pacjentom podawano rFVIII w dawce 65 j.m./kg, kolejne 10 dni rFVIIIIFc w dawce 65 j.m./kg, po tym okresie następował okres obserwacji wynoszący 18 dni.

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc;

| Punkt końcowy | N=16 | |
|---|--|---|
| | Okres leczenia rFVIII (produkt leczniczy Advate) | Okres leczenia rFVIIIIFc/okres obserwacji |
| Całkowita liczba zgłoszonych działań niepożądanych | 6 | 44 |
| Całkowita liczba osób, u których wystąpiła przynajmniej 1 działanie niepożądane | 5 | 11 |

Większość obserwowanych działań niepożądanych nie była związana z badanym lekiem. U żadnego z uczestników nie obserwowano przeciwciał anti-rFVIIIIFc lub powikłania inhibitorem.

Ponadto analiza profilu farmakokinetycznego wykazała, że rFVIIIIFc w porównaniu z rFVIII charakteryzował: 1,54–1,70-krotnie dłuższy okres półtrwania, 1,49–1,56-krotnie niższy klirens oraz 1,48–1,56-krotnie wyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa. rFVIII i rFVIIIIFc charakteryzowało porównywalne maksymalne stężenia w surowicy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przeprowadził poszerzoną analizę bezpieczeństwa na podstawie ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa publikowanych przez:

- Europejską Agencję do spraw Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA),
- Health Canada,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb,
- Thompson Micromedex

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane. Reakcje niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją częstości występowania oraz układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstość występowania podaną poniżej w tabeli obserwowano u łącznie 233 pacjentów z ciężką postacią hemofilii A w badaniach klinicznych fazy III i w badaniu uzupełniającym. Całkowita liczba dni ekspozycji wynosiła 34 746 z medianą 129 (zakres 1-326) dni ekspozycji na pacjenta.

Tabela 31. Działania niepożądane zgłaszane dla produktu Elocta w badaniach klinicznych.

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | Kategoria częstości |
|--|--|--|
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy Zawroty głowy Zaburzenia smaku | Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często |
| Zaburzenia serca | Bradykardia | Niezbyt często |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie Uderzenia gorąca Angiopatia ¹ | Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból dolnej części brzucha | Niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka | Niezbyt często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból stawów Ból mięśni Ból pleców Obrzęk stawów | Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Złe samopoczucie Ból w klatce piersiowej Uczucie zimna Uczucie gorąca | Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często |
| Badania diagnostyczne | Wynik dodatni na przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII ² | Niezbyt często |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Niedociśnienie zabiegowe | Niezbyt często |

¹ Pojęcie badacza: ból naczyniowy po wstrzyknięciu ELOCTA

² W 14. tygodniu jeden dorosły pacjent miał dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII, co pokrywało się z pojedynczym pomiarem neutralizujących przeciwciał o mianie 0,73 jednostek Bethesda/ml. Przeciwciała neutralizujących nie potwierdzono w powtórnym badaniu 18 dni później, a podczas kolejnych wizyt test był ujemny. W 14. tygodniu nastąpił wzrost klirensu (CL), który ustąpił w przebiegu dalszego leczenia rekombinowanym czynnikiem VIII Fc.

- Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano u pacjentów wytwarzanie inhibitora czynnika VIII.

- Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano swoistych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi.

Komunikaty EMA

Na swojej stronie internetowej EMA zawarła informację dotyczącą stosowania produktu leczniczego Elocta jak również podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla efmoroctocogu alfa. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Elocta związane są z możliwością wystąpienia reakcji alergicznych (występujących rzadko) takich jak: obrzęk twarzy, pokrzywka, wysypka, ucisk w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu, pieczenie i klucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, uderzenia gorąca, swędzenie całego ciała, ból głowy, niskie ciśnienie krwi, sennaść, nudności, niepokój i szybkie bicie serca. W niektórych przypadkach reakcje te mogą być bardzo nasilone. Ponadto zamieszczona została informacja o ryzyku rozwoju inhibitorów czynnika VIII, co powoduje przerwanie działania leku, a w konsekwencji utratę kontroli krwawienia.

Natomiast Autorzy planu zarządzania ryzykiem dla efmoroctocogu alfa wskazują, że ze względu na możliwość pojawienia się inhibitorów czynnika VIII podczas leczenia efmoroctocogiem alfa, pacjenci powinni być ściśle monitorowani w zakresie wystąpienia inhibitorów. W przypadku pacjentów, u których stwierdzona zostanie

obecność inhibitorów czynnika VIII należy rozważyć inne leczenie. Równocześnie Autorzy zwracają uwagę na potencjalne ryzyko wystąpienia podczas leczenia efmoroctocogiem alfa reakcji alergicznych oraz powikłań związanych z tworzeniem się zakrzepów.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003964/human_med_001928.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003964/WC500194313.pdf data dostępu: 06.12.2016 r.

Komunikat ze strony FDA

Na stronie internetowej FDA odnaleziono informację, że do najczęściej występujących (>0,5%) działań niepożądanymi podczas stosowania rFVIIIc należały: bóle stawów, złe samopoczucie, bóle mięśni, bóle głowy i wysypka. FDA również ostrzega, że po zastosowaniu rFVIIIc możliwe są reakcje nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny. Wczesne objawy reakcji nadwrażliwości mogą rozwinąć się w anafilaksję i powodować obrzęk naczynioruchowy, duszność, świszczący oddech, pokrzywkę czy świąd. Należy wtedy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Ponadto po wprowadzeniu produktu leczniczego Elocta do obrotu odnotowano przypadki występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego.

FDA również informuje, że niezbędne jest monitorowanie stężenia inhibitora czynnika VIII.

Źródło: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM400192.pdf> data dostępu: 07.12.2016 r.

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Elocta, w dniu 14.12.2016 r. dokonano przeszukania stron internetowych URPL, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex. Nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu preparatu leczniczego Elocta.

4.3. Komentarz Agencji

W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie oceniano przeżycia całkowitego pacjentów. Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych analizowano jakość życia pacjentów pod względem oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzanej przez pacjenta / lekarza.

Brak badań bezpośrednio porównujących efmoroctocog alfa z aktywnym komparatorem, tj. rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (w tym wybranym przez wnioskodawcę komparatorem octocog alfa) oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Brak badań bezpośrednio porównujących profil farmakokinetyczny efmoroctocogu alfa z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (w tym z octocogiem alfa).

Dane na podstawie których wnioskodawca przeprowadził analizę porównawczą profili farmakokinetycznych efmoroctocogu alfa i octocogu alfa nie zostały opublikowane.

Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

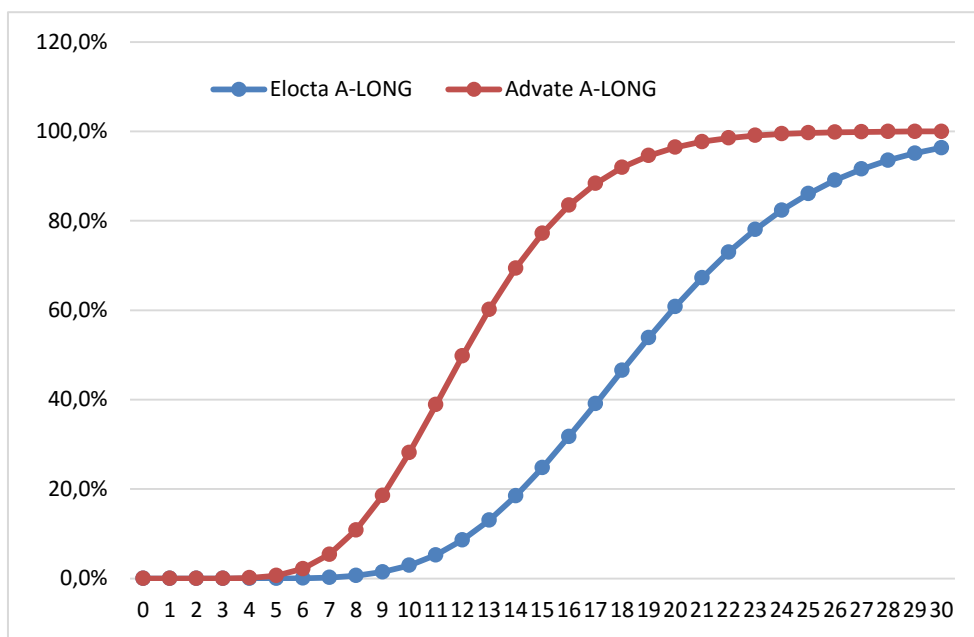
Farmakokinetyka

Ze względu na powyższe ograniczenia, m.in. brak badań bezpośrednio porównujących profil farmakokinetyczny efmoroctocogu alfa z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (w tym z octocogiem alfa, lek Advate), dokonano analizy średnich czasów półtrwania (średnia geometryczna $t_{1/2}$) wraz z odchyleniem standardowym (SD). W oparciu o analizę średnich czasów półtrwania i SD, poniżej przedstawiono wykresy przedstawiające skumulowany odsetek pacjentów w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) oraz wykres rozkładu gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) dla leków Elocta i Advate. Wykorzystano dane z badania A-long i Kids A-long oraz założenie, że parametr ten ma rozkład gamma.

W badaniu Kids A-LONG (populacja <6 lat, 6-12 lat), ze względu na brak wartości $t_{1/2}$ dla rFVIII [wnioskodawca przedstawił jedynie wyniki $t_{1/2}$ dla rFVIIIc w populacji 6< (n=23) i w populacji 6-12 (n=31) oraz względny stosunek średnich geometrycznych $t_{1/2}$ rFVIIIc i rFVIII w populacji 6< (n=6) i w populacji 6-12 (n=9)], nie jest możliwa ocena skumulowanego odsetka pacjentów w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) oraz wykresu rozkładu gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) dla leków Elocta i rFVIII (w tym Advate).

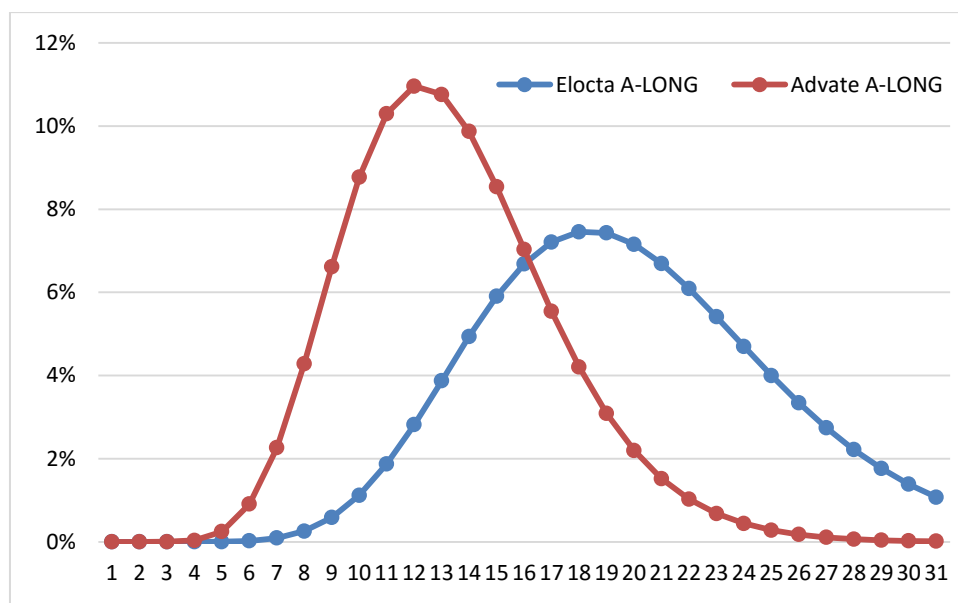
Natomiast w oparciu o nieopublikowane dane z badania A-long (patrz tabela poniżej) jest możliwa ocena skumulowanego odsetka pacjentów w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) oraz wykresu rozkładu gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) dla leków Elocta i rFVIII (w tym Advate).

| Srednia w grupie eksperyment alnej (Mean 1) | SD w grupie eksperyment alnej (SD 1) | L. pacjentów w grupie eksperyment alnej (N2) | Średnia w grupie kontrolnej (Mean 1) | SD w grupie kontrolnej (SD 1) | L. pacjentów w grupie kontrolnej (N2) | MD (95%CI) | p |
|---|--------------------------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-----------|
| 19 | 5,534479783 | 28 | 12,4 | 3,77964473 | 28 | 6,6 (4,12; 9,08) | <0,001 IS |



Wykres 1. Wykres skumulowanego prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania

Przyjmując, że dane dla parametru $t_{1/2}$ leku Elocta i Advate mają rozkład gamma, wartości średnie odpowiednio 19 i 12,4 oraz odchylenie standardowe odpowiednio 5,53 i 3,78, można oszacować, że w przypadku leku Elocta czas półtrwania krótszy niż 8 h będzie dotyczył około **0,6%** pacjentów (12-65 r.ż.) natomiast w przypadku leku Advate około **10,8%** pacjentów (12-65 r.ż.). Z kolei czas półtrwania krótszy niż 19 h będzie dotyczył około **53,9%** pacjentów (12-65 r.ż.) natomiast w przypadku leku Advate około **94,6%** pacjentów (12-65 r.ż.).



Wykres 2. Wykres gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania

Czas półtrwania leku ($t_{1/2}$) jest parametrem mającym duże znaczenie w przypadku profilaktyki pierwotnej hemofilii A. Dane z wykresu gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania (na podstawie badania A-Long) sugerują, że pomimo szerszego rozkładu $t_{1/2}$ dla leku Elocta względem leku Advate, pacjenci leczeni preparatem Elocta cechują się mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia krótszych $t_{1/2}$. Należy zauważyć, że w celu dokładnego zbadania rzeczywistego rozkładu tego parametru należałoby analizować dane poszczególnych pacjentów. Precyzyjne wnioskowanie jest również ograniczone niską liczebnością próby badanej oraz oparcie ww. analizy na podst. nieopublikowanych danych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Elocta® (efmorococog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia.”

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc - Elocta (efmorococog alfa) jest rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (octocog alfa - Advate).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy). Perspektywy te są tożsame z powodu braku udziału finansowego świadczeniobiorcy w leczeniu.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Model

Modelowanie przeprowadzono wyłącznie w zakresie: oceny zużycia czynników VIII w badanym horyzoncie; dopasowania kosztów jednostkowych czynników i oceny sumarycznych kosztów stosowania porównywanych interwencji; kalkulacji liczby lat życia skorygowanego o jakość z uwzględnieniem wpływu krwawień na jakość życia (analiza podstawa) oraz wzrostu jakości życia wynikającego z mniejszej częstotliwości podawania Elocta (analiza wrażliwości).

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów konsekwencji bez analizowania poszczególnych stanów zdrowia i prawdopodobieństw przejść między nimi. Koszty i konsekwencje zdrowotne zostały policzone nie w oparciu o model Markowa a poprzez równania opisujące poszczególne składowe koszty lub QALY odpowiednio w populacji stosującej efmorococogu alfa i octocog alfa.

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną do modelu wnioskodawcy zaimplementowano bezpośrednio z Clinical Study Report dla badań Kids A-Long i A-Long. Badania Kids A-LONG i A-LONG dotyczyły populacji z ciężką postacią hemofilii A, odpowiednio w grupach wiekowych <6 lat, 6-12 lat i 12-65 lat. Wykorzystano następujące punkty końcowe analizowane w ww. badaniach:

- wysokości zużycia porównywanych czynników w profilaktyce krwawień;
- roczny wskaźnik występowania krwawień (ABR);

- Ilość czynnika krzepnięcia zużywana w trakcie leczenia epizodu krwawienia.

Wysokość zużycia czynników w profilaktyce krwawień, ilość czynnika zużywana w trakcie epizodu krwawienia oraz roczny wskaźnik krwawień określono, porównując wartości dla ww. parametrów po zastosowaniu czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania stosowanych w okresie przed włączeniem do głównej fazy badania (faza prestudy) z wnioskowaną technologią w trakcie badania.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca pominął działania niepożądane porównywanych interwencji ze względu na brak odpowiednich danych.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednio:

- koszty stosowania produktów leczniczych Elocta i Advate w profilaktyce krwawień i w leczeniu krwawień.

W analizie pominięto koszty kwalifikacji do programu, koszty świadczeń diagnostycznych oraz koszty związane z podaniem czynników krzepnięcia. Cenę wnioskowanej technologii rozważano z utworzeniem i bez utworzenia oddzielnej grupy limitowej.

W ramach założeń do analizy wnioskodawca rozpatrywał cztery warianty refundacji i sposobu dystrybucji preparatu Elocta. Wariant A oznacza finansowanie preparatu Elocta w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinate, natomiast wariant B w ramach nowej odrębnej grupy limitowej. W ramach tych wariantów równolegle oszacowano koszty wnioskowanej interwencji w obrocie hurtowym z uwzględnieniem marży hurtowej (A1, B1), a także w ramach sprzedaży bezpośredniej, bez marży hurtowej (A2, B2). Dodatkowo wnioskodawca analizował dwa warianty ceny jednostkowej Advate: C1 – oficjalny limit finansowania za IU (cena z marżą hurtową) oraz C2 – realna cena z przetargów (cena zawiera tylko VAT). Niniejsza AWA uwzględnia wyniki wyłącznie dla scenariusza C2, ponieważ uwzględnia faktyczny koszt komparatora ustalony w oparciu o dane z przetargów organizowanych przez MZ.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność stanów zdrowia określono w oparciu o badania Neufeld 2012 i Brennan 2013.

Na podstawie badania Neufeld 2012 dotyczącego chorych w trakcie profilaktyki krwawień, w ramach analizy podstawowej, w modelu przyjęto redukcję wagi użyteczności w okresie krwawień na poziomie 0,20 (w badaniu dla poszczególnych grup pacjentów i wariantów oceny zaobserwowano redukcję od 0,16 do 0,24) w stosunku do średniej wagi użyteczności w okresie bez krwawień (0,91).

Natomiast na podstawie publikacji Brennan 2013, oceniającej wpływ częstotliwości dawkowania technologii lekowych na jakość życia w różnych populacjach, uwzględniono w ramach analizy wrażliwości wzrost wagi użyteczności, wynikający z mniejszej częstotliwości podawania leku Elocta w porównaniu do czynników rekombinowanych o standardowym okresie półtrwania. Przyjmując średni wzrost wagi użyteczności na 1 dzień przedłużenia okresu między dawkami na (0,0037), obliczono absolutny wzrost wagi użyteczności po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce czynników VIII o standardowym okresie półtrwania na poziomie (0,0029 i 0,0051) wśród odpowiednio chorych poniżej 12 roku życia oraz w wieku 12 lat i starszych.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej nie uwzględniono dyskontowania, ze względu na horyzont czasowy analizy nieprzekraczający 1 roku.

W ramach analizy wrażliwości (w przypadku horyzontu czasowego przekraczającego 1 rok) przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Zakres zmienności parametrów niepewnych, w analizie jednokierunkowej, ustalono na poziomie zakresu: minimum – maksimum lub IQR w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

W ramach analizy wrażliwości testowano wrażliwość wyników w scenariuszu podstawowym na zmianę następujących założeń: horyzontu czasowego analizy ekonomicznej, wartości stóp dyskontowych, wpływu zmiany schematu podawania na jakość życia, grup wiekowych pacjentów, średnich wag użyteczności bez krwawień, estymatorów średniej masy ciała, źródeł różnic w zużyciu czynników i ABR (naiwne porównanie pośrednie lub tygodniowe zużycie Elocta), zmianę tygodniowego zużycia Elocta względem standardowych czynników, ABR w trakcie stosowania Elocta w profilaktyce, zmianę ABR w trakcie stosowania Elocta względem standardowych czynników, ilości wstrzyknięć leku przy terapii krwawienia, okresu redukcji jakości życia w trakcie krwawienia, pominięcia zużycia czynników w trakcie krwawień, estymatorów średniej dawki na wstrzyknięcie.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zbadano wpływ zmienności wszystkich parametrów modelowania na wyniki analizy ekonomicznej.

Tabela 32. Zestawienie danych wejściowych do modelu

| Parametr | Wartość | | | Źródło |
|---|---------------|----------|---------|--|
| | < 6 lat | 6-12 lat | >12 lat | |
| Charakterystyka początkowa pacjentów | | | | |
| Odsetek pacjentów w grupie wiekowej | 33,1% | 40,2% | 26,7% | Opinia eksperta |
| Masa ciała [kg] | | | | Clinical Study Report z badań Kids A- LONG, A- LONG |
| Zużycie czynników krzepnięcia w profilaktyce krwawień i podczas krwawienia | | | | |
| Srednie tygodniowe zużycie Elocta w profilaktyce [IU/kg] | | | | Clinical Study Report z badań Kids A- LONG, A- LONG |
| Zmiana tygodniowego zużycia Elocta w profilaktyce w porównaniu ze standardowymi czynnikami (na podstawie różnicy w medianach) | - 7,20 | -14,84 | 4,40 | Założenia wnioskodawcy na podstawie danych z Kids A-LONG (Young 2015) , A-Long (Shapiro 2014) |
| Dawka efmoroctocogu i alfa octocogu alfa na jedno podanie w IU na kg masy ciała w terapii krwawień | | | | Założenia wnioskodawcy na podstawie danych Clinical Study Report z badań Kids A-Long, A-Long |
| Srednia liczba godzin między kolejnymi podaniami Elocta | | | | Clinical Study Report z badań Kids A- LONG, A- LONG |
| Roczne wskaźniki wystąpienia krwawień ABR dla Elocta | | | | Clinical Study Report z badań Kids A- LONG, A- LONG |
| Zmiana ABR w trakcie stosowania Elocta w porównaniu ze standardowymi czynnikami | | | | Clinical Study Report z badań Kids A- LONG, A- LONG |
| Liczba wstrzyknięć Elocta w trakcie leczenia epizodu krwawienia | | | | Clinical Study Report z badań Kids A- LONG, A- LONG |
| Użyteczność stanów zdrowia | | | | |
| Dzień bez krwawienia | 0,91 | | | Neufeld 2012 |
| Redukcja użyteczności w dniu krwawienia | 0,20 | | | Neufeld 2012 |
| Wzrost użyteczności dla Elocta w związku z redukcją częstotliwości podawania (analiza wrażliwości) | 0,0029 | | 0,0051 | Obliczony na podstawie liczby iniekcji i średniego czasu między iniekcjami z badań Kids A- LONG, A- LONG oraz Brennan 2013 |
| Założenia dotyczące kosztów | | | | |
| Cena zbytu netto i Urzędowa cena netto za 1 IU Elocta | | | | wnioskodawca |
| Limit finansowania za 1 IU Elocta (z marżą hurtową) | 2,78 PLN (A1) | | | wnioskodawca |
| | | | | |
| Limit finansowania za 1 IU Elocta (bez marży hurtowej) | 2,65 PLN (A2) | | | wnioskodawca |
| | | | | |
| Limit finansowania za 1 IU Advate (z marżą hurtową) | 2,78 PLN (C1) | | | Obwieszczenie MZ z dn. 25.04.2016 w sprawie wykazu refundowanych leków (...) |
| Cena Advate z przetargów (z VAT) | 1,97 PLN (C2) | | | Zakład Zamówień Publicznych przy MZ, komunikat DGL z dn. 23.02.2016 oraz z dn. 21.07.2015, założenia |

wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Do podstawowych ograniczeń niniejszej analizy należy poziom wiarygodności dowodów naukowych potwierdzających dodatkowe efekty wnioskowanej technologii. Zostały one wykazane zarówno w ramach oceny wyników wśród pacjentów włączonych do badań Kids A-LONG i A-LONG (porównanie efektów profilaktyki krwawień w okresach przed włączeniem do badań i w ich trakcie) jak i w ramach porównania pośredniego wyników opublikowanych badań klinicznych. Niemniej jednak nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych wykazujących superiority wnioskowanej technologii nad innymi czynnikami VIII krzepnięcia.”

Autorzy analizy wskazują również, iż „wszystkie przyjęte założenia, mogą zostać zakwalifikowane jako ograniczenia przeprowadzonego modelowania”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

Wnioskodawca rozpatrywał cztery warianty refundacji i sposobu dystrybucji preparatu Elocta:

- Wariant A1 - refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 (cena z marżą hurtową);
- Wariant A2 - refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 (cena bez marży hurtowej);
- Wariant B1 - refundacja w ramach nowej odrębnej grupy limitowej (cena z marżą hurtową);
- Wariant B2 - refundacja w ramach nowej odrębnej grupy limitowej (cena bez marży hurtowej).

Dodatkowo wnioskodawca analizował dwa warianty ceny jednostkowej preparatu Advate:

- Wariant C1 – oficjalny limit finansowania z Obwieszczenia MZ za IU (cena z marżą hurtową);
- Wariant C2 – realna cena z przetargów prowadzonych przez MZ.

Niniejsza AWA uwzględnia wyniki wyłącznie dla wariantu C2.

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej w rocznym horyzoncie czasowym

| Parametr | Elocta | | | | Advate |
|--|---|--|---|--|-------------------------------------|
| | A. Wspólna gr. limitowa | | B. Osobna gr. limitowa | | |
| | A1 - Limit finansowania (z marżą hurtową) | A2 - Limit finansowania (bez marży hurtowej) | B1 - Limit finansowania (z marżą hurtową) | B2 - Limit finansowania (bez marży hurtowej) | C2 - Cena z przetargów (tyko z VAT) |
| Koszt jednostkowy czynników [PLN] | 2,78 | 2,65 | | | 1,97 |
| Koszt leczenia [PLN] | | | | | |
| Różnica w kosztach Elocta/Advate [PLN] | 114 254,41 | 89 960,32 | 522 395,17 | 478 665,80 | - |
| Efekt [QALY] | | | | | |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | | | | |
| Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności CER [PLN/QALY] | 561 972 | 535 211 | 1 011 549 | 963 380 | 437 650 |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Elocta w miejsce preparatu Advate jest droższe. Porównanie kosztów i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności wykazało, że przy uwzględnieniu realnej ceny preparatu Advate (scenariusz C2) stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z wyższymi kosztami leczenia i wyższym CER w każdym z analizowanych wariantów ceny preparatu Elocta.

Należy podkreślić, że warianty zakładające wspólną grupę limitową (A1, A2) nie uwzględniają pełnego kosztu zastosowania wnioskowanej technologii. Różnicę między limitem finansowania w wspólnej grupie limitowej a kosztem preparatu Elocta najprawdopodobniej będzie musiał pokryć świadczeniodawca (szpital realizujący program lekowy) albo wnioskodawca w ramach umowy podziału ryzyka. Żadna z powyższych kwestii nie została uwzględniona, w związku z tym tylko wariant (B1, B2) pokazują pełny koszt zastosowania preparatu Elocta.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości produktu leczniczego Elocta (efmoroctocog alfa) nad produktem leczniczym Advate w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Analogicznie do wyników analizy podstawowej, w analizie progowej przedstawiono wyniki wyłącznie w porównaniu do wariantu C2.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych. W Tabeli 31 przedstawiono ceny zbytu netto produktu leczniczego Elocta (efmoroctocog alfa) za 1 IU przy której koszt:

- różnica pomiędzy kosztem stosowania preparatu Elocta, a kosztem stosowania preparatu Advate jest równa zero;
- CUR dla preparatu Elocta jest równy współczynnikowi CUR dla preparatu Advate.

Tabela 34. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjenta. Koszt produktu Elocta za 1 IU.

| Parametr | Warianty | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|
| | A1 vs C2 | A2 vs C2 | B1 vs C2 | B2 vs C2 |
| Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Elocta za 1IU przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania preparatu Elocta a kosztem stosowania preparatu Advate jest równa zero (zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych) | | | | |
| Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Elocta za 1IU przy której CUR dla Elocta jest równy współczynnikowi CUR dla Advate (zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych) | | | | |

Cena zbytu netto dla preparatu Elocta (efmoroctocog alfa) za IU przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi [redacted] PLN.

W związku z ograniczeniami opisanymi w Rozdziale „5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” przeprowadzono obliczenia własne ceny zbytu netto produktu leczniczego Elocta, zakładając zrównanie wartości dla następujących parametrów modelu wnioskodawcy: zużycie zasobów, liczba krwawień. W Tabeli 35 przedstawiono ceny zbytu netto produktu leczniczego Elocta za 1IU, przy założeniu zrównania kosztów stosowania produktu Elocta z kosztami stosowania produktu Advate.

Tabela 35. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjenta. Koszt produktu Elocta za 1 IU – obliczenia własne.

| Parametr | Warianty | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|
| | A1 vs C2 | A2 vs C2 | B1 vs C2 | B2 vs C2 |
| Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Elocta za 1IU przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania preparatu Elocta a kosztem stosowania preparatu Advate jest równa zero (zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie | | | | |

| | | | | |
|----------------------|--|--|--|--|
| wymagań minimalnych) | | | | |
|----------------------|--|--|--|--|

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedno- i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej badano wpływ 32 parametrów na wynik analizy podstawowej. W analizie probabilistycznej autorzy zbadali wpływ zmiany wszystkich parametrów modelowania na wynik analizy podstawowej.

Przy ocenie wyników analizy wrażliwości rozpatrywano wyłącznie cenę komparatora z przetargów (Wariant C2 1,97PLN/IU), jako wariant uwzględniający realny koszt komparatora.

Porównując cenę preparatu Elocta (A2, cena bez uwzględnienia marży hurtowej) do C2, wnioskowana technologia wykazuje mniejszy koszt rocznego stosowania wyłącznie w trzech scenariuszach (wyniki przedstawiono w tabl. 18a.):

- SA15 - źródło w zużyciu czynników i ABR naiwne porównanie pośrednie vs. Advate (lorio A 2015);
- SA20 - dolna granica zakresu niepewności dla parametrów określających różnicę tygodniowego zużycia Elocta względem standardowych czynników w profilaktyce;
- SA24 – minimalna zmiana ABR w trakcie stosowania Elocta względem standardowych czynników.

Tabela 36 Wyniki analizy wrażliwości - różnica w rocznych kosztach stosowania A2 vs. C2

| Scenariusz analizy wrażliwości | A2 [PLN] | C2 [PLN] | Różnica w kosztach [PLN] |
|--------------------------------|----------|----------|--------------------------|
| SA15 | | | -4 700,26 |
| SA20 | | | -13 837,49 |
| SA24 | | | -108 807,56 |

Koszt stosowania wnioskowanej technologii przy wariacie cenowym A1 (z uwzględnieniem marży hurtowej 2,78 PLN/IU) wykazuje mniejszy koszt rocznego stosowania, względem C2, wyłącznie w scenariuszu SA24 o wartość 84 513,47 PLN.

Należy zauważyć, iż w każdym scenariuszu, biorąc pod uwagę utworzenie osobnej grupy limitowej wariant B1 i B2 (odpowiednio), Elocta wykazywała większy koszt rocznej terapii w porównaniu do komparatora.

Analiza probabilistyczna potwierdziła wyniki uzyskane w analizie deterministycznej. Wykazano, że prawdopodobieństwo stosowania wnioskowanej technologii wiąże się z: niższym zużyciem czynnika VIII z prawdopodobieństwem wynoszącym 87,4%. Natomiast prawdopodobieństwo, iż wnioskowana technologia wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do C2 zawiera się w przedziale od 99,98% do 100%.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | populację stanowią pacjenci z ciężką hemofilią A, w wieku poniżej 18 roku życia spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | wnioskowaną technologię porównano z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia (Advate) dostępnych w ramach istniejącego programu lekowego dla pacjentów z ciężką hemofilią A, patrz Rozdział „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów. Wybór techniki analitycznej uzasadniony został przez Wnioskodawcę wykazaniem dodatkowego efektu w |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|--|
| | | ramach przeglądu systematycznego. Wnioskodawca odstąpił od przedstawienia ICUR-ów z uwagi na brak randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych porównujących produkt Elocta z innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | ? | <p>Żadna z wartości dla parametrów, opisujących skuteczność czynników krzepnięcia VIII, zaimplementowana do modelu nie została zaprezentowana w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy.</p> <p>Wszystkie wartości uwzględnione w modelu pochodzą z nieopublikowanych źródeł dostarczonych przez wnioskodawcę (Clinical Study Report).</p> <p>Wyjątek stanowi różnica w średnim zużyciu czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania a czynnikiem o przedłużonym okresie półtrwania, wartości te oszacowano na podstawie publikacji (Young 2015, Shapiro 2014), jednak średnie zużycie efmoroctocogu alfa pochodzi z Clinical Study Report.</p> <p>Wysokość zużycia czynników w profilaktyce krwawień, ilość czynnika używana w trakcie epizodu krwawienia oraz roczny wskaźnik krwawień określono, porównując wartości dla ww. parametrów po zastosowaniu czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania stosowanych w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do głównej fazy badania (faza prestudy) z wnioskowaną technologią stosowaną w trakcie badania.</p> <p>Opis metodologii badania Kids A-LONG i A-LONG wraz z fazą prestudy przedstawiono w Rozdziale 4.1.3. „Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”.</p> |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | <p>W analizie ekonomicznej przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.</p> <p>Wnioskodawca odstąpił od przyjęcia w scenariuszu podstawowym horyzontu zgodnego z maksymalnym czasem leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego (tj. 18 letnim) argumentując to: „wyniki analizy dla kilkuletniego horyzontu czasowego będą w praktyce wielokrotnością wyników dla horyzontu jednorocznego”.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w zakresie od 6 miesięcy do 18 lat.</p> |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | NIE | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | - |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego finansowania ze środków publicznych produktu Elocta (efmoroctocog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-konsekwencji. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badań Kids A-LONG i A-LONG wykazującymi przewagę

efmorococogu alfa nad octocogiem alfa w zakresie występowania krwawień i mniejszego zużycia czynnika krzepnięcia. Wnioskodawca odstąpił od przedstawienia ICUR-ów z uwagi na brak randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych porównujących produkt Elocta z innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia.

Uzasadnienie do wyboru komparatora analizy zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego jest przyjęcie korelacji między dłuższym okresem półtrwania efmorococogu alfa, a zmniejszeniem liczby krwawień oraz zmniejszeniem zużycia leku stosowanego w ramach profilaktyki w porównaniu z innymi czynnikami krzepnięcia VIII. Wnioskodawca nie przedstawił w ramach przeglądu systematycznego badań RCT, porównujących zużycie efmorococogu alfa z innymi czynnikami krzepnięcia VIII, mogących potwierdzić przyjęcie powyższego założenia. Ponadto wnioskodawca nie przedstawił wyników porównujących efmorococog alfa z okresu badania klinicznego z innymi czynnikami krzepnięcia VIII z okresu prestudy, pomimo, że na tych wynikach oparto model ekonomiczny.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów konsekwencji bez analizowania poszczególnych stanów zdrowia i prawdopodobieństw przejść między nimi. Koszty i konsekwencje zdrowotne nie zostały policzone w oparciu o model Markowa, a poprzez równania opisujące poszczególne składowe koszty lub QALY odpowiednio w populacji stosującej efmorococog alfa i octocog alfa.

Różnica w efektach zdrowotnych (QALY) uzyskana w modelu ekonomicznym wnioskodawcy między efmorococogiem alfa a octocogiem alfa wynika bezpośrednio z przyjęcia mniejszego odsetka występowania krwawień po stosowaniu efmorococogu alfa w ramach profilaktyki. Wnioskodawca założył redukcję wagi użyteczności o 0,2 związaną z wystąpieniem krwawienia, co w konsekwencji przekłada się na różnicę w QALY między analizowanymi interwencjami. Natomiast różnica w kosztach wynika z większego kosztu za jednostkę IU/kg mc efmorococogu alfa w porównaniu do octocogu alfa, pomimo przyjęcia założenia o mniejszym zużyciu efmorococogu alfa.

Wnioskodawca nie przedstawił badań potwierdzających uzyskaną w modelu lepszą jakość życia pacjentów stosujących efmorococog alfa w porównaniu do innych czynników krzepnięcia VIII.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ze względu na brak badań RCT potwierdzających przyjętą przez wnioskodawcę tezę o przewadze efmorococogu alfa nad innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w zakresie występowania krwawień i zużycia czynnika krzepnięcia, wszelkie założenia o dodatkowych korzyściach wynikających z dłuższego okresu półtrwania efmorococogu alfa stanowią istotne ograniczenie.

Dowody przedstawione przez wnioskodawcę są niejednoznaczne oraz pochodzą z badań jednoramiennych nieodpowiadających wnioskowanej populacji (tj. pacjentów nowo zdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi).

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy jest brak możliwości weryfikacji zaimplementowanych do modelu danych w oparciu o pełnotekstowe publikacje, większość parametrów ustalono na podstawie niepublikowanych danych dostarczonych przez wnioskodawcę (Clinical Study Report).

Efekty kliniczne

Wysokość zużycia czynników w profilaktyce krwawień, ilość czynnika zużywana w trakcie epizodu krwawienia oraz roczny wskaźnik krwawień ustalano, porównując wartości ww. parametrów po zastosowaniu czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania stosowanych w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do głównej fazy badania albo stosowanych w fazie prestudy (ocena profilu farmakokinetycznego) z wnioskowaną technologią stosowaną w trakcie badania. Należy podkreślić, że sama ocena profilu farmakokinetycznych czynników krzepnięcia VIII miała miejsce przed główną fazą badania dotyczącą oceny profilaktyki krwawień z zastosowaniem efmorococogu alfa i trwała 3-4 dni oraz 28 dni odpowiednio w badaniu A-Long i Kids A-Long, dodatkowo dane dotyczące ilości krwawień w grupie pacjentów stosujących czynniki krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania zbierane były na 12 miesięcy przed rozpoczęciem głównej części badania (Shapiro 2014 oraz Clinical Study Report).

W żadnej z publikacji nie został dokładnie opisany proces zbierania danych na temat krwawień (ABR) w grupie pacjentów stosujących czynniki krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania z okresu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, jedynie w publikacji Shapiro 2014 wspomniano że, dane były zbierane w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, jednakże brak opisu metodologii tego procesu.

Opis metodyki oraz ograniczeń przeprowadzonej oceny profilu farmakokinetycznego efmoroctocogu alfa oraz innych rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII w ramach dwóch badań Kids A-Long i A-Long zamieszczono w rozdziale 4.1.3 „Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”.

Wyniki dotyczące zużycia efmoroctocogu alfa i innych czynników krzepnięcia VIII w populacji do 6 roku życia oraz między 6 a 12 rokiem życia z badania Kids A-LONG zostały przedstawione w publikacji Young 2015. Natomiast w przypadku pacjentów powyżej 12 roku życia dane pochodziły z badania A-LONG i przedstawiono je w publikacji Shapiro 2014 i Powell 2012. W przypadku publikacji Young 2015 jak i Shapiro 2014 dane prezentowane są łącznie dla wszystkich zastosowanych czynników krzepnięcia VIII, bez wyszczególnienia danych dla preparatu Advate (octocog alfa), który został wskazany przez wnioskodawcę jako komparator. Dodatkowo brak informacji w ww. publikacjach na temat istotności statystycznej różnic w zużyciu czynników oraz brak wystarczających danych do ustalenia istotności tej różnicy. Dane dotyczące różnicy w zużyciu czynników krzepnięcia zaimplementowane do modelu pochodzą z nieopublikowanych danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Ograniczeniem w wykorzystaniu danych dotyczących zużycia czynników krzepnięcia jest niekonsekwentne korzystanie przez wnioskodawcę jednocześnie z wartości średnich i median, zużycie efmoroctocogu alfa zostało oszacowane na podstawie średnich wartości, natomiast zmiana tygodniowego zużycia efmoroctocogu alfa w stosunku do czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania została przyjęta na podstawie różnic w medianach.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował alternatywne zużycia czynników krzepnięcia i częstości występowania krwawień we wszystkich trzech analizowanych grupach wiekowych. W tym celu wykorzystał wyniki porównania naiwnego opublikowanego w ramach abstraktu konferencyjnego Iorio A 2015. Porównanie naiwne polegało na zestawieniu danych dla efmoroctocogu alfa z badania A-LONG oraz dla pozostałych czynników krzepnięcia VIII (octocog alfa - Advate, moroctocog alfa - Xyntha, Refacto) odpowiednio zaczerpniętych z badań Tarantino 2004, Valentino 2012, Recht 2009 i Pollmann 2007.

Istnieją rozbieżności pomiędzy danymi prezentowanymi w publikacji Young 2015 i Shapiro 2014. O ile dane z publikacji Young 2015 są spójne z przyjętym przez wnioskodawcę założeniem o korelacji dłuższego okresu półtrwania i mniejszego zużycia leku, o tyle wyniki z publikacji Shapiro 2014 przeczą tej tezie. W publikacji Shapiro 2014 wykazano większe zużycie efmoroctocogu alfa (o 4,4 IU na kg mc na tydzień) w porównaniu do innych czynników krzepnięcia VIII.

Różnice w występowaniu krwawień pomiędzy efmoroctocogiem alfa i innymi czynnikami krzepnięcia VIII, zaimplementowane do modelu ekonomicznego nie zostały opublikowane. Dane pochodzą od wnioskodawcy (Clinical Study Report, CSR). W publikacji Young 2015 i Mahlangu J 2014 przedstawiono dane dotyczące występowania epizodów krwawień jedynie po zastosowaniu efmoroctocogu alfa. Bazując na danych przedstawionych w CSR, analitycy przeliczyli średnie różnice dla występowania krwawień. Uzyskane wartości dla populacji do 6 roku życia () oraz między 6 a 12 rokiem życia () są nieistotne statystycznie. Jedynie istotna statystycznie różnica występuje w populacji powyżej 12 roku życia ().

Istotnym ograniczeniem wykorzystania danych z badania A-LONG jest niespójność kryteriów kwalifikacji do badania z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Dane z badania A-LONG pochodzą z populacji w wieku 12-65, natomiast do programu włączani są pacjenci w wieku maksymalnie 18 lat. Konsekwencją uwzględnienia w modelu populacji powyżej 18 roku życia, jest zawyżenie masy ciała pacjentów i tym samym zawyżenie zużycia czynników krzepnięcia stosowanych w ramach profilaktyki i leczenia krwawień.

Kolejną nieścisłością między kryteriami kwalifikacji do badań Kids A-LONG i A-LONG, a kryteriami włączenia do programu, jest uwzględnienie w badaniach populacji pacjentów wcześniej leczonych rekombinowanymi i osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia VIII, podczas gdy do programu kwalifikowani są wyłącznie pacjenci nowozdiagnozowani.

Ograniczenia badań Kids A-LONG i A-LONG opisano w rozdziale 4.1.3 „Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”, także stanowią istotne ograniczenie modelu ekonomicznego wnioskodawcy. Należy podkreślić te ograniczenia które dotyczą danych na podstawie których przeprowadzono analizę porównawczą profilu farmakokinetycznych.

Koszty

Dane kosztowe są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. Nie odnaleziono błędów w ekstrakcji danych. Parametry kosztowe, które potencjalnie mogą mieć największy wpływ na wyniki zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Założenia oraz zakres testowanych parametrów w ramach analizy wrażliwości został przedstawiony w Rozdziale „5.1.2 Dane wejściowe do modelu” oraz „5.2.6 Wyniki analizy wrażliwości”.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadził walidację wewnętrzną. Wnioskodawca w ramach walidacji wewnętrznej testował model:

- wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji;
- testował również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

Ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej technologii nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji, polegającą na odniesieniu się do wyników dwóch odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego publikacji (CADTH 2015, Buckley B.C 2015). Pierwsza publikacja jest raportem z oceny analizy wpływu na budżet dokonanej przez kanadyjską Agencję HTA na podstawie dokumentacji producenta (analiza minimalizacji kosztów oraz analiza wpływu na budżet), a druga, jest analizą wpływu na budżet opublikowaną w formie abstraktu konferencyjnego. W Tabeli 35 przedstawiono zestawienie podstawowych założeń i wyników ww. analiz.

Tabela 38. Podstawowe założenia i wyniki analiz CADTH 2015, Buckley B.C 2015.

| Analiza ekonomiczna/ BIA | Porównane interwencje | Populacja | horyzont | Metodyka i wyniki |
|--------------------------|---|--|----------|--|
| CADTH 2015 | Elocta vs Rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII (Advate, Kogenate FS, Xyntha) | Pacjenci z hemofilią A w wieku powyżej 12 roku życia stosujący rekombinowane czynniki krzepnięcia w ramach profilaktyki i na żądanie | roczny | CADTH przeprowadził analizę minimalizacji kosztów modyfikując założenia z BIA wnioskodawcy Eloctate jest droższa od dotychczas stosowanych rekombinowanych czynników krzepnięcia u pacjentów uprzednio leczonych czynnikami krzepnięcia VIII na żądanie Elocta jest droższa od dotychczas stosowanych rekombinowanych czynników krzepnięcia u pacjentów u których stosowano czynniki krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki Nie analizowano populacji pacjentów nowozdiagnozowanych |
| Buckley B.C 2015 | Elocta vs Inne rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII | Pacjenci z hemofilią A | Dwuletni | Analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków na czynniki krzepnięcia po wprowadzeniu preparatu Elocta Główny powód obserwowanego wzrostu wydatków autorzy podali przekwalifikowanie się chorych z epizodycznego stosowania czynników w przypadku krwawień na ich stosowanie w profilaktyce |

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonano obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego finansowania ze środków publicznych produktu Elocta (efmorococog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia.

Ze względu na brak badań RCT potwierdzających przyjętą przez wnioskodawcę tezę o przewadze efmorococogu alfa nad innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w zakresie występowania krwawień, zużycia czynnika krzepnięcia i jakości życia, wszelkie założenia o dodatkowych korzyściach wynikających z dłuższego okresu półtrwania efmorococogu alfa stanowią istotne ograniczenie.

Dowody przedstawione przez wnioskodawcę są niejednoznaczne oraz pochodzą z badań jednoramiennych nieodpowiadających wnioskowanej populacji (tj. pacjentów nowo zdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi). Dodatkowo ograniczeniem wykorzystania danych z badania A-LONG jest niespójność kryteriów kwalifikacji do badania z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, dane z badania A-LONG pochodzą z populacji w wieku 12-65, natomiast w programie pacjenci przebywają maksymalnie do 18 roku życia.

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy jest brak możliwości weryfikacji zaimplementowanych do modelu danych w oparciu o pełnotekstowe publikacje, większość parametrów ustalono na podstawie niepublikowanych danych dostarczonych przez wnioskodawcę (Clinical Study Report).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Elocta w miejsce preparatu Advate jest droższe. Porównanie kosztów i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności wykazało, że przy uwzględnieniu realnej ceny preparatu Advate (scenariusz C2) stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z wyższymi kosztami leczenia i wyższym CER w każdym z analizowanych wariantów ceny preparatu Elocta.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Elocta (efmoroctocog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy niniejszej analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 2 lat (okres od 1 stycznia 2017 roku do końca 2018 roku).

Perspektywa analizy

Niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, Narodowego Funduszu Zdrowia). Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za lek.

Analizowane scenariusze

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej umożliwiającej stosowanie ocenianego produktu 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 - rFVIII Fc) („nowy scenariusz”). W praktyce oznacza to, że wnioskowana technologia będzie włączona do istniejącego programu wielolekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono aktualne kryteria przetargowe. W ramach nowego scenariusza uwzględniono modyfikację obecnych kryteriów przetargowych centralnych na zakup czynników VIII krzepnięcia stosowanych w analizowanym wskazaniu – zaproponowano dodatkowe kryterium umożliwiające uchwycenie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii cechującej się przedłużonym okresem półtrwania

Struktura zmian w analizowanym rynku leków

W scenariuszu podstawowym założono wykorzystanie wnioskowanej technologii u 50% pacjentów z analizowanej populacji w przypadku takiej samej liczby punktów dla ofert Advate i Elocta w przetargu.

Pozostałe założenia

- W opracowaniu uwzględniono wpływ zmiany statusu refundacyjnego produktu leczniczego Elocta na wielkość populacji pacjentów stosujących opcjonalne technologie lekowe, ale wyłącznie w przypadku zwycięstwa w przetargu centralnym.
- Z uwagi na charakter realizacji zapotrzebowania na czynniki VIII krzepnięcia stosowane we wnioskowanym wskazaniu w chwili obecnej (przetarg centralny organizowany dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jednocześnie), w analizie wpływu na budżet przeprowadzono symulację przetargów centralnych organizowanych w celu zakupu czynników na potrzeby zapobiegania krwawień wśród pacjentów z analizowanej populacji. Uwzględniono wyłącznie aspekty (koszty i efekty) różniące uwzględnione interwencje.

- Założono, że w analizowanym horyzoncie czasowym (dwa lata) zorganizowane będą dwa przetargi centralne, każdy z zamiarem zakupu czynników VIII krzepnięcia zapewniających realizację programu lekowego u wszystkich pacjentów spełniających jego kryteria.
- w analizie wpływu na budżet założono, że potencjalny wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji i zwycięstwa w przetargu centralnym nastąpi kosztem wszystkich aktualnie stosowanych interwencji (aktualnych wycięzców przetargów centralnych). Tym samym wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem standardowych, rekombinowanych czynników krzepnięcia dostępnych w ramach istniejącego programu lekowego dla pacjentów z analizowanej populacji – włączono do grona komparatorów produkt Advate (cena jednostkowa z VAT na poziomie 1,97 PLN za jednostkę masową), gdyż jako jedyny jest on aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu
- W analizie symulowano przebieg przetargów centralnych na zakup rekombinowanych czynników VIII do stosowania w analizowanym wskazaniu. Uwzględniono tym samym scenariusze zakładające:
 - brak wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku przegranej w przetargu (0 pacjentów),
 - wykorzystanie wnioskowanej technologii u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji w przypadku jednoznacznego zwycięstwa w przetargu,
 - wykorzystanie wnioskowanej technologii u części (połowy) pacjentów z analizowanej populacji w przypadku takiej samej liczby punktów dla ofert Advate i Elocta w przetargu.
- Symulując przebieg przetargów, w przypadku remisu (taka sama punktacja dla kilku ofert) założono równy podział przedmiotu przetargu pomiędzy oferty z taką sama punktacją.
- W opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu (zużycie czynnika krzepnięcia w profilaktyce, roczne estymatory występowania krwawień, ilość czynnika krzepnięcia zużywana w trakcie leczenia epizodu krwawienia). Na podstawie wyników analizy opisanej w wygenerowano średnie roczne zużycie porównywanych czynników krzepnięcia uwzględniające wszystkie efekty kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii; nie dokonano oceny efektów klinicznych w ujęciu populacyjnym.
- Rozważano dwa sposoby refundacji wnioskowanej technologii: w ramach osobnej, nowej grupy limitowej oraz w ramach grupy 1090.1.
- W opracowaniu uwzględniono fakt, iż do przetargu centralnego wnioskodawca może zaproponować cenę Elocta nie wyższą (czyli równą lub niższą od) limitu finansowania. Podstawowy scenariusz cenowy uwzględniony w opracowaniu (cena progowa wnioskowanej technologii określona w ramach analizy ekonomicznej) spełnia więc kryteria każdego sposobu refundacji (cena niższa od limitu finansowania zarówno we wspólnej jak i osobnej grupie limitowej), co oznacza, że wyniki analizy podstawowej może traktować jako wyniki uwzględniające obydwa sposoby refundacji lub każdy z osobna

Tabela 39. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

| | Scenariusz istniejący | Nowy scenariusz |
|--|------------------------------------|--|
| Udział wnioskowanej technologii w przetargu | Nie uwzględniono | Uwzględniono |
| Sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych | Nie dotyczy | Program lekowy |
| Wielkość populacji uwzględnionej przy estymacji wyników BIA | Stan kliniczny wskazany we wniosku | Stan kliniczny wskazany we wniosku |
| Czynniki biorące udział w przetargu centralnym | Advate | Elocta, Advate |
| Koszt jednostkowy (z VAT) oferowany w przetargach | Advate: 1,97 PLN | Advate: 1,97 PLN Elocta: 1) cena progowa na podstawie analizy ekonomicznej ([] PLN; analiza podstawowa), 2) maksymalny cena jednostkowa w przypadku wspólnej grupy limitowej (2,65 PLN; analiza wrażliwości), 3) maksymalna cena jednostkowa w przypadku osobnej grupy limitowej ([] PLN; analiza wrażliwości), 4) taka sama cena jak Advate (analiza |

| | | |
|---|--|--|
| | | wrażliwości) |
| Kryteria przetargowe | 95 pkt dla ceny; 5 pkt dla świadczeń dodatkowych | 1) [] dla przedłużonego okresu półtrwania, 5 pkt dla świadczeń dodatkowych (analiza podstawowa); 2) aktualne kryteria w ramach analizy wrażliwości |
| Uwzględnione zasoby składające się na koszt różniący porównywane interwencje | Czynnik VII krzepnięcia stosowany w zapobieganiu krwawień; czynnik VII krzepnięcia stosowany w leczeniu krwawień występujących pomimo profilaktyki | Czynnik VII krzepnięcia stosowany w zapobieganiu krwawień; czynnik VII krzepnięcia stosowany w leczeniu krwawień występujących pomimo profilaktyki |
| Inne różnice pomiędzy scenariuszami | Brak | Brak |

Analizowane warianty

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i wielkości populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego (uwzględniono 95% obustronny przedział predykcji dla parametrów określających liczebność i masę ciała populacji pacjentów stosujących rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia w analizowanym wskazaniu).

W ramach analizy podstawowej rozpatrywano wariant, w którym założono wykorzystanie wnioskowanej technologii u części (połowy) pacjentów z analizowanej populacji w przypadku takiej samej liczby punktów dla ofert Advate i Elocta w przetargu. Pozostałe analizowane warianty uwzględniono w ramach analizy wrażliwości, w której testowano poszczególne założenia dotyczące: ceny wnioskowanej technologii w ofercie do przetargu, jej dodatkowego efektu, proponowanych kryteriów przetargowych.

Tabela 40. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

| Scenariusz | Opis |
|------------|---|
| SA1 | Wyniki analizy podstawowej |
| SA2 | Zródło różnicy w: zużyciu czynników i ABR: Naiwne porównanie pośrednie - vs. Advate (Tarantino); wariant generujący zmianę ceny progowej (oferty do przetargu do poziomu [] PLN/IU i wagi kryterium „czynnik o przedłużonym okresie półtrwania” do poziomu 19,86 pkt) |
| SA3 | Uwzględniono cenę oficjalną (maksymalną; bez marży hurtowej) - refundacja Elocta we wspólnej grupie limitowej |
| SA4 | Uwzględniono cenę oficjalną (maksymalną; bez marży hurtowej) - refundacja Elocta w osobnej grupie limitowej |
| SA5 | Uwzględniono taką samą cenę Elocta jak Advate |
| SA6 | Uwzględniono cenę oficjalną (maksymalną; bez marży hurtowej) - refundacja Elocta we wspólnej grupie limitowej, Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: takie same jak obecnie |
| SA7 | Uwzględniono cenę oficjalną (maksymalną; bez marży hurtowej) - refundacja Elocta w osobnej grupie limitowej, Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: takie same jak obecnie |
| SA8 | Uwzględniono progową cenę Elocta z analizy ekonomicznej, Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: takie same jak obecnie |
| SA9 | Uwzględniono taką samą cenę Elocta jak Advate, Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: takie same jak obecnie |
| SA10 | Względna zmiana rocznego zużycia Elocta w profilaktyce względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: takie same jak obecnie; Uwzględniono cenę oficjalną (maksymalną; bez marży hurtowej) - refundacja Elocta we wspólnej grupie limitowej |
| SA11 | Względna zmiana rocznego zużycia Elocta w profilaktyce względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: takie same jak obecnie; Uwzględniono cenę oficjalną (maksymalną; bez marży hurtowej) - refundacja Elocta w osobnej grupie limitowej |
| SA12 | Względna zmiana rocznego zużycia Elocta w profilaktyce względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: takie same jak obecnie; Uwzględniono progową cenę Elocta z analizy ekonomicznej |
| SA13 | Względna zmiana rocznego zużycia Elocta w profilaktyce względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: takie same jak obecnie; Uwzględniono taką samą cenę Elocta jak Advate |
| SA14 | Względna zmiana rocznego zużycia Elocta w profilaktyce względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: proponowane; Uwzględniono cenę oficjalną (maksymalną; bez marży hurtowej) - refundacja Elocta we wspólnej grupie limitowej |
| SA15 | Względna zmiana rocznego zużycia Elocta w profilaktyce względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: proponowane; Uwzględniono cenę oficjalną (maksymalną; bez marży hurtowej) - refundacja Elocta w osobnej grupie limitowej |
| SA16 | Względna zmiana rocznego zużycia Elocta w profilaktyce względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: proponowane; Uwzględniono progową cenę Elocta z analizy ekonomicznej |
| SA17 | Względna zmiana rocznego zużycia Elocta w profilaktyce względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: proponowane; Uwzględniono taką samą cenę Elocta jak |

| | |
|--|--------|
| | Advate |
|--|--------|

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby oraz średniej masy ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia w ramach zapobiegania krwawień w istniejącym programie lekowym („Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (D66, D67)”). Otrzymane dane dla lat 2011-2014 ekstrapolowano na horyzont czasowy analizy (lata 2017-2018).

W ramach analizy podstawowej, wnioskodawca założył, że w scenariuszu nowym preparat Elocta będzie stosowany u połowy pacjentów z populacji docelowej.

Koszty

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono zasoby zużywane w trakcie zapobiegania krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia. W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono średnie roczne zużycie czynników w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Tabela 41. Wyniki modelu ekonomicznego określające średnie roczne zużycie czynników w przeliczeniu na 1 pacjenta

| Parametr | Advate | Elocta |
|--|--------|--------|
| Roczne zużycie czynnika VIII w profilaktyce krwawień | | |
| Roczne zużycie czynnika VIII w leczeniu krwawień | | |

Tabela 42. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionej w ramach analizy podstawowej i wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet.

| Parametr | Wariant najbardziej prawdopodobny | Wariant minimalny | Wariant maksymalny |
|---|--|-------------------|--------------------|
| Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku w 2017 | 103 | 55 | 151 |
| Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku w 2018 | 118 | 60 | 175 |
| Średnia masa ciała pacjenta w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku w 2017 | 17,56 | 15,12 | 19,99 |
| Średnia masa ciała pacjenta w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku w 2017 | 18,54 | 15,77 | 21,32 |
| Kryteria przetargowe w scenariuszu istniejącym | Kryterium | | Waga, pkt. |
| | Cena | | 95 |
| | Świadczenia dodatkowe | | 5 |
| Kryteria przetargowe w nowym scenariuszu | Kryterium | | Waga, pkt. |
| | Cena | | [] |
| | Świadczenia dodatkowe | | [] |
| | Przedłużony okres półtrwania | | [] |
| Koszt jednostkowy Advate | 1,97 PLN | | |
| Koszt jednostkowy Elocta | Analiza podstawowa: cena progowa na podstawie ([] PLN); Analiza wrażliwości: maksymalny cena jednostkowa w przypadku wspólnej grupy limitowej (2,65 PLN), maksymalna cena jednostkowa w przypadku osobnej grupy limitowej ([] PLN), taka sama cena jak Advate | | |

| | | |
|--|--|----------------|
| Wyniki modelu ekonomicznego bezpośrednio wykorzystane w niniejszej analizie | Parametr | Wartość |
| | Roczne zużycie Advate® (IU na kg m.c.) w profilaktyce krwawień, na 1 pacjenta w trakcie profilaktyki | [redacted] |
| | Względna zmiana rocznego zużycia Elocta względem standardowych czynników | [redacted] |
| | Roczne zużycie Advate® (IU na kg m.c.) w leczeniu krwawień na 1 pacjenta w trakcie profilaktyki | [redacted] |
| | Roczne zużycie Elocta® (IU na kg m.c.) w leczeniu krwawień na 1 pacjenta w trakcie profilaktyki | [redacted] |

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok |
|---|----------------|----------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | 103 (55 – 151) | 118 (60 – 175) |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 0 | 0 |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | 52 (28 – 75) | 59 (30 – 88) |

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające najbardziej prawdopodobny wariant wielkości populacji w latach 2017-2018.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant najbardziej prawdopodobny) [PLN]

| | | Istniejący scenariusz | | Nowy scenariusz | | | | Różnica między scenariuszami | |
|--|--|-----------------------|--------|-----------------|--------|--------|--------|------------------------------|-------|
| Rok: | | 2017 | 2018 | 2017 | | 2018 | | 2017 | 2018 |
| Interwencje oferowane w przetargu: | | Advate | Advate | Advate | Elocta | Advate | Elocta | - | - |
| Oferowana cena za 1 IU (z VAT): | | 1,97 | 1,97 | 1,97 | ■ | 1,97 | ■ | - | - |
| Liczba punktów uzyskanych w przetargu | Oferowana cena | 95,00 | 95,00 | ■ | ■ | ■ | ■ | - | - |
| | Czynnik o przedłużonym czasie półtrwania | n/a | n/a | ■ | ■ | ■ | ■ | - | - |
| | Zgoda na świadczenie dodatkowe | 5,00 | 5,00 | ■ | ■ | ■ | ■ | - | - |
| | Suma | 100,00 | 100,00 | ■ | ■ | ■ | ■ | - | - |
| Zwycięzca przetargu | | Advate | Advate | Advate | Elocta | Advate | Elocta | | - |
| Udział w przedmiocie zamówienia (po 50% w przypadku remisu) | | 100% | 100% | 50% | 50% | 50% | 50% | - | - |
| Całkowita wysokość zużycia rekombinowanych czynników VIII co najmniej II generacji w programie | tylko profilaktyka | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | tylko leczenie krwawień | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowity koszt stosowania rekombinowanych czynników VIII co najmniej II generacji w programie | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 0 PLN | 0 PLN |

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione przez wnioskodawcę wykazały, że **całkowity roczny koszt stosowania produktu Elocta będzie równy preparatowi Advate**, zatem podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Elocta **nie wpłynie na wysokość wydatków z budżetu płatnika publicznego** wynikających z pokrycia kosztu leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych, przy założeniu 50% udziałów rynkowych, będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Elocta wynoszącymi:

- [redacted] PLN w 2017 roku,
- [redacted] PLN w 2018 roku.

Należy podkreślić, że **brak dodatkowych wydatków** z budżetu płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Elocta pomimo jego wyższej ceny jednostkowej, **wynika z przyjęcia przez wnioskodawcę założenia o zmniejszonym zużyciu czynnika VIII** w profilaktyce i leczeniu krwawień w ramach programu względem standardowych czynników VIII krzepnięcia.

Uwagi analityków Agencji do kluczowych założeń wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby oraz średniej masy ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia w ramach zapobiegania krwawień w istniejącym programie lekowym. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | Dwuletni horyzont czasowy (lata 2017–2018). |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | Brak uwag. |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK/NIE | Wnioskodawca przyjął założenie równego podziału rynku docelowego w przypadku remisu (taka sama punktacja dla oferty preparatów Elocta i Advate w przetargu). W przetargu centralnym możliwa jest wygrana tylko jednego preparatu z grupy biorących w nim udział czynników VIII krzepnięcia II generacji i przejście tym samym 100% udziału rynkowego. Założenie wnioskodawcy nie wpływa na wnioskowanie niemniej jednak bardziej zasadne i przejrzyste wydaje się przedstawienie wyników odrębnie dla wariantów zakładających przegraną i wygraną wnioskowanej technologii w przetargu centralnym |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator dla terapii Elocta przyjęto Advate. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | nd | Brak uwag. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | Brak uwag. |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | W ramach analizy wrażliwości rozważano zakwalifikowanie się produktu leczniczego Elocta do istniejącej grupy limitowej „1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante.” oraz utworzenie osobnej grupy limitowej. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | W analizie przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę wariantów skrajnych. |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W analizie na budżet wykazano brak dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego wynikających z decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Elocta pomimo jego wyższej ceny jednostkowej. Podstawowym założeniem wpływającym na wynik analizy było przyjęcie przez wnioskodawcę niższego zużycia czynnika VIII krzepnięcia w scenariuszu nowym. Jednakże, ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających przyjętą przez wnioskodawcę tezę o przewadze efmoroctocogu alfa nad innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w zakresie występowania krwawień i zużycia czynnika krzepnięcia, wszelkie założenia o dodatkowych korzyściach wynikających z dłuższego okresu półtrwania efmoroctocogu alfa stanowią istotne ograniczenie. Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale „5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu”.

Zapotrzebowanie na czynniki VIII krzepnięcia stosowane w programie leczenia hemofilii realizowane jest poprzez przetargi centralne. Opublikowane wyniki przetargów jak i informacje na temat zużycia leków refundowanych przedstawiane w komunikatach DGL NFZ wskazują, że od kilku lat jedynym rekombinowanym czynnikiem VIII co najmniej II generacji, który jest stosowany we wnioskowanym wskazaniu jest produkt Advate, którego cena jednostkowa wynosi 1,97 PLN. W celu zachowania szansy na zwycięstwo w przetargu, podmiot odpowiedzialny dla produktu Elocta musi złożyć ofertę przetargową co najmniej tak samo korzystną jak aktualna oferta Advate.

Wnioskodawca założył, że ze względu na wyższą cenę preparatu Elocta w stosunku do ceny technologii alternatywnej, konkurencyjność wnioskowanej technologii może stanowić dodatkowy efekt wynikający z przedłużonego okresu półtrwania, niemniej jednak akceptacja tego efektu wymaga modyfikacji aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych (uwzględniających w punktacji wydłużony okres półtrwania). Jednakże ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych, jednoznacznie wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad innymi czynnikami VIII, a także ograniczone dowody naukowe potwierdzające dodatkowe efekty wnioskowanej technologii, **modyfikacja aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych jest nieuzasadniona.**

Reasumując, zgodnie z przedstawionym przez wnioskodawcę modelem farmakoeconomicznym, możliwość wygrania przetargu w scenariuszu nowym istnieje w przypadku przyjęcia 2 wariantów założeń wnioskodawcy:

- ustaleniu ceny jednostkowej preparatu Elocta na poziomie wyższym niż ceny jednostkowej Advate (■ PLN vs 1,97 PLN) i jednoczesnym przyjęciu założenia modyfikacji kryteriów przetargowych (scenariusz podstawowy analizy),

lub

- ustaleniu ceny jednostkowej preparatu Elocta takiej samej jak Advate i przyjęciu aktualnych kryteriów przetargowych (jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości).

Biorąc pod uwagę ograniczenia dotyczące dowodów naukowych potwierdzających niższe zużycie, przyjęcie modyfikacji aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych zgodnie z propozycją wnioskodawcy, niesie istotne ryzyko dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego. Należy podkreślić, że wnioskodawca w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testował brak efektów dotyczących niższego zużycia czynnika VIII (Elocta) w profilaktyce krwawień co wpłynęło na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie 397 tys. PLN (od 184 tys. do 661 tys.) w 2017 roku i 479 tys. PLN (od 207 tys. do 821 tys.) w 2017 roku.

W opinii Agencji, ze względu na brak dowodów na dodatkowy efekt wnioskowanej technologii (zmniejszenie zużycia czynnika VIII) oraz niepewność związaną zasadnością modyfikacji aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych, jako wariant najbardziej prawdopodobny należałoby przyjąć wariant analizy wrażliwości zakładający zrównanie ceny jednostkowej preparatu Elocta do ceny preparatu Advate i pozostawienie aktualnych kryteriów przetargowych.

Kolejnym ograniczeniem analizy wnioskodawcy, jest brak propozycji instrumentu podziału ryzyka, w ramach którego zobowiązałby się do ponoszenia wydatków wynikających z wywołania tolerancji immunologicznej u wszystkich pacjentów z hemofilią A powikłaną krążącym antykoagulantem (inhibitorem). Pomimo faktu, że podczas leczenia efmorococogiem alfa w badaniu klinicznym nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem, wnioskodawca nie może zagwarantować, że w rzeczywistej praktyce klinicznej takie przypadki nie wystąpią. Należy podkreślić, że obecnie realizacja programu wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się na podstawie umowy podziału ryzyka zawartej z płatnikiem publicznym, a finansowanie ponoszone jest przez producenta czynnika krzepnięcia, którego zastosowanie spowodowało wystąpienie inhibitora.

Ponadto, wnioskodawca przyjął założenie równego podziału rynku docelowego w przypadku remisu (taka sama punktacja dla oferty preparatów Elocta i Advate w przetargu). W przetargu centralnym możliwa jest wygrana tylko jednego preparatu z grupy biorących w nim udział czynników VIII krzepnięcia II generacji i przejęcie tym samym 100% udziału rynkowego. Założenie wnioskodawcy nie wpływa na wnioskowanie niemniej jednak bardziej zasadne i przejrzyste wydaje się przedstawienie wyników odrębnie dla wariantów zakładających przegraną i wygraną wnioskowanej technologii w przetargu centralnym:

- Wariant I – w którym złożona przez podmiot odpowiedzialny oferta została wybrana jako najkorzystniejsza w ww. postępowaniu, a zatem produkt leczniczy Elocta będzie stosowany przez wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego,
- Wariant II - złożona przez podmiot odpowiedzialny oferta nie została wybrana jako najkorzystniejsza w ww. postępowaniu, a zatem produkt leczniczy Elocta nie będzie stosowany przez pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Warianty skrajne

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające warianty skrajne oparte na wielkości analizowanej populacji w latach 2017-2018 przedstawiono poniżej.

Wyniki rozpatrujące maksymalny i minimalny wariant wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w **wariancie minimalnym** będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Elocta wynoszącymi:

- ██████████ PLN w 2017 roku,
- ██████████ PLN w 2018 roku.

Natomiast finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w **wariancie maksymalnym** będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Elocta wynoszącymi:

- ██████████ PLN w 2017 roku,
- ██████████ PLN w 2018 roku.

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że niezależnie od sposobu refundacji (osobna lub wspólna grupa limitowa) refundacja wnioskowanej technologii nie spowoduje wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Zaobserwowano, że w ramach 95% scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości finansowanie wnioskowanej technologii nie powodowało wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego. Tylko w ramach jednego scenariusza zakładającego wygraną Elocta w przetargu przy wyższej cenie od Advate (██████████), ale braku efektów dotyczących niższego zużycia czynnika VIII w profilaktyce krwawień w praktyce klinicznej, **zaobserwowano wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego** na poziomie 397 tys. PLN (od 184 tys. do 661 tys.) w 2017 roku i 479 tys. PLN (od 207 tys. do 821 tys.) w 2017 roku.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonano obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Elocta (efmoroktokog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono aktualne kryteria przetargowe. W ramach nowego scenariusza uwzględniono modyfikację obecnych kryteriów przetargowych na zakup czynników VIII krzepnięcia stosowanych w analizowanym wskazaniu – zaproponowano dodatkowe kryterium umożliwiające uchwycenie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii cechującej się przedłużonym okresem półtrwania.

Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby oraz średniej masy ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia w ramach zapobiegania krwawień w istniejącym programie lekowym („Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (D66, D67)”). Otrzymane dane dla lat 2011-2014 ekstrapolowano na horyzont czasowy analizy (lata 2017-2018).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione przez wnioskodawcę wykazały, że całkowity roczny koszt stosowania produktu Elocta będzie równy preparatowi Advate, zatem podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Elocta nie wpłynie na wysokość wydatków z budżetu płatnika publicznego wynikających z pokrycia kosztu leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych, przy założeniu 50% udziałów rynkowych, będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Elocta wynoszącymi:

- [redacted] PLN w 2017 roku,
- [redacted] PLN w 2018 roku.

Należy podkreślić, że brak dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Elocta pomimo jego wyższej ceny jednostkowej, wynika z przyjęcia przez wnioskodawcę założenia o zmniejszonym zużyciu czynnika VIII w profilaktyce i leczeniu krwawień w ramach programu względem standardowych czynników VIII krzepnięcia. Jednakże, ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających przyjętą przez wnioskodawcę tezę o przewadze efmoroctocogu alfa nad innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w zakresie występowania krwawień i zużycia czynnika krzepnięcia, wszelkie założenia o dodatkowych korzyściach wynikających z dłuższego okresu półtrwania efmoroctocogu alfa stanowią istotne ograniczenie. Tym samym, modyfikacja aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych, uwzględniających w punktacji wydłużony okres półtrwania, jest nieuzasadniona.

Biorąc pod uwagę ograniczenia dotyczące dowodów naukowych potwierdzających niższe zużycie, przyjęcie modyfikacji aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych zgodnie z propozycją wnioskodawcy, niesie istotne ryzyko dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego. Należy podkreślić, że wnioskodawca w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testował brak efektów dotyczących niższego zużycia czynnika VIII (Elocta) w profilaktyce krwawień co wpłynęło na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie 397 tys. PLN (od 184 tys. do 661 tys.) w 2017 roku i 479 tys. PLN (od 207 tys. do 821 tys.) w 2017 roku.

W opinii Agencji, ze względu na brak dowodów na dodatkowy efekt wnioskowanej technologii (zmniejszenie zużycia czynnika VIII) oraz niepewność związaną zasadnością modyfikacji aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych, jako wariant najbardziej prawdopodobny należałoby przyjąć wariant analizy wrażliwości zakładający zrównanie ceny jednostkowej preparatu Elocta do ceny preparatu Advate i pozostawienie aktualnych kryteriów przetargowych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę


Nie przedstawiono.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 46. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

| Zapisy programu | Zapisy ChPL | Uwagi AOTMiT |
|--|---|---|
| <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII Fc).</p> | <p>Wskazania do stosowania: „Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt ELOCTA można stosować we wszystkich grupach wiekowych. <u>Pacjenci wcześniej nieleczeni</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ELOCTA u pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie ma dostępnych danych.</p> | <p>W dwóch badaniach (A-LONG i KIDS A-LONG) uczestniczyli pacjenci uprzednio leczeni zarówno czynnikami osoczopochodnymi jak i rekombinowanymi. Rekomendacje nie wykluczają przyjmowania rekombinowanych preparatów FVIII u pacjentów uprzednio leczonych koncentratami osoczopochodnymi.</p> |

Tabela 47. Uwagi ekspertów do zapisów programu lekowego

| Ekspert kliniczny | Uwagi |
|--|--|
|  | <p>Wnioskowany program lekowy opiera się na wynikach badań klinicznych przeprowadzonych w różnych grupach wiekowych. Ostatnią grupą byli pacjenci pediatryczni, grupa 6 - 12 lat i grupa < 6 rż, ale uprzednio leczeni innymi koncentratami cz.VIII. Wykazano, że nowy czynnik VIII jest bezpieczny, nikt nie wytworzył inhibitora cz.VIII, nie obserwowano istotnych reakcji ubocznych związanych z rFVIII Fc. Wykazano również, że jest skuteczny w zapobieganiu krwawieniom przy podawaniu 2. dawek tygodniowo oraz że liczba jednostek podana tygodniowo była mniejsza, niż przy stosowaniu standardowego czynnika VIII 3 razy w tygodniu lub co 2. dzień.</p> <p>Do badań proponowanych do kwalifikacji i monitorowania leczenia mam jedną uwagę: w punkcie 1. podpunkcie 6/ dotyczącego badań wykonywanych przy kwalifikacji jest „wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR)” a powinno być „wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR lub HCV Ab dodatnich, HBV PCR u HBs Ag dodatnich)”. Nie ma potrzeby u każdego dziecka wykonywać drogich badań wirusologicznych. Tak brzmiał dotychczasowy zapis programu lekowego.</p> |

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Elocta (efmoroctocog alfa) we wskazaniu zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku wyszukiwania baz informacji medycznej (dnia 06.12.2016 r.), odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych w tym 1 negatywna (Australia 2015/2016) i 4 pozytywne lub pozytywne z ograniczeniami (Francja, Niemcy, Szwecja, Kanada – 2016 rok). W Australii lek Elocta uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ale nie jest refundowany. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono uwagę na brak możliwości stwierdzenia, czy istnieje dodatkowa korzyść ze stosowania Elocta w porównaniu z innymi produktami. Zarówno we Francji jak i w Niemczech Elocta stosowana jest jedynie w leczeniu zamkniętym. TLV (Szwecja) rekomenduje stosowanie leku w ramach świadczeń gwarantowanych, ale zobligowała producenta Elocta do dostarczenia danych o skuteczności klinicznej do 31.10.2019 r.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla leku Elocta (efmoroctocog alfa)

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja | | | Treść i uzasadnienie |
|---|---|--------------|----------------------------|-----------|---|
| | | Pozytywna | Pozytywna z ograniczeniami | Negatywna | |
| Haute Autorité de Santé (HAS) Francja 2016 | Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A: Jako profilaktyka I rzędu u dzieci <2 lat z ciężką postacią hemofilii i przed wystąpieniem wylewów do stawów; Profilaktyka II rz. Po wystąpieniu wylewów i w trakcie inwazyjnych zabiegów; Jako lek jeśli nie można zapanować nad krwawieniami za pomocą DDAVP. | | + | | Elocta został dopuszczony w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (wrodzone zaburzenie krwawienia spowodowane brakiem czynnika krzepnięcia VIII). Lek został wprowadzony na listę leków do użytku szpitalnego. Komisja oceniająca nie stwierdziła dodatkowej korzyści ze stosowania Elocta w porównaniu z innymi koncentratami rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII. W skali CAV (clinical added value) HAS ocenia Elocta na V (brak dodatkowej korzyści). * skala CAV ocenia korzyść terapeutyczną przy stosowaniu danego produktu w porównaniu z komparatorami (I – duża, IV – mała, V – brak). |
| Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) Niemcy 2016 | Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (dzieci i dorośli) | | + | | Na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić czy istnieje dodatkowa korzyść ze stosowania Elocta w porównaniu z komparatorami. Elocta znajduje się na liście leków do użytku szpitalnego bądź w centrach leczenia hemofilii. |
| The Therapeutic Goods Administration (TGA) Australian Government Department of Health, Australia 2015/2016 | Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (dzieci i dorośli) | | | - | Lek Elocta został dopuszczony do stosowania ale nie znalazł się na liście leków refundowanych. |
| Health Canada, HC 2016 (Kanada) | Leczenie i zapobieganie krwawieniom, opieka okołoperacyjna u pacjentów z hemofilią A (dzieci bez względu na wiek i dorośli) | + | | | Health Canada zaakceptowało stosowanie produktów leczniczych Eloctate w profilaktyce i leczeniu pacjentów (bez względu na wiek) z hemofilią A. |
| The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, TLV 2016 (Szwecja) | Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A bez względu na wiek | | + | | Produkt leczniczy Elocta znajduje się na liście finansowanych świadczeń farmaceutycznych. Stosowany w profilaktyce i leczeniu pacjentów z hemofilią A bez względu na wiek. Producent musi przedstawić raport na temat rzeczywistej skuteczności klinicznej do 31.10.2019 r. |

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

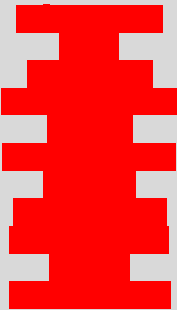
| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | nie dotyczy | koszt szpitala - refundowany | nie dotyczy |
| Belgia | nie dotyczy | proces w trakcie | nie dotyczy |
| Bułgaria | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Chorwacja | - | - | - |
| Cypr | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Czechy | nie dotyczy | proces w trakcie | nie dotyczy |
| Dania | nie dotyczy | brak | nie dotyczy |
| Estonia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Finlandia | nie dotyczy | proces w trakcie | nie dotyczy |
| Francja | nie dotyczy | proces w trakcie | nie dotyczy |
| Grecja | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Hiszpania | nie dotyczy | proces w trakcie | nie dotyczy |
| Holandia | 100% | brak | nie |
| Irlandia | 100% | brak | nie |
| Islandia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Liechtenstein | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Litwa | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Luksemburg | 100% | brak | nie |
| Łotwa | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Malta | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Niemcy | 100% | brak | nie |
| Norwegia | nie dotyczy | koszt szpitala - refundowany | nie dotyczy |
| Portugalia | nie dotyczy | proces w trakcie | nie dotyczy |
| Rumunia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Słowacja | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Słowenia | nie dotyczy | proces w trakcie | nie dotyczy |
| Szwajcaria | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Szwecja | 100% | brak | nie |
| Węgry | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Wielka Brytania | 100% | brak | nie |
| Włochy | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Elocta jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 2 państwach finansowanie preparatu Elocta jest ograniczone do poziomu szpitala (koszt szpitala). W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

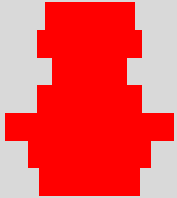
11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 50. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

| Ekspert | Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych | Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych | Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych |
|--|--|---|---|
|  | <p>Koncentrat czynnika VIII o przedłużonym działaniu – Elocta jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu chorych na hemofilię A; przedłużony czas działania preparatu jest istotny ze względu na możliwość uzyskania podobnego efektu zapobiegania krwawieniom przy rzadszym podawaniu koncentratu w stosunku do dotychczas stosowanych preparatów czynnika VIII (Advate, Novoeight); możliwość rzadszego podawania rFVIII Fc zmniejszyłaby liczbę zakładanych żylnych cewników centralnych.</p> <p>Koszt jednostkowy rFVIII Fc – Elocta jest wyższy, jednak rzadsze podawanie preparatu, co 3 – 5 dni (standardowy, dotychczas stosowany rFVIII co 2 – 3 dni, zwykle 3 razy w tygodniu) oraz podawanie leku drogą żył obwodowych, zamiast przez założony cewnik centralny (aktualnie ponad połowa dzieci ma cewnik centralny) zmniejszy całkowity koszt leczenia.”</p> | <p>„Nie mam takich argumentów”</p> | <p>Koncentrat rFVIII Fc – Elocta jest preparatem, na który czekali chorzy na hemofilię. Podawane dożylnie koncentraty cz. VIII o standardowym czasie półtrwania 8 – 12 godzin muszą być podawane 3 razy w tygodniu w celu osiągnięcia pełnego efektu zapobiegania krwawieniom do stawów. U niektórych dzieci konieczne jest nawet zwiększenie częstości do co 2. dzień, ponieważ mają krwawienia w czasie dwudniowej przerwy, zwykle w niedziele. Wydłużenie czasu półtrwania rFVIII Fc o 50%, czyli do 12 - 19 godzin pozwala na wydłużenie przerwy między dawkami rFVIII Fc do co najmniej 3 dni. Dożylne częste podawanie preparatu u dzieci, zwłaszcza małych nie jest łatwe a czasami nawet niemożliwe drogą żył obwodowych. Zakładane u nich cewniki żyłne centralne niosą liczne powikłania w postaci zakrzepów, zakażeń (bakteryjnych i grzybiczych) lub przerwania ciągłości układu co wymaga dodatkowego leczenia, hospitalizacji, wymiany cewnika. Jestem za wprowadzeniem rFVIII Fc do podawania dzieciom w programie lekowym. W badaniach klinicznych u wcześniej leczonych chorych na ciężką postać hemofilii A nie stwierdzono wystąpienia inhibitora wskutek leczenia rFVIII Fc. Badania kliniczne u pacjentów wcześniej nieleczonych są aktualnie prowadzone, ale jeszcze nieukończone.”</p> |

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 51. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

| Ekspert | Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych | Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych | Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych |
|---|---|---|--|
|  | <p>„Lek Elocta ma przedłużone działanie, co w porównaniu z innymi produktami do leczenia hemofilii A pozwala utrzymać wyższy poziom progowy czynnika VIII krzepnięcia we krwi przy takim samym dawkowaniu i częstości podań lub taki sam poziom progowy przy mniejszej częstości podań leku.”</p> | <p>-</p> | <p>„Lek Elocta ma przedłużone działanie, co w porównaniu z innymi produktami do leczenia hemofilii A pozwala utrzymać wyższy poziom progowy czynnika VIII krzepnięcia we krwi przy takim samym dawkowaniu i częstości podań lub taki sam poziom progowy przy mniejszej częstości podań leku. Tradycyjnie stosowany w leczeniu profilaktycznym hemofilii A poziom progowy 1% nie zapobiega wszystkim krwawieniom u wszystkich pacjentów. Zdarzają się tak zwane „krwawienia przełomowe” (breakthrough bleeds), które mogą powodować uszkodzenie stawów. Z kolei uzyskanie wyższych poziomów progowych za pomocą czynników krzepnięcia o typowym okresie półtrwania jest trudne i może wiązać się z koniecznością dużej częstości przetoczeń, co u pacjentów z ograniczonym dostępem</p> |

| Ekspert | Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych | Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych | Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych |
|---------|---|---|---|
| | | | <p>żylnym może być wyzwaniem. Czynniki VIII o przedłużonym działaniu pozwala pokonać te ograniczenia. Co więcej</p> <p>pozwala on na mniejszą częstość przetoczeń u pacjentów z trudnym dostępem żylnym, u których poziom progowy czynnika VIII we krwi 1% wystarczająco zapobiega krwawieniom. Podsumowując, lek Elocta może istotnie zwiększać skuteczność leczenia i jakość życia pacjenta. Istnieje też możliwość, na razie niepotwierdzona klinicznie, że fragment Fc immunoglobuliny G wchodzący w skład białka fuzyjnego efmorococog, powoduje, że cząsteczka ta jest mniej immunogenna niż czynnik VIII."</p> |

Tabela 52. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii organizacji reprezentujących pacjentów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

| Ekspert | [REDAKTOWANE] |
|---|--|
| Liczba osób w Polsce (dzieci z hemofilią A) i liczba nowych przypadków wnioskowanego wskazania w ciągu roku | - |
| Wszystkie inne wskazania , w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej | - |
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Obecnie u wszystkich pacjentów w Polsce z hemofilią A stosowane są koncentraty czynnika krzepnięcia VIII osoczopochodnego lub rekombinowanego o typowym okresie półtrwania.” |
| Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją | „Z uwagi na większą skuteczność, wnioskowana technologia może potencjalnie zastąpić wszystkie obecnie stosowane osoczopochodne i rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII.” |
| Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Obecnie najtańszą technologią są osoczopochodne czynniki krzepnięcia.” |
| Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Stosowane obecne technologie nie różnią się skutecznością w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom, natomiast koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII uważane są za bezpieczniejsze pod względem ryzyka zakażeń patogenami przenoszonymi przez krew.” |
| Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych/stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | - |
| Uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego | - |

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego ELOCTA, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 IU kod EAN 5909991246457, 500 IU kod EAN 5909991246464, 1000 IU kod EAN 5909991246488, 1500 IU kod EAN 5909991246495, 2000 IU kod EAN 5909991246501 i 3000 IU kod EAN 5909991246518. w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D 66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroctocog alfa - Elocta – rFVIII Fc)” wpłynął do AOTMiT dnia 27.10.2016 r., pismem znak: PLA.4600.2016.MA z dnia 27.10.2016, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

ICD10: D66 – Dziedziczny niedobór czynnika VIII.

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu. Rozpoznanie hemofilii A opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, przy czym stopień niedoboru związany jest z nasileniem krwawień. W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika w osoczu wyróżnia się 3 postacie hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną. Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania w Polsce wynosi 7/100 tys. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem wskazanym przez wnioskodawcę jest rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (octocog alfa). Advate. Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

- W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie oceniano przeżycia całkowitego pacjentów. Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych analizowano jakość życia pacjentów pod względem oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzanej przez pacjenta / lekarza.
- Brak badań bezpośrednio porównujących efmoroctocog alfa z aktywnym komparatorem, tj. rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (w tym wybranym przez wnioskodawcę komparatorem octocog alfa) oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.
- Brak badań bezpośrednio porównujących profil farmakokinetyczny efmoroctocogu alfa z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (w tym z octocogiem alfa).
- Dane na podstawie których wnioskodawca przeprowadził analizę porównawczą profili farmakokinetycznych efmoroctocogu alfa i octocogu alfa nie zostały opublikowane.
- Dane na podstawie których wnioskodawca przeprowadził analizę porównawczą profili farmakokinetycznych efmoroctocogu alfa i octocogu alfa nie zostały opublikowane. Wnioskodawca analizę profilu farmakokinetycznego przeprowadził w oparciu o nieopublikowane dane pochodzące z clinical study report. Ze względu na brak publikacji wspomnianych danych, niemożliwa była ocena wiarygodności analizy w tym zakresie. Jednocześnie na podstawie opublikowanych, przedstawionych przez Wnioskodawcę danych nie można wnioskować o istotnej statystycznie przewadze w odniesieniu do m.in.: dłuższego okresu półtrwania.

Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania (z randomizacją częściową oraz obserwacyjne) dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym (rFVIII Fc; efmoroctocog alfa) w leczeniu: pacjentów do 12 roku życia chorych na ciężką postać hemofilii A,

wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII (KIDS A-LONG); pacjentów w wieku 12–65 lat chorych na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII (A-LONG) oraz jedno badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. extension study) ww. badań (badanie ASPIRE). Należy zaznaczyć, że w ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego lub pośredniego porównania efmoroctocogu alfa z octocogiem alfa w analizowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił wyniki badań, w których oceniano efektywność kliniczną komparatora (octocog alfa). Wyniki badań zostały zestawione.

Analiza skuteczności klinicznej efmoroctocogu alfa w leczeniu chorych na hemofilię a w wieku do 12 roku życia.

Wyniki badania KIDS A-LONG

U 46,4% (N=32) uczestników badania nie obserwowano żadnych krwawień, w tym osoby poniżej 6 lat stanowiły 51,4% (N=18), a osoby między 6 a 12 rokiem życia stanowiły 41,2% (N=14). Mediana rocznego wskaźnika krwawień (N=69) wyniosła 1,96 ogółem. W porównaniu z liczbą epizodów krwawienia w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania podczas stosowania FVIII (na podstawie historycznych danych zgłaszanych przez pacjentów) nastąpiło obniżenie rocznego wskaźnika krwawień w wyniku zastosowania rFVIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) zarówno u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne FVIII jak i leczenie doraźne FVIII przed rozpoczęciem badania, w grupie osób poniżej 6. roku życia jak i w grupie osób między 6 a 12 rokiem życia. Analiza wykazała, że w grupie dzieci wcześniej leczonych profilaktycznie osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII) obserwowano tendencję do zmniejszenia mediany średniej tygodniowej dawki leku podczas stosowania rFVIII Fc (efmoroctocog alfa) w porównaniu do wcześniejszego leczenia profilaktycznego FVIII, przy podobnej bądź mniejszej częstości występowania krwawień.

Stosunek okresu półtrwania rFVIII Fc (efmoroctocog alfa) i rFVIII (octocog alfa) mieścił się w zakresie od 0,79 do 2,98 godziny. Okres półtrwania rFVIII Fc 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 (octocog alfa; Advate) odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat. Raportowano zależny od wieku wzrost klirensu jak i większą zmienność w zakresie stosunku okresu półtrwania czynnika krzepnięcia VIII przed rozpoczęciem badania względem okresu półtrwania czynnika krzepnięcia VIII w trakcie leczenia rFVIII u pacjentów pediatrycznych w porównaniu do osób dorosłych. Okres półtrwania czynników krzepnięcia jest proporcjonalny do wieku – im dziecko młodsze, tym okres półtrwania krótszy.

Długoterminowa skuteczność efmoroctocogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG (pacjenci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii A) – wyniki badania ASPIRE

W trakcie badania ASPIRE, w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG, odnotowano łącznie 51 epizodów krwawienia (23 u dzieci <6 lat i 28 u dzieci w wieku 6–12 lat), z czego 82,6% i 82,1% krwawień odpowiednio u dzieci w wieku <6 lat i dzieci w wieku 6–12 lat zostało zatrzymanych po jednym wstrzyknięciu efmoroctocogu alfa. Natomiast po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku opanowano odpowiednio 95,7% i 89,3% krwawień. Dodatkowo, u 59,3% pacjentów stosujących zindywidualizowane leczenie profilaktyczne i u 50,0% pacjentów otrzymujących zmodyfikowane leczenie profilaktyczne efmoroctocogiem alfa nie odnotowano wystąpienia żadnego epizodu krwawienia w trakcie trwania badania ASPIRE. Na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie dokonywanej po pierwszym wstrzyknięciu leku, stwierdzono, że w przypadku 91,3% (pacjenci w wieku <6 lat) i 92,6% (pacjenci w wieku 6–12 lat) krwawień odpowiedź na leczenie została oceniona jako znakomita lub dobra.

Analiza skuteczności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym FC – efmoroctocog alfa, w leczeniu chorych z ciężką postacią hemofilii a (populacja mieszana - 12–65 lat) – wyniki badania A-LONG

Roczny wskaźnik krwawień, zarówno w przypadku zindywidualizowanej profilaktyki (grupa I) jak i cotygodniowej profilaktyki (grupa II) rFVIII Fc – efmoroctocogiem alfa w porównaniu z leczeniem doraźnym rFVIII Fc (grupa III) w przypadku wystąpienia krwawienia, IS i klinicznie uległ zmniejszeniu (odpowiednio: grupa I vs grupa III -92%; $p < 0,001$, grupa II vs grupa III -76%; $p < 0,001$). Wszystkie z 23 osób leczonych doraźnie efmoroctocogiem alfa (grupa III) doświadczyły krwawienia w trakcie trwania badania, natomiast u 45,3% pacjentów stosujących zindywidualizowaną profilaktykę (grupa I) oraz u 17,4% pacjentów stosujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne (grupa II) efmoroctocogiem alfa nie odnotowano żadnych krwawień. W trakcie trwania badania nie obserwowano wystąpienia żadnego epizodu krwawienia u 57 pacjentów – 53 (45,3%) pacjentów stosujących indywidualne leczenie profilaktyczne rFVIII Fc (efmoroctocog alfa) oraz u 4 (17,4%) pacjentów stosujących cotygodniową profilaktykę rFVIII Fc (efmoroctocog alfa). Natomiast u wszystkich pacjentów, otrzymujących leczenie doraźne rFVIII Fc (efmoroctocogiem alfa) obserwowano występowanie krwawień.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII Fc; efmoroctocog alfa) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; octocog alfa - produkt leczniczy Advate) wiąże się z IS dłuższym: okresem półtrwania, średnim czasem

pozostawiania leku w organizmie, okresem spadku aktywności czynnika krzepnięcia VIII do poziomu 1% oraz 3%, IS mniejszym klirensiem oraz maksymalnym stężeniem czynnika, IS większym polem pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę, brakiem IS różnic w zakresie: średniego przyrostu stopnia poprawy oraz objętości dystrybucji.

Długoterminowa skuteczność efmoroctocogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie A-LONG (pacjenci w wieku 12–65 z ciężką postacią hemofilii A) – wyniki badania ASPIRE

W trakcie badania ASPIRE odnotowano łącznie 566 i 262 epizody krwawienia, u pacjentów pochodzących z badania A-LONG stosujących odpowiednio leczenie profilaktyczne i leczenie doraźne efmoroctocogiem alfa, z czego 90,8% krwawień zostało zatrzymanych po jednym wstrzyknięciu efmoroctocogu alfa. Natomiast po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku opanowano 96,9% krwawień. U 38,9%; 22,2% i 23,5% pacjentów stosujących odpowiednio zindywidualizowane leczenie profilaktyczne, cotygodniowe leczenie profilaktyczne i zmodyfikowane leczenie profilaktyczne nie obserwowano występowania żadnych krwawień w trakcie trwania badania ASPIRE

Zestawienie efektywności klinicznej dla efmoroctocogu alfa i octocogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii a

Ze względu na brak przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego efmoroctocogu alfa względem octocogu alfa, wnioskodawca przedstawił zestawienie danych z poszczególnych badań dotyczących stosowania powyższych opcji terapeutycznych.

Wnioski z przedstawionego zestawienia danych:

- podczas stosowania terapii efmoroctocogiem alfa mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 0, podczas gdy obserwowana mediana rocznego wskaźnika krwawień w trakcie leczenia octocogiem alfa była wyższa w analizowanych okresach obserwacji,
- podczas stosowania terapii efmoroctocogiem alfa mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów wynosiła 0, podczas gdy obserwowana mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów w trakcie leczenia octocogiem alfa była wyższa w analizowanych okresach obserwacji,
- w przypadku żadnego pierwszego wstrzyknięcia efmoroctocogu alfa nie stwierdzono braku odpowiedzi na leczenie, podczas gdy brak odpowiedzi na leczenie raportowano dla 0,3% pierwszych wstrzyknięć octocogu alfa,
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem odnotowano tylko u jednego pacjenta (2,9%) stosującego efmoroctocog alfa, podczas gdy w trakcie leczenia octocogiem alfa większa ilość pacjentów (16,4% pacjentów w badaniu i 14,5% pacjentów w badaniu) doświadczyła działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- u żadnego pacjenta leczonego efmoroctocogiem alfa nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast powyższe działania niepożądane raportowano u 29,1% pacjentów przyjmujących octocog alfa [49] (należy jednak zaznaczyć, że w badaniu [49] okres leczenia i obserwacji był prawie 3-krotnie dłuższy niż w badaniu),
- u żadnego z pacjentów stosujących leczenie efmoroctocogiem alfa zarówno w zasadniczej części badania, jak i podczas długoterminowego leczenia nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII, podczas gdy w czasie terapii octocogiem alfa u części pacjentów obserwowano rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (12,8% pacjentów w badaniu, 23,9% pacjentów w badaniu, 15,0% pacjentów w badaniu, 19,3% pacjentów w badaniu, 29,1% pacjentów w badaniu, 28,0% pacjentów w badaniu).

Analiza bezpieczeństwa

Produkt Elocta opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego ze względu na niedostępność pełnej informacji dotyczącej bezpieczeństwa leku w momencie jego rejestracji.

Dla produktu Elocta utworzono plan zarządzania ryzykiem, aby zwiększyć bezpieczeństwo stosowania leku.

Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 2 badań: A-LONG i KIDS A-LONG, a także badania ASPIRE stanowiące przedłużoną fazę badań A-LONG i KIDS A-LONG .

Populacja dzieci do 12 roku życia

- Badanie KIDS A-LONG

W badaniu KIDS A-LONG głównym ocenianym punktem końcowym był rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem. W trakcie badania nie zaobserwowano przypadku rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem w żadnej z grup wiekowych.

Co najmniej jedno działanie niepożądane raportowało u 85,5% uczestników (N=59/69), przy czym w grupie poniżej 6 lat 88,6% pacjentów zgłosiło działanie niepożądane (N=31/35), w grupie 6–12 lat 82,4% (N=28/34) chorych. Co najmniej jedno ciężkie (ang. serious) działanie niepożądane raportowało 5 uczestników badania (7,2%) – 4 osoby w grupie do 6 lat i 1 osoba w grupie 6–12 lat. W grupie do 6 lat i w grupie między 6 a 12 rokiem życia zgłoszono po 1 działaniu niepożądanym związanym z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano w żadnej z grup rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego, jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem czy zgonu.

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych z częstością $\geq 3\%$ należały: kaszel (N=13; 18,8%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (N=9; 13,0%).

- Badanie ASPIRE (pacjenci w wieku <12 lat)

Co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u 27 (44,3%) z 61 biorących udział w badaniu. U 6 (9,8%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane, a całkowita liczba ciężkich działań niepożądanych wynosiła 7.

Do najczęstszych działań niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli 3 (4,9%), infekcje górnych dróg oddechowych 3 (4,9%), upadek 3 (4,9%), infekcje wirusowe 3 (4,9%), wymioty 3 (4,9%). W badaniu nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika VIII u żadnego z pacjentów.

Populacja mieszana - 12–65 lat

- Badanie A-LONG

U 108 chorych (65,9%) z 169 pacjentów odnotowano wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego, przy czym łącznie pacjenci ci zgłosili 295 zdarzeń niepożądanych; 10 pacjentów (6,1%) zgłosiło przynajmniej jedno działanie niepożądane w ocenie badacza związane z zastosowanym leczeniem (rFVIII Fc). Dodatkowo 14 uczestników (8,5%) zgłosiło przynajmniej 1 ciężkie (ang. serious) działanie niepożądane. Łącznie zgłoszono 19 ciężkich działań niepożądanych. Wszystkie ciężkie działania niepożądane nie zostały uznane jako związane z zastosowanym leczeniem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Większość działań niepożądanych raportowanych w badaniu była oceniana jako zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Spośród 164 badanych (wszystkie grupy razem) zgłoszono najwięcej działań niepożądanych o łagodnym nasileniu (N=69; 42,1%), następnie umiarkowanym (N=23; 14,0%) oraz o poważnym nasileniu (N=16; 9,8%). 21 działań niepożądanych oceniono jako działania o poważnym nasileniu, przy czym 11 z nich oceniono również jako ciężkie działania niepożądane (tachykardia, nadciśnienie, przedawkowanie, samobójstwo, złamanie kości udowej, ból stawów, ból pleców, omdlenia, zespół niespokojnych nóg, urazy twarzy i niewydolność oddechowa). 20 z 21 zgłaszanych poważnych działań niepożądanych nie było związanych z zastosowanym leczeniem rFVIII Fc.

- Badanie ASPIRE (pacjenci w wieku 12–65 lat)

Co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u 111 (74,0%) z 150 biorących udział w badaniu. U 17 (11,3%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane, a całkowita liczba ciężkich działań niepożądanych wynosiła 22.

Do najczęstszych działań niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli 26 (16,0%), infekcje górnych dróg oddechowych 13 (8,7%), bóle stawów 11 (7,3%), zranienia 8 (5,3%). W badaniu nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika VIII u żadnego z pacjentów.

Zestawienie efektywności klinicznej dla efmoroctocogu alfa i octocogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii a

Wnioski z przedstawionego zestawienia danych:

- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem odnotowano tylko u jednego pacjenta (2,9%) stosującego efmoroctocog alfa, podczas gdy w trakcie leczenia octocogiem alfa większa ilość pacjentów (16,4% pacjentów w badaniu i 14,5% pacjentów w badaniu) doświadczyła działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- u żadnego pacjenta leczonego efmoroctocogiem alfa nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast powyższe działania niepożądane raportowano u 29,1% pacjentów przyjmujących octocog alfa (należy jednak zaznaczyć, że w badaniu okres leczenia i obserwacji był prawie 3-krotnie dłuższy niż w badaniu),
- u żadnego z pacjentów stosujących leczenie efmoroctocogiem alfa zarówno w zasadniczej części badania, jak i podczas długoterminowego leczenia nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika

krzepnięcia VIII, podczas gdy w czasie terapii octocogiem alfa u części pacjentów obserwowano rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (12,8% pacjentów w badaniu, 23,9% pacjentów w badaniu, 15,0% pacjentów w badaniu, 19,3% pacjentów w badaniu, 29,1% pacjentów w badaniu, 28,0% pacjentów w badaniu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego finansowania ze środków publicznych produktu Elocta (efmorococog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia.

Ze względu na brak badań RCT potwierdzających przyjętą przez wnioskodawcę tezę o przewadze efmorococogu alfa nad innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w zakresie występowania krwawień, zużycia czynnika krzepnięcia i jakości życia, wszelkie założenia o dodatkowych korzyściach wynikających z dłuższego okresu półtrwania efmorococogu alfa stanowią istotne ograniczenie.

Dowody przedstawione przez wnioskodawcę są niejednoznaczne oraz pochodzą z badań jednoramiennych nieodpowiadających wnioskowanej populacji (tj. pacjentów nowo zdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi). Dodatkowo ograniczeniem wykorzystania danych z badania A-LONG jest niespójność kryteriów kwalifikacji do badania z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, dane z badania A-LONG pochodzą z populacji w wieku 12-65, natomiast w programie pacjenci przebywają maksymalnie do 18 roku życia.

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy jest brak możliwości weryfikacji zaimplementowanych do modelu danych w oparciu o pełnotekstowe publikacje, większość parametrów ustalono na podstawie niepublikowanych danych dostarczonych przez wnioskodawcę (Clinical Study Report).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Elocta w miejsce preparatu Advate jest droższe. Porównanie kosztów i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności wykazało, że przy uwzględnieniu realnej ceny preparatu Advate (scenariusz C2) stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z wyższymi kosztami leczenia i wyższym CER w każdym z analizowanych wariantów ceny preparatu Elocta.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione przez wnioskodawcę wykazały, że całkowity roczny koszt stosowania produktu Elocta będzie równy preparatowi Advate, zatem podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Elocta nie wpłynie na wysokość wydatków z budżetu płatnika publicznego wynikających z pokrycia kosztu leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych, przy założeniu 50% udziałów rynkowych, będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Elocta wynoszącymi:

- [redacted] PLN w 2017 roku,
- [redacted] PLN w 2018 roku.

Należy podkreślić, że brak dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Elocta pomimo jego wyższej ceny jednostkowej, wynika z przyjęcia przez wnioskodawcę założenia o zmniejszonym zużyciu czynnika VIII w profilaktyce i leczeniu krwawień w ramach programu względem standardowych czynników VIII krzepnięcia. Jednakże, ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających przyjętą przez wnioskodawcę tezę o przewadze efmorococogu alfa nad innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w zakresie występowania krwawień i zużycia czynnika krzepnięcia, wszelkie założenia o dodatkowych korzyściach wynikających z dłuższego okresu półtrwania efmorococogu alfa stanowią istotne ograniczenie. Tym samym, modyfikacja aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych, uwzględniających w punktacji wydłużony okres półtrwania, jest nieuzasadniona.

Biorąc pod uwagę ograniczenia dotyczące dowodów naukowych potwierdzających niższe zużycie, przyjęcie modyfikacji aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych zgodnie z propozycją wnioskodawcy, niesie istotne ryzyko dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego. Należy podkreślić, że wnioskodawca w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testował brak efektów dotyczących niższego zużycia czynnika VIII (Elocta) w profilaktyce krwawień co wpłynęło na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie 397 tys. PLN (od 184 tys. do 661 tys.) w 2017 roku i 479 tys. PLN (od 207 tys. do 821 tys.) w 2017 roku.

W opinii Agencji, ze względu na brak dowodów na dodatkowy efekt wnioskowanej technologii (zmniejszenie zużycia czynnika VIII) oraz niepewność związaną zasadnością modyfikacji aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych, jako wariant najbardziej prawdopodobny należałoby przyjąć wariant analizy wrażliwości zakładający zrównanie ceny jednostkowej preparatu Elocta do ceny preparatu Advate i pozostawienie aktualnych kryteriów przetargowych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdział AWA 8.Uwagi do zapisów programu lekowego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania baz informacji medycznej (dnia 06.12.2016 r.), odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych w tym 1 negatywna (Australia 2015/2016) i 4 pozytywne lub pozytywne z ograniczeniami (Francja, Niemcy, Szwecja, Kanada – 2016 rok). W Australii lek Elocta uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ale nie jest refundowany. W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniami zwrócono uwagę na brak możliwości stwierdzenia, czy istnieje dodatkowa korzyść ze stosowania Elocta w porównaniu z innymi produktami (HAS, IQWiG). Zarówno we Francji jak i w Niemczech Elocta stosowana jest jedynie w leczeniu zamkniętym. TLV (Szwecja) rekomenduje stosowanie leku w ramach świadczeń gwarantowanych, ale zobligowała producenta Elocta do dostarczenia danych o skuteczności klinicznej do 31.10.2019 r.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

| | |
|---------------------------|--|
| A-LONG | Clinical Study Report, A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A, Biogen Idec Ltd, Report Date: 22 February 2013. |
| Kids A-LONG | Clinical Study Report, An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BII031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia A, Biogen Idec Research Ltd, Report Date: 21 May 2014. |
| ASPIRE | Long-Term Safety and Efficacy of rFVIII-Fc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A (ASPIRE), Biogen, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01454739 data dostępu: 27.12.2016 r. |
| ESPRIT | Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S. i wsp. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). <i>J Thromb Haemost.</i> 2011; 9(4): 700–710. |
| Young 2015 | 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. <i>J Thromb Haemost.</i> 2015; 13(6): 967–77. |
| Powell i wsp. 2012 | Powell JS, Josephson NC, Quon D. i wsp. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. <i>Blood.</i> 2012; 119(13): 3031–3037. |

Rekomendacje kliniczne i finansowe

| | |
|---------------------|---|
| AHCDO 2016 | Australian Haemophilia Centre Directors` Organization, Guidelines for the management of haemophilia in Australia https://www.blood.gov.au/system/files/Guidelines-for-the-managment-of-haemophilia-in-Australia.pdf (data dostępu 05.12.2016 r.) |
| AICE 2014 | Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, Santagostino E, Morfini M. Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. <i>Blood Transfus.</i> 2014, 12(4):575-98. |
| CHS 2015 | Canadian Hemophilia Society - Hemophilia Today November 2016 Vol 51 No 3 http://www.hemophilia.ca/files/HT%20November%202016%20-%20final.pdf (data dostępu: 05/12/2016 r.) |
| EHAD 2008 | Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. <i>Haemophilia</i> 2008 Mar;14(2):361-74. |
| EUHANET 2013 | Srivastava A1, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al., Guidelines for the management of hemophilia. <i>Haemophilia.</i> 2013, 19(1):e1-47. |
| EUHANET 2014 | Giangrande P, Calizzani G, Menichini I, Candura F, Mannucci PM, Makris M. The European standards of Haemophilia Centres. <i>Blood Transfus.</i> 2014 Apr;12 Suppl 3:s525-30. doi: 10.2450/2014.0056-14s. |
| GMA 2016 | Plasma Derivatives. 4th revised edition updated: 2014 - http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/WB/QLL_Haemotherapie-englisch.pdf (data dostępu: 02/12/2016 r.) |
| HAS 2015 | Commission de la transparence - Réunion du 17 février 2016 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/elocta_summary_ct14817.pdf (data dostępu: 06/12/2016 r.) |
| HC 2016 | Regulatory decision summary for Elocta (Control number 186957) http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/rds-sdr/drug-med/rds-sdr-eloctate-186957-eng.php (data dostępu: 06/12/2016 r.) |
| IQWiG 2016 | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Efmoroctocog alfa-benefit assessment according to §35a Social Code Book V, IQWiG Reports Commission No. A15-54. |
| MASAC 2016 | NHF. MASAC Recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (Revised October 2016) - http://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendations-Concerning-Products-Licensed-for-the-Treatment-of-Hemophilia-and-Other-Bleeding-Disorders (data dostępu: 02/12/2016 r.) |

- PTHIT 2008** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39 (3): 537-64.
- RFVE 2008** Batlle J, et al. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2008; 19(5): 333-340.
- TGA/PBAC 2015/2016** Australian Government-Department of Health Therapeutic Goods Administration, Australian Public Assessment for efmoroctocog alfa, Biogen Idec Australia Pty Ltd PM-2013-01157-1-4 Date of Finalisation 17 March 2015. The Pharmaceutical Benefit Scheme, A-Z medicine listing, <https://www.pbs.gov.au/browse/medicine-listing> (data dostępu 06/12/2016 r.)
- TLV 2016** The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, Beslut Elocta (3144/2015), http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2016/Bes160426_Elocta.pdf (data dostępu: 06/12/2016 r.)
- UKHCDO 2008** Keeling, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) Guideline approved by The British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*. 2008 Jul;14(4):671-84.
- UKHCDO 2010 = BCSH 2010** Richards MR, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol.* 2010 May;149(4):498-507.
- UKHCDO 2011 = BCSH 2011** Chalmers E et. al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation Guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. <http://www.bcsghguidelines.com/documents/NeonatalGuidelineFinalNov2010.pdf> (data dostępu: 02/12/2016 r.)
- UKHCDO 2014** Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood*. 2014 Nov 27;124(23):3389-97. doi: 10.1182/blood-2014-07-580498. Epub 2014 Oct 22.
- WFH 2012** WFH. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition - <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf> (data dostępu: 02/12/2016 r.)
- WFH 2013** Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013, 19(1):e1-47.

Analiza ekonomiczna

- Brennan 2013** Brennan VK, Dixon S. Incorporating process utility into quality adjusted life years: a systematic review of empirical studies. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):677-91. doi: 10.1007/s40273-013-0066-1.
- Buckley B.C 2015** Buckley B.C., Livingston T.P., Eldar-Lissai A., Hall E.C. Managed care organization budget impact of adding recombinant factor VIII FC fusion protein (RFVIII FC) to the formulary for the treatment of hemophilia a. *Value in Health* 2015 18:3 (A294).
- CADTH 2015** Antihemophilic factor (recombinant BDD) Fc fusion protein (Eloctate): treatment cost comparison and budget impact analysis. Ottawa: CADTH; 2015 Nov. (CADTH technology review; no. 2). https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OB0004_Eloctate_Economic_Report.pdf data dostępu: 28.12.2016 r.
- Iorio A 2015** Iorio A, Krishnan S, Myrén K, Lethagen S, McCormick N, Karner P. Comparisons of factor consumption for routine prophylaxis and bleeding during episodic therapy with recombinant factor VIII FC fusion protein and conventional recombinant factor VIII. ISPOR 18th Annual European Congress. Milan, Italy November, 2015. <http://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/61153> data dostępu: 28.12.2016 r.
- Mahlangu J 2014** Mahlangu J1, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF; A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):317-25.
- Neufeld 2012** Neufeld EJ1, Recht M, Sabio H, Saxena K, Solem CT, Pickard AS, Gut RZ, Cooper DL. Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: observations from the dosing observational study in hemophilia. *Value Health*. 2012 Sep-Oct;15(6):916-25. doi: 10.1016/j.jval.2012.05.005.

- Pollmann 2007** Pollmann H, Externest D, Ganser A, Eifrig B, Kreuz W, Lenk H, Pabinger I, Schramm W, Schwarz TF, Zimmermann R, Zavazava N, Oldenburg J, Klamroth R. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia*. 2007 Mar;13(2):131-43.
- Recht 2009** Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M, Mannucci P, Hay C, Abshire T, O'Brien A, Hayward B, Udata C, Roth DA, Arkin S. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2009 Jul;15(4):869-80.
- Shapiro 2014** Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, Pasi KJ, Hanabusa H, Pabinger I, Mahlangu J, Fogarty P, Lillicrap D, Kulke S, Potts J, Neelakantan S, Nestorov I, Li S, Dumont JA, Jiang H, Brennan A, Pierce GF. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1788-800. doi: 10.1111/jth.12723.
- Tarantino 2004** Tarantino MD, Collins PW, Hay CR. i wsp. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2004; 10(5): 428–437.
- Valentino 2012** Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A. i wsp. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(3): 359–367.

Pozostałe publikacje

- ChPL Advate** Advate Charakterystyka Produktu Leczniczego, Aktualizacja 08.07.2015 r., http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000520/WC500022467.pdf data dostępu: 27.12.2016 r.
- ChPL Elocta** Elocta Charakterystyka produktu leczniczego, Aktualizacja 11.08.2016 r., http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf data dostępu: 27.12.2016 r.

14. Załączniki

- Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji (jeśli zasadne, np. odnaleziono dowody naukowe istotne dla oceny, a nieuwzględnione w analizach wnioskodawcy)
- Zał. 2. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Zał. 3. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla leku Elocta stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, Kraków, maj 2016 r.
- Zał. 4. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla leku Elocta stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, Kraków maj 2016 r.
- Zał. 5. ██████████ Analiza ekonomiczna dla leku Elocta stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, Kraków maj 2016 r.
- Zał. 6. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony dla leku Elocta stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, Kraków maj 2016 r.
- Zał. 7. Elocta (efmoroctocog 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. Uzupelnienie. Centrum HTA, Kraków listopad 2016 r.
- Zał. 8. ██████████ Elocta (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Uzupelnienie. Centrum HTA, Kraków maj 2016 r.
- Zał. 9. ██████████ Elocta (efmoroctocog 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań. Uzupelnienie. Centrum HTA, Kraków maj 2016 r.