



Rekomendacja nr 4/2017

z dnia 13 stycznia 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw,

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw,

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU, 1 zestaw,

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU, 1 zestaw,

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU, 1 zestaw,

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU, 1 zestaw,

w ramach programu lekowego: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66), z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu efmoctocog alfa-Elocta-rFVIII Fc

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246457

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246464;

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246488;



Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246495;

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246501;

Elocta, efmoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246518,

w ramach programu lekowego: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66), z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu efmoctocog alfa-Elocta-rFVIIIc.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest **niezasadne**.

Brak jest badań randomizowanych bezpośrednio porównujących profil farmakokinetyczny wnioskowanej interwencji (efmoctocogu alfa) z komparatorem - rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII, a na podstawie opublikowanych danych przedstawionych przez Wnioskodawcę, nie można zweryfikować istotnej statystycznie przewagi efmoctocogu alfa (rFVIIIc) nad rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (rFVIII) w odniesieniu do dłuższego okresu półtrwania rFVIIIc. Nie można też zweryfikować wyników dotyczących średnich okresów półtrwania z badania Kids A-LONG ze względu na brak wartości okresu półtrwania $t_{1/2}$ dla rFVIII.

Można zweryfikować wyniki dotyczące średnich okresów półtrwania z badania A-LONG (poprzez wyznaczenie skumulowanego odsetka pacjentów oraz rozkładu gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania), ale dane te nie zostały opublikowane.

Stąd trudno potwierdzić wiarygodność twierdzenia o przewadze efmoctocogu alfa względem rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (w tym z octocogiem alfa).

Nie odnaleziono badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego lub pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji (efmoctocogu alfa) z wybranym komparatorem (octocogiem alfa) w analizowanym wskazaniu.

Z uwagi na powyższe wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników dostępnych badań dla interwencji i komparatora. Wyniki te wskazują na przewagę efmoctocogu alfa wobec komparatora, co może przekładać się na rzadsze wkłucia dożylnie i mniejsza konieczność stosowania wkłuc centralnych oraz na mniejszą ilość podawanych czynników krzepnięcia przy zadowalającym poziomie bezpieczeństwa. Podczas stosowania terapii efmoctocogiem alfa mediana rocznego wskaźnika krwawień oraz krwawień do stawów wynosiła zero. Nie stwierdzono braku odpowiedzi na leczenie, u żadnego pacjenta leczonego efmoctocogiem alfa nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, u żadnego z pacjentów stosujących leczenie efmoctocogiem alfa zarówno w zasadniczej części badania, jak i podczas długoterminowego leczenia nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII.

Należy jednak zaznaczyć, że wykorzystane w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa badania, głównie III fazy (z randomizacją częściową (leczenie doraźne i leczenie raz w tyg.) oraz obserwacyjne), odnoszą się do szerszej populacji niż wnioskowana (obejmują także dorosłych do 65 r.ż.) oraz krótszego okresu obserwacji niż czas leczenia przewidywany w projekcie wnioskowanego programu lekowego.

Badań tych nie przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowaną w projekcie programu lekowego, czyli pacjentów pediatrycznych nowo zdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w analizie ekonomicznej, porównanie kosztów i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER) wykazało, że przy uwzględnieniu rzeczywistej ceny preparatu Advate (z przetargów prowadzonych przez MZ), stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z wyższymi kosztami leczenia i wyższym CER w każdym z analizowanych wariantów ceny preparatu Elocta.

Zgodnie z przyjętymi w analizie wpływu na budżet założeniami wnioskodawcy o zmniejszonym zużyciu czynnika VIII w profilaktyce i leczeniu krwawień w ramach programu względem standardowych czynników VIII krzepnięcia, całkowity roczny koszt stosowania produktu Elocta, będzie równy kosztom stosowania preparatu 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. Brak dodatkowych wydatków z budżetu NFZ po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu Elocta pomimo jego wyższej ceny jednostkowej, wynika z przyjęcia przez wnioskodawcę założenia o zmniejszonym poziomie zużycia czynnika VIII.

Brak jest dowodów z badań randomizowanych potwierdzających przyjętą przez wnioskodawcę tezę o przewadze efmoroctocogu alfa nad innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w zakresie występowania krwawień i niższego zużycia czynnika krzepnięcia. Istnieje także niepewność co do wielkości populacji docelowej, którą oszacowano z zastosowaniem ekstrapolacji danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących liczby oraz średniej masy ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia, w ramach zapobiegania krwawień w istniejącym programie lekowym.

Zgodnie z ogłoszeniem z dnia 27 kwietnia 2016 r. wyników postępowania przetargowego Zakładu Zamówień Publicznych przy MZ, w części dotyczącej czynników krzepnięcia minimum II generacji do stosowania w leczeniu hemofilii A, wybrany został produkt leczniczy NovoEight (turoctocog alfa), którego cena uzyskana w postępowaniu przetargowym jest niższa od ceny komparatora przedstawionego w analizach wnioskodawcy.

Mając powyższe na uwadze należy podkreślić, że różnica w kosztach stosowania wnioskowanej technologii z kosztami stosowania nowego komparatora jest jeszcze większa.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego z proponowaną ceną zbytu netto:

- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN 5909991246457 – [REDACTED];
- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246464 – [REDACTED];
- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do

- wstrzykiwań kod EAN 5909991246488 – [redacted]; [redacted];
- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246495 – [redacted]; [redacted];
- ELOCTA efmoroctocog alfa, 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246501 – [redacted]; [redacted];
- ELOCTA, efmoroctocog alfa, 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kod EAN 5909991246518 – [redacted]; [redacted];

do wydawania pacjentom bezpłatnie 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.

Warunki objęcia refundacją wnioskowano w dwóch wariantach - istniejącej grupy limitowej 1090.1 (warianty A) oraz nowej osobnej grupy limitowej (warianty B).

Wnioskodawca nie przedstawił instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu.

Czynnik VIII występuje w krwiobiegu w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda (ang. *von Willebrand Factor*, vWF), który chroni FVIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyńowego.

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:

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

Rokowanie związane z występowaniem hemofilii A jest korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego.

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), może wytworzyć się inhibitor, czyli krążący antykoagulant czynnika VIII (przeciwciało przeciwko FVIII).

W obecności inhibitora krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu, co w konsekwencji prowadzi do szybszego postępu artropatii hemofilowej.

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.

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.

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.

Dane zaczerpnięte z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że liczba pacjentów z hemofilią A w wieku 0-18 lat: w kolejnych latach 2010 do 2014 wynosiła odpowiednio: 738, 689, 659, 660 i 635 osób. Dane dotyczą liczby pacjentów ze wszystkimi postaciami hemofilii A.

W programie „Zapobiegania krwawieniom...” aktualnie zarejestrowanych jest 101 dzieci chorych na ciężką hemofilię A, przy czym czynnik VIII rekombinowany otrzymuje w programie lekowym 85 dzieci. Pozostałe z powodu obecności inhibitora lub udziału w badaniu klinicznym aktualnie nie otrzymują czynnika w programie. Rocznie rozpoznaje się około 15 nowych przypadków ciężkiej hemofilii A. Ponad 50% dzieci leczonych czynnikiem VIII rekombinowanym ma założony centralny cewnik żylny.

Alternatywna technologia medyczna

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

Obecnie w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (Advate, Kogenate Bayer, Recombinate, Nuwiq, NovoEight);
- osoczopochodne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (Immunate, Beriate, Octanate).

Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień we wnioskowanym programie „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 czynnikiem osoczopochodnym.

Zatem, jako alternatywne technologie medyczne dla leku wnioskowanego w ocenianym wskazaniu należy rozważyć inne, finansowane ze środków publicznych rekombinowane koncentraty czynnika VIII drugiej i wyższych generacji, wykluczając koncentraty osoczopochodne.

Produkt leczniczy będący przedmiotem rozważań zastępować może wyłącznie rekombinowane czynniki krzepnięcia co najmniej II generacji, czyli potencjalnie: Advate (octocog alfa), Kogenate Bayer (octocog alfa) i Nuwiq (simoctocog alfa), Novoeight (turoctocog alfa).

Z danych aktualnych na dzień złożenia wniosku, uzyskanych od NFZ wynika, iż wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII znajdujących się na liście leków dostępnych i finansowanych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z Hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”, produkt Advate (octocog alfa) (III generacja) miał dotychczas całkowity udział w rynku.

Został on wskazany przez wnioskodawcę, jako właściwy refundowany komparator dla wnioskowanej technologii.

Jednocześnie zgodnie z ogłoszeniem o wyniku postępowania z dnia 6 lipca 2016 roku w części dotyczącej czynników krzepnięcia do stosowania w hemofilii A minimum II generacji (poz. 2) wybrany został produkt leczniczy NovoEight (turoctocog alfa).

Opis wnioskowanego świadczenia

Efmoroktokog alfa (Elocta) jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym o wydłużonym okresie półtrwania - rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia VIII z usuniętą domeną B, kowalentnie związanym z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1.

Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu.

Efmoroktokog alfa wiąże się z noworodkowym receptorem Fc, skutkiem tego wykorzystując ten sam naturalnie występujący szlak do opóźnienia degradacji lizosomalnej, umożliwiał dłuższy okres półtrwania w osoczu niż w przypadku endogennego czynnika VIII.

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

Wskazania zarejestrowane obejmują leczenie i profilaktykę krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt Elocta można stosować we wszystkich grupach wiekowych

Wnioskowane wskazanie dotyczy zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A.

Dawkowanie w profilaktyce długotrwałej: zalecana dawka to 50 IU/kg mc. co 3-5 dni. Dawkę można dostosowywać w oparciu o reakcję pacjenta, w zakresie 25 do 65 IU/kg mc. U pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być podawanie częściowej lub w większych dawkach.

Wybrane kryteria kwalifikacji do modułów wnioskowanego programu lekowego ze wskazaniem wymaganego czynnika krzepnięcia:

- Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień
 - 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;
 - nowo zdiagnozowane 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).
- Moduł wtórnej profilaktyki krwawień
 - dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chore na hemofilię A, po wystąpieniu wylewów do stawów;
 - dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc);
 - zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego;
 - dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie

dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii przeprowadzono na podstawie zestawienia wyników 3 badań dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym (rFVIIIc; efmoroctocog alfa) z wynikami badania, w którym oceniano efektywność kliniczną komparatora (octocog alfa), ponieważ nie odnaleziono badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego lub pośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem (efmoroctocogu alfa z octocogiem alfa) w analizowanym wskazaniu.

Badania dla efmoroctocogu alfa:

- KIDS A-LONG – włączano do niego pacjentów do 12 roku życia chorych na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII; badanie otwarte, wielośrodkowe, III fazy; ocena w skali []: średnia, ze względu na brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu superiority lub non-inferiority); populacja: 71 pacjentów podzielona 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); okres obserwacji: 28 tygodni;
- A-LONG – włączano do niego pacjentów w wieku 12–65 lat chorych na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII, badanie wielośrodkowe, otwarte, III fazy z częściową randomizacją; ocena w skali []: średnia, ze względu na brak zamaskowania próby, brak pełnej randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu superiority lub non-inferiority); populację 165 uczestników przydzielono do 3 grup: grupa 1 (N=118), grupa 2 (N=24), grupa 3 (N=23); okres obserwacji: ≥50 dni ekspozycji;
- ASPIRE – przedłużona faza (ang. *extension study*) badań KIDS A-LONG i A-LONG; ocena w skali []: średnia, ze względu na brak zamaskowania próby, brak pełnej randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu superiority lub non-inferiority); populacja: pacjenci 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; okres obserwacji: przewidywany termin zakończenia badania: grudzień 2018; 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.

Badanie dla octocogu alfa:

- badanie ESPRIT - 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; ocena w skali Jadad: 3/5 oraz ocena w skali []: wysoka; okres obserwacji: około 10 lat; do podawania profilaktycznie rekombinowanego czynnika FVIII – octocog alfa, zrandomizowano 23 pacjentów; populacja analizowana objęła N=21; do grupy kontrolnej zrandomizowano 22

pacjentów do podawano doraźnie rekombinowanego czynnika FVIII – octocog alfa, populacja analizowana objęła N=19 pacjentów; typ hipotezy: brak.

Profil farmakokinetyczny efmoroctocogu alfa

Wyniki analizy porównawczej profilu farmakokinetycznego interwencji wnioskowanej (efmoroctocog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym) i rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (octocog alfa) na podstawie badań KIDS A-LONG i A-LONG:

- badanie KIDS A-LONG - okres półtrwania $t_{1/2}$, (czyli czas¹, w którym stężenie leku we krwi, w surowicy lub osoczu zmniejszy się do wartości początkowej, po zakończeniu fazy wchłaniania i dystrybucji), rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroctocog alfa) w obu badanych grupach wiekowych był podobny i wynosił:
 - 12,67 godziny w grupie <6 lat rFVIII Fc; N=23, $t_{1/2}$ 12,67 [11,23; 14,11];
 - 14,88 godziny w grupie 6–12 lat rFVIII Fc; N=31, $t_{1/2}$ 14,88 [11,98; 17,77];
- okres półtrwania $t_{1/2}$ 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;
- badanie A-LONG - zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (octocog alfa - produkt leczniczy Advate) wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym o połowę okresem półtrwania:
 - stosunek $t_{1/2}$ rFVIII Fc do $t_{1/2}$ rFVIII [95% CI] 1,5 [1,4; 1,7].

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 trwania badania ASPIRE, w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG, odnotowano:

- 51 epizodów krwawienia (23 u dzieci <6 lat i 28 u dzieci w wieku 6–12 lat), z czego u dzieci w wieku <6 lat i dzieci w wieku 6–12 lat odpowiednio:
 - u dzieci w wieku <6 lat - 82,6% krwawień zostało zatrzymanych po jednym wstrzyknięciu efmoroctocogu alfa, a 95,7% po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku;
 - odpowiedź na leczenie została oceniona jako znakomita lub dobra odpowiednio u 91,3%
 - u dzieci w wieku 6–12 lat - 82,1% krwawień zostało zatrzymanych po jednym wstrzyknięciu efmoroctocogu alfa, a 89,3% krwawień po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku;
- na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie dokonywanej po pierwszym wstrzyknięciu leku, stwierdzono, że odpowiedź na leczenie została oceniona jako znakomita lub dobra:
 - u 91,3% dzieci w wieku <6 lat;
 - u 92,6% dzieci w wieku 6–12 lat.
- 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;

¹ wyrażony w godzinach, im wyższa wartość tym lek jest wolniej usuwany z organizmu

- 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;
- 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.

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, w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie A-LONG, odnotowano:

- 566 i 262 epizody krwawienia, u pacjentów stosujących odpowiednio leczenie profilaktyczne i leczenie doraźne efmoroctocogiem alfa; z czego zatrzymano:
 - 90,8% krwawień po jednym wstrzyknięciu efmoroctocogu alfa;
 - 96,9% krwawień po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku;
- 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.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej efmoroctocogu alfa w leczeniu chorych z ciężką postacią hemofilii 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 dzieci poniżej 6 lat stanowiły 51,4% (N=18), a dzieci między 6 a 12 rokiem życia stanowiły 41,2% (N=14);
- mediana rocznego wskaźnika krwawień (N=69) wyniosła 1,96 ogółem;
- nastąpiło obniżenie rocznego wskaźnika krwawień w wyniku zastosowania efmoroctocogu alfa zarówno u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne FVIII, jak i leczenie doraźne FVIII przed rozpoczęciem badania, tak w grupie dzieci poniżej 6. roku życia jak i w grupie między 6 a 12 rokiem życia, w porównaniu z liczbą epizodów krwawień w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania podczas stosowania FVIII;
- w grupie dzieci wcześniej leczonych profilaktycznie osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII) obserwowano tendencję do zmniejszenia mediany średniej tygodniowej dawki leku podczas stosowania rFVIIIc (efmoroctocog alfa) w porównaniu do wcześniejszego leczenia profilaktycznego FVIII, przy podobnej bądź mniejszej częstości występowania krwawień;
- okres półtrwania rFVIIIc był zależnie od metody pomiaru dłuższy niż okres półtrwania rFVIII (octocog alfa; Advate) o 57% i 54% bądź o około 75% i 43%, odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej efmoroctocogu alfa w leczeniu chorych z ciężką postacią hemofilii A w populacji mieszanej - 12–65 lat.

Wyniki badania A-LONG

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

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

Wnioski z zestawienia danych:

- podczas 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 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,
- u osób przyjmujących efmoroctocog alfa nie stwierdzono braku odpowiedzi na leczenie w przypadku żadnego z pierwszych wstrzyknięć efmoroctocogu alfa, 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 niż powyżej liczba pacjentów (16,4% pacjentów w badaniu Kreuz 2005 i 14,5% pacjentów w badaniu Auerswald 2012) doświadczyła działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- u osób przyjmujących efmoroctocog 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 dotyczącym octocogu alfa okres leczenia i obserwacji był prawie 3-krotnie dłuższy niż w badaniu efmoroctocogu alfa),
- 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).

Bezpieczeństwo

Populacja dzieci do 12 roku życia

- Badanie KIDS A-LONG

- do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych z częstością $\geq 3\%$ należały: kaszel (N=13; 18,8%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (N=9; 13,0%).
 - nie zaobserwowano przypadku rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem (główny oceniany punkt końcowy) w żadnej z grup wiekowych;
 - u 85,5% uczestników (N=59/69) raportowano co najmniej jedno działanie niepożądane, 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 wystąpiło u 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 związany z zastosowanym leczeniem;
 - nie odnotowano rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego, lub jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem czy zgonu, w żadnej z grup.
- Badanie ASPIRE (pacjenci w wieku <12 lat)
 - do najczęstszych działań niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli (4,9%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,9%), upadek (4,9%), infekcje wirusowe (4,9%), wymioty (4,9%);
 - u 27 (44,3%) z 61 biorących udział w badaniu wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane;
 - u 6 (9,8%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane,
 - całkowita liczba ciężkich działań niepożądanych wynosiła 7;
 - nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika VIII u żadnego z pacjentów.

Populacja mieszana - 12–65 lat

- Badanie A-LONG
 - 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.
 - u 108 chorych (65,9%) z 169 pacjentów odnotowano wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego, przy czym łącznie pacjenci ci zgłosili 295 zdarzeń niepożądanych;
 - u 10 pacjentów (6,1%) zgłoszono przynajmniej jedno działanie niepożądane w ocenie badacza związane z zastosowanym leczeniem (rFVIII Fc).
 - u 14 uczestników (8,5%) zgłoszono przynajmniej 1 ciężkie działanie niepożądane.
 - zgłoszono 19 ciężkich działań niepożądanych, nie zostały one uznane, jako związane z zastosowanym leczeniem;
 - na 164 badanych zgłoszono działania niepożądane u:
 - 42,1% pacjentów (N=69) - o łagodnym nasileniu,
 - 14,0% (N=23) – umiarkowanym,
 - 9,8% (N=16) - o poważnym nasileniu.
 - 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)D
 - 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%).
 - Co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u 111 (74,0%) z 150 biorących udział w badaniu,
 - całkowita liczba ciężkich działań niepożądanych wynosiła 22;
 - u 17 (11,3%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane
 - nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika VIII u żadnego z pacjentów.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

- z danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Elocta wynika, że działania niepożądane obserwowano niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), a należały do nich między innymi: ból i zawroty głowy, bradykardia, nadciśnienie i uderzenia gorąca, ból dolnej części brzucha, ból stawów, mięśni i pleców, wysypka, wynik dodatni na przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII;
- doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu: po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów stosujących lek Elocta obserwowano wytwarzanie inhibitora czynnika VIII;
- 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;
- European Medicines Agency (EMA) ostrzega o możliwości wystąpienia reakcji alergicznych (występujących rzadko) takich jak: obrzęk twarzy, pokrzywka, wysypka, ucisk w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, uderzenia gorąca, swędzenie całego ciała, ból głowy, niskie ciśnienie krwi, senność, nudności, niepokój i szybkie bicie serca, powikłań związanych z tworzeniem się zakrzepów. W niektórych przypadkach reakcje te mogą być bardzo nasilone. Ponadto zamieszczona została informacja o ryzyku rozwoju inhibitorów czynnika VIII, co powoduje nieskuteczność terapii, a w konsekwencji utratę kontroli krwawienia, stąd pacjenci powinni być ściśle monitorowani w zakresie wystąpienia inhibitorów i należy u nich rozważyć inne leczenie;
- Food and Drug Administration (FDA) informuje, że niezbędne jest monitorowanie stężenia inhibitora czynnika VIII i wskazuje, że do najczęściej występujących ($> 0,5\%$) działań niepożądanych podczas stosowania rFVIII-Fc należały: bóle stawów, złe samopoczucie, bóle mięśni, bóle głowy i wysypka. FDA również ostrzega, że możliwe są reakcje nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny, a także powodować obrzęk naczynioruchowy, duszność, świszczący oddech, pokrzywkę czy świąd. Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- brak badań dotyczących efektywności klinicznej efmoroctocogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A, nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi, jako docelowej populacji we wnioskowanym programie;
- brak dobrej jakości badań randomizowanych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z komparatorem; brak badań bezpośrednio porównujących efmoroctocog alfa z aktywnym komparatorem, tj. rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (w tym wybranym przez wnioskodawcę komparatorem octocog alfa); brak możliwości

przeprowadzenia porównania pośredniego z uwagi na brak wspólnego komparatora w zidentyfikowanych badaniach;

- 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; pochodzą one z clinical study report; niemożliwa była ocena wiarygodności analizy w tym zakresie;
- jednocześnie na podstawie opublikowanych przedstawionych przez wnioskodawcę danych nie można wnioskować o istotnej statystycznie przewadze rFVIII-FC nad rFVIII w odniesieniu do m.in.: dłuższego okresu półtrwania, średniego czasu pozostawania leku w organizmie, większego pola pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu;
- dane, na podstawie których wnioskodawca przeprowadził analizę porównawczą profili farmakokinetycznych efmoroctocogu alfa i octocogu alfa nie zostały opublikowane, stąd brak możliwości potwierdzenia ich wiarygodności;
- w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie oceniano przeżycia całkowitego pacjentów.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- dane z badania A-LONG dotyczą populacji 12-65 lat, a więc szerszej, obejmującej pacjentów którzy nie są uwzględnieni w programie lekowym (> 18. roku życia);
- różnice w zakresie: stosowanej terapii przed rozpoczęciem badania, schematu leczenia oraz stosowanych dawek octocogu alfa, jak również czasu trwania okresu leczenia i obserwacji;
- wnioskowanie na podstawie porównania profilu farmakokinetycznego efmoroctocogu alfa i octocogu alfa jest utrudnione z uwagi na niską liczebność próby badanej i ograniczenie populacji pacjentów do pacjentów uprzednio leczonych;
- okres obserwacji w badaniach klinicznych wynosił maksymalnie 28 tygodni, a obserwacji w fazie przedłużonej badań nie został zakończony; wnioskowanie o utrzymaniu się skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w horyzoncie wnioskowanego programu obarczone jest niepewnością.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing schemes*, RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x PKB (3 x 43 334 zł)).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), które są tożsame z powodu braku udziału finansowego świadczeniobiorcy w leczeniu.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów. Koszty i konsekwencje zdrowotne zostały policzone poprzez równania opisujące poszczególne składowe koszty lub QALY odpowiednio w populacji stosującej efmoroctocogu alfa i octocog alfa (Advate).

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie - 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.

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).

Do obliczeń, jako faktyczny koszt komparatora, przyjęto realną cenę jednostkową produktu Advate (wariant C2) z przetargów organizowanych przez MZ (cena zawiera tylko VAT).

Porównanie kosztów leczenia i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER) 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 refundacji i sposobu dystrybucji preparatu Elocta.

Wyniki analizy podstawowej wskazują roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii w poszczególnych wariantach refundacji i dystrybucji Elocty, odpowiednio:

- wariant A1 - ██████████ PLN, CER 561 972 PLN/QALY;
- wariant A2 - ██████████ PLN, CER 535 211 PLN/QALY;
- wariant B1 - ██████████ PLN, CER 1 011 549 PLN/QALY;
- wariant B2 - ██████████ PLN, CER 963 380 PLN/QALY;
- wariant C2 - ██████████ PLN, CER 437 650 PLN/QALY – roczny koszt leczenia aktualnym² na dzień złożenia analiz komparatorem(Advate) (cena z przetargów MZ).

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.

Warianty B1, B2 pokazują pełen koszt stosowania preparatu Elocta.

² Zgodnie z ogłoszeniem wyników postępowania przetargowego Zakładu Zamówień Publicznych przy MZ, w części dotyczącej czynników krzepnięcia minimum II generacji wybrany został produkt leczniczy NovoEight (turoctocog alfa), i w chwili wydania rekomendacji cena komparatora jest jeszcze niższa niż przedstawiona w analizach wnioskodawcy.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że porównanie ceny produktu Elocta (A2, cena bez uwzględnienia marży hurtowej) do C2, wnioskowana technologia wykazuje mniejszy koszt rocznego stosowania niż w wariantcie C2, wyłącznie w wynikach trzech scenariuszy:

- porównania pośredniego przy ocenie różnic w zużyciu czynników i częstotliwości występowania krwawień (różnica w kosztach -4700,26 PLN);
- dolnej granicy zakresu niepewności dla parametrów określających różnicę w tygodniowym zużyciu czynnika VIII w profilaktyce między porównywanymi interwencjami (różnica w kosztach -13837,49 PLN);
- minimalnej zmiany rocznych współczynników występowania krwawień między porównywanymi interwencjami (różnica w kosztach -108807,56 PLN).

Koszt stosowania wnioskowanej technologii przy wariantcie cenowym A1 (z uwzględnieniem marży hurtowej 2,78 PLN/IU) wykazuje mniejszy koszt rocznego stosowania, względem C2, wyłącznie w scenariuszu minimalnej zmiany rocznych współczynników występowania krwawień między porównywanymi interwencjami (różnica w kosztach wyniosła - 84 513,47 PLN).

Najwyższy koszt stosowania produktu Elocta względem wariantu C2 zarówno:

- dla wariantu A1 jaki i A2 jest w scenariuszu uwzględniającym górną granicę zmiany tygodniowego zużycia produktu Elocta względem czynników standardowych i wynosi:
 - różnica w kosztach wariantów A1 vs C2: 249 215,11 PLN;
 - różnica w kosztach wariantów A2 vs C2: 224 921,02 PLN;
- dla wariantu B1 jaki i B2 jest dla grupy wiekowej powyżej 12 r. ż. I wynosi:
 - różnica w kosztach wariantów B1 vs C2: 992 046,09 PLN;
 - różnica w kosztach wariantów B2 vs C2: 912 271,38 PLN.

W każdym scenariuszu, biorąc pod uwagę utworzenie osobnej grupy limitowej wariant B1 i B2 (odpowiednio [redacted]), 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%.

Ceny zbytu netto produktu leczniczego Elocta (efmorococog alfa) za 1 IU przy której:

- różnica pomiędzy kosztem stosowania preparatu Elocta, a kosztem stosowania preparatu Advate jest równa zero, dla porównania wariantów:
 - A1 vs C2 wynosi [redacted];
 - A2 vs C2 wynosi [redacted];
 - B1 vs C2 wynosi [redacted];
 - B2 vs C2 wynosi [redacted];
- CUR dla preparatu Elocta jest równy współczynnikowi CUR dla preparatu Advate, dla porównania wariantów:
 - A1 vs C2 wynosi [redacted];
 - A2 vs C2 wynosi [redacted];
 - B1 vs C2 wynosi [redacted];
 - B2 vs C2 wynosi [redacted].

Obliczenia własne Agencji, ceny zbytu netto produktu leczniczego Elocta za 1IU (zakładając zrównanie wartości dla parametrów modelu wnioskodawcy: zużycie zasobów, liczba krwawień), przy założeniu

zrównania kosztów stosowania produktu Elocta z kosztami stosowania produktu Advate zależnie od wariantu wynoszą odpowiednio:

- A1 vs C2 - [REDACTED];
- A2 vs C2 - [REDACTED];
- B1 vs C2 - [REDACTED];
- B2 vs C2 - [REDACTED].

Zgodnie z ogłoszeniem z dnia 27 kwietnia 2016 r. wyników postępowania przetargowego Zakładu Zamówień Publicznych przy MZ, w części dotyczącej czynników krzepnięcia minimum II generacji wybrany został produkt leczniczy NovoEight (turoctocog alfa), i w chwili wydania rekomendacji uzyskana w postępowaniu przetargowym cena produktu wynosi:

[REDACTED]
[REDACTED]

Mając powyższe na uwadze należy podkreślić, że różnica w kosztach stosowania wnioskowanej technologii z kosztami stosowania nowego komparatora byłaby jeszcze większa.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności kosztowej.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- brak badań RCT potwierdzających przyjętą przez wnioskodawcę tezę o przewadze efmoctocogu alfa nad innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w zakresie występowania krwawień, zużycia czynnika krzepnięcia i jakości życia;
- założono dodatkowe korzyści wynikające z dłuższego okresu półtrwania efmoctocogu alfa wobec komparatora; Różnica w efektach zdrowotnych (QALY) uzyskana w modelu ekonomicznym wnioskodawcy między efmoctocogiem alfa, a octocogiem alfa wynika bezpośrednio z przyjęcia mniejszego odsetka występowania krwawień po stosowaniu efmoctocogu alfa w ramach profilaktyki; brak jest badań randomizowanych mogących potwierdzić przyjęcie powyższego założenia;
- założono korelację między dłuższym okresem półtrwania efmoctocogu alfa, a zmniejszeniem zużycia leku stosowanego w ramach profilaktyki w porównaniu z innymi czynnikami krzepnięcia VIII; brak jest badań RCT mogących potwierdzić przyjęcie powyższego założenia;
- przyjęte przez wnioskodawcę założenia o korelacji dłuższego okresu półtrwania i mniejszego zużycia leku pochodzą z dwóch publikacji których wyniki wzajemnie sobie przeczą; w publikacji Shapiro 2014 względem Young 2015 wykazano większe zużycie efmoctocogu alfa (o 4,4 IU na kg mc na tydzień) w porównaniu do innych czynników krzepnięcia VIII.
- dowody przedstawione przez wnioskodawcę pochodzą z badań jednoramiennych nieodpowiadających wnioskowanej populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi; uwzględnienie w badaniach populacji pacjentów wcześniej leczonych rekombinowanymi i osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia VIII, podczas gdy do programu kwalifikowani są wyłącznie pacjenci nowozdiagnozowani;

- badanie A-LONG przeprowadzono na populacji w wieku 12-65, natomiast projekt programu przewiduje stosowanie technologii do 18 roku życia – jest to niespójność kryteriów kwalifikacji do badania A-LONG z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego; 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;
- model ekonomiczny oparto na wynikach badania, z którego danych nie publikowano i ich weryfikacja nie jest możliwa; Dane dotyczące różnicy w zużyciu czynników krzepnięcia zaimplementowane do modelu pochodzą z nieopublikowanych danych dostarczonych przez wnioskodawcę.
- wnioskodawca nie przedstawił badań potwierdzających uzyskaną w modelu lepszą jakość życia pacjentów stosujących efmoroctocog alfa w porównaniu z jakością życia po zastosowaniu innych czynników krzepnięcia VIII.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- pominięto działania niepożądane porównywanych interwencji ze względu na brak odpowiednich danych;
- wnioskodawca odstąpił od przyjęcia w scenariuszu podstawowym horyzontu zgodnego z maksymalnym czasem leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego (tj. 18 letnim) argumentując, że „wyniki analizy dla kilkuletniego horyzontu czasowego będą w praktyce wielokrotnością wyników dla horyzontu jednorocznego”, co w rzeczywistej praktyce klinicznej może nie znaleźć potwierdzenia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości produktu leczniczego Elocta (efmoroctocog alfa) nad produktem leczniczym Advate, Agencja oszacowała (dla parametrów: zużycie zasobów, liczba krwawień), wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Elocta za 1IU, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania preparatu Elocta a kosztem stosowania preparatu Advate jest równa zero, i dla porównania wariantów:

- A1 vs C2 wynosi [redacted];
- A2 vs C2 wynosi [redacted];
- B1 vs C2 wynosi [redacted];
- B2 vs C2 wynosi [redacted].

W chwili wydania rekomendacji refundowanym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest produkt leczniczy NovoEight. Oszacowania własne Agencji, urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Elocta za 1IU (zakładając zrównanie wartości dla parametrów modelu wnioskodawcy: zużycie zasobów, liczba krwawień i przy wykorzystaniu jego modelu), przy założeniu zrównania kosztów stosowania

produktu Elocta z kosztami stosowania produktu NovoEight zależnie od wariantu wynoszą odpowiednio:

- A1 vs C2 - [redacted];
- A2 vs C2 - [redacted];
- B1 vs C2 - [redacted];
- B2 vs C2 - [redacted].

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w wyniku 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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym. Sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za lek.

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię wynosić będzie: 52 osoby (28 – 75) w I roku refundacji oraz 59 osób (30 – 88) w roku II.

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.

Brak dodatkowych wydatków z budżetu NFZ po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu Elocta pomimo jego wyższej ceny jednostkowej ([redacted] vs 1,97), wynika z przyjęcia przez wnioskodawcę założenia o zmniejszonym zużyciu czynnika VIII.

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 przeznaczonych 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 2018 roku.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ założenie o dodatkowych korzyściach wynikających z dłuższego okresu półtrwania efmoroctocogu alfa; wątpliwości budzi kwestia jakości dowodów naukowych; wnioskodawca przyjął założenie o zmniejszonym zużyciu czynnika VIII w profilaktyce i leczeniu krwawień w ramach programu względem standardowych czynników VIII krzepnięcia przy wyższej cenie jednostkowej względem komparatora.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak dobrej jakości (w tym badań randomizowanych), dowodów naukowych potwierdzających przyjętą przez wnioskodawcę tezę o przewadze efmoroctocogu alfa nad innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w zakresie występowania krwawień i niższego zużycia czynnika krzepnięcia;
- niepewność co do wielkości populacji docelowej, którą oszacowano z zastosowaniem ekstrapolacji danych NFZ dotyczących liczby oraz średniej masy ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia w ramach zapobiegania krwawień w istniejącym programie lekowym.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka, w ramach którego zobowiązałby się do ponoszenia wydatków wynikających z wywołania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią A.

Nie można zagwarantować, że w rzeczywistej praktyce klinicznej nie wystąpi powikłanie hemofilii antykoagulantem (inhibitorem).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny wskazuje brak uzasadnienia dla wykonywania u każdego dziecka badań wirusologicznych, jak wymaga projekt programu lekowego. Ekspert wskazuje, że „w punkcie 1. podpunkcie 6/ projektu programu, 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)””.

Należy wskazać, że zapisy programu określają zastosowanie wnioskowanej technologii w „pierwotnej profilaktyce krwawień nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Tymczasem zapisy w Charakterystyce Produktu Leczniczego Elocta wskazują, że nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ELOCTA u pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniach wykorzystanych w procesie oceny wnioskowanej technologii uczestniczyli pacjenci uprzednio leczeni zarówno czynnikami osoczopochodnymi, jak i rekombinowanymi.

Rekomendacje kliniczne nie wykluczają przyjmowania rekombinowanych preparatów FVIII u pacjentów uprzednio leczonych koncentratami osoczopochodnymi.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 rekomendacji zalecających stosowanie rekombinowanych koncentratów czynnika VIII w leczeniu hemofilii A bez jednoznacznej przewagi koncentratów rekombinowanych nad osoczopochodnym oraz rekomendowanych koncentratów cz. VIII o przedłużonym działaniu nad preparatami o standardowym okresie półtrwania, w tym:

- 2 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania koncentratów czynnika VIII w leczeniu hemofilii A:
 - Canadian Hemophilia Society, CHS 2016 - CHS wskazuje ELOCTATE, jako jeden z produktów dostępnych na rynku w Kanadzie, zalecanych u pacjentów z hemofilią A.
 - National Hemophilia Foundation – Medical and Scientific Advisory Council, NHF-MASAC 2015/2016 – wśród terapii możliwych do zastosowania w przypadku hemofilii A wymienia także rekombinowany koncentrat czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania.
- pozostałe odnalezione rekomendacje ogólnie odnoszące się do postępowania hemofilii A:
 - Bundesärztekammer – German Medical Association, GMA 2016;
 - Australian Haemophilia Centres Directors Organization, National Blood Authority, AHCD, NBA 2016;
 - Canadian Hemophilia Society, CHS 2016;
 - National Hemophilia Foundation – Medical and Scientific Advisory Council, NHF-MASAC 2015/2016 (USA);
 - Italian Association of Haemophilia Centres, AICE 2014;
 - The European Haemophilia Network, EUHANET 2013/2014;
 - World Federation of Hemophilia, WFH 2012/2013;
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT 2008;
 - European Association for Haemophilia and Associated Disorders, EHAD 2008;
 - Royal Foundation 'Victoria Eugenia', RFVE 2008 (Hiszpania);
 - United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation, UKHCDO 2008, 2010, 2012, 2014;

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych (w tym 1 negatywna - Australia 2015/2016) i 4 pozytywne lub pozytywne z ograniczeniami: Francja, Niemcy, Szwecja, Kanada – 2016 rok):

- The Therapeutic Goods Administration (TGA) Australian Government Department of Health, Australia 2015/2016 lek Elocta uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ale nie jest refundowany;
- Haute Autorité de Santé, HAS 2016 oraz Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG 2016 - w obydwu (IQWiG i HAS) rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniami

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;

- The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, TLV 2016 (Szwecja) rekomenduje stosowanie leku w ramach świadczeń gwarantowanych, ale zobligowała producenta Elocta do dostarczenia danych o skuteczności klinicznej do 31.10.2019 r.;
- Health Canada, HC 2016 zaakceptowało stosowanie produktów leczniczych Eloctate w profilaktyce i leczeniu pacjentów (bez względu na wiek) z hemofilią A.

W żadnym z krajów o zbliżonym do Polski PKB *per capita* wnioskowany produkt leczniczy nie jest finansowany. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Elocta jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA na 30 wskazanych (Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Szwecja, Wielka Brytania). 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 27.10.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.566.2016.MA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246457; Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246464; Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246488; Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246495; Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246501; Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU, 1 zestaw, EAN 5909991246518, 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 5/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246457, we wskazaniu: 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)”, nr 6/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246464, we wskazaniu: 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)”, nr 7/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246488, we wskazaniu: 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)”, nr 8/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246495, we wskazaniu: 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)”, nr 9/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246501, we wskazaniu: 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)”, nr 10/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246518, we wskazaniu: 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)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246457, we wskazaniu: 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)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246464, we wskazaniu: 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)”.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246488, we wskazaniu: 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)”.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246495, we wskazaniu: 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)”.
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246501, we wskazaniu: 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)”.
6. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246518, we wskazaniu: 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)”.
7. 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.