



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktów
lecniczych Rixubis (nonacog gamma)
w ramach programu lekowego:
„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B
(ICD-10 D66, D 67)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.5.2017

Data ukończenia: 14 kwietnia 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Baxalta Poland sp. z o. o

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Baxalta Poland sp .z o.o. 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: Baxalta Poland sp.z o.o.

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

ABR	Wskaźnik rocznej częstości krwawień (ang <i>annualized bleeding rate</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIEOP	Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica
AK	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ASH	American Society of Hematology
AST	aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DB	podwójne zaślepienie badania (double-blind)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EHA	European Hematology Association
ELT	eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GIN	Guidelines International Network
Haemo-QoL	Specyficzny dla hemofilii instrument oceny jakości życia
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (health related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICON2	akronim badania (Immune Thrombocytopenia Consortium of North America)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ISH	International Society of Hematology
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
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)
MEM	model efektów mieszanych (mixed effect model)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NDA	New Drug Application
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (National Institute for Health Research)
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)
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OR	iloraz szans (odds ratio)
PCC	koncentrat zespołu protrombiny (ang. <i>Prothrombin Complex Concentrate</i>)
PedsQL	Narzędzie do oceny jakości życia w populacji pediatrycznej
pdFIX	Osoczo pochodny koncentrat czynnika IX (ang. <i>plasma-delivery factor IX</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTP	wcześniej leczeni pacjenci (ang. <i>previously treated patients</i>)
PUP	Wcześniej nieleczeni pacjenci (ang. <i>previously untreated patients</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (risk difference)
rFIX	rekombinowany koncentrat czynnika IX (ang. <i>recombinat factor IX</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie MZ z dnia 18.12.2013 r. ws sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie MZ z dnia 02.04.2012 r. ws 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)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
TPO-RA	antagoniści receptora trombopoetyny (thrombopoietin receptor agonists)

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 Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	49
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	56
6.4.	Komentarz Agencji	56
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	60
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	64
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	64
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	64
12.	Kluczowe informacje i wnioski	66
13.	Źródła.....	69
14.	Załączniki.....	72

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa
Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z
analizami

08.02.2017 r.
PLA.4600.2044.2016.6.KWA

Przedmiot wniosku (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją leku Rixubis (nonacog gamma)

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090;
 - Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106;
 - Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120;
 - Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137;
 - Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144,
- Wnioskowane wskazanie:
Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67).

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:

- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090 – [REDACTED]
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106 – [REDACTED]
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120 – [REDACTED]
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137 – [REDACTED]
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144 – [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
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Wiedeń

Wnioskodawca

Baxalta Poland Sp z o.o.

ul. Książęca 4

00-498 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 8 lutego 2017 r., znak PLA.4600.2044.2016.6.KWA (data wpływu do AOTMiT 08.02.2017 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 produktów leczniczych:

- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144,

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.03.2017 r., znak OT.4351.5.2017.PK_JC.2. Dnia 31.03.2017 r., otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.00, ██████████ ██████████ Kraków, listopad 2016;
- Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Analiza Kliniczna Wersja 1.00, ██████████ ██████████ Kraków, listopad 2016;
- Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Analiza wpływu na budżet Wersja 1.0, ██████████ ██████████, Kraków, listopad 2016;
- Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Analiza Ekonomiczna Wersja 1.0, ██████████ ██████████, Kraków, listopad 2016;
- Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Aneks Wersja 1.00, ██████████ ██████████ Kraków, listopad 2016.

Uzupełnienie wymagań minimalnych do raportu HTA:

- Pismo i uzupełnienia: Dotyczy: Pisma o znaku OT.4351.5.2017.PK_JC.2, Warszawa 31 marca 2017, Załączniki: Analiza ekonomiczna. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. (dokument + płyta CD); Analiza wpływu na budżet. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. (dokument + płyta CD).

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, poza:

- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Populacja wskazana w opisie programu lekowego obejmuje nowozdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi pacjentów, podczas gdy do analizy klinicznej włączono badania obejmujące pacjentów leczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi, a ponadto w części badań uwzględniono pacjentów dorosłych.
- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Dawkowanie rekombinowanego czynnika IX zgodnie z zapisami programu lekowego wynosi 30-60 j.m./kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem, podczas gdy w badaniach włączonych do analizy klinicznej dawki wynosiły 40-80 j.m./kg m.c., 2 razy w tygodniu.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090 Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106 Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120 Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137 Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144
Kod ATC	B02BD04
Substancja czynna	rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA) – nonacog gamma
Wnioskowane wskazanie	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią typu B
Dawkowanie	<p>Dawka i czas trwania terapii zastępczej zależy od ciężkości niedoboru czynnika IX, umiejscowienia i nasilenia krwawienia, a także od stanu klinicznego pacjenta, jego wieku oraz parametrów farmakokinetycznych czynnika IX takich, jak odzysk przyrostowy czy okres półtrwania.</p> <p><u>Leczenie doraźne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 12 lat i starsi: Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na danych empirycznych, zgodnie z którymi 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o 0,9 j.m./dl (zakres wartości od 0,5 do 1,4 j.m./dl) lub o 0,9% aktywności prawidłowej Pacjenci w wieku poniżej 12 lat: Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na danych empirycznych, zgodnie z którymi 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o 0,7 j.m./dl (zakres wartości od 0,31 do 1,0 j.m./dl) lub o 0,7% aktywności prawidłowej <p><u>Profilaktyka*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 12 lat i starsi: zazwyczaj stosowane dawki wynoszą od 40 do 60 j.m. czynnika IX na kilogram masy ciała podawanych co 3–4 dni Pacjenci w wieku poniżej 12 lat: Zalecany zakres dawek wynosi od 40 do 80 j.m./kg w odstępach co 3–4 dni.
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy RIXUBIS zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonacog gamma). Czynniki IX jest jednocząsteczkową glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 68000 Da. Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K, syntetyzowany w wątrobie. Czynniki IX jest aktywowywany przez czynnik XIa w wewnętrznym szlaku krzepnięcia oraz przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnętrznym szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII aktywuje czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do powstania skrzepu.

* W niektórych przypadkach, zależnie od farmakokinetyki czynnika oraz wieku, fenotypu krwawienia i aktywności fizycznej danego pacjenta, konieczne może być stosowanie krótszych odstępów między dawkami lub wyższych dawek.

Źródło: ChPL Rixubis

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [Źródło: ChPL Rixubis]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu (USA): 26.06.2013 r. – dorośli. 12.09.2014 - dzieci; (UE):19.12.2014 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX). Produkt leczniczy RIXUBIS jest wskazany do stosowania u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych.
Status leku sierocego	TAK
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy RIXUBIS (nonacog gamma) w przedmiotowym wskazaniu nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090 – [redacted] Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106 – [redacted] Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120 – [redacted] Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137 – [redacted] Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Wskazania w ramach programu lekowego: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10; D66; D67) 1) Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci z hemofilią B
---	---

	<p>2) Wtórna profilaktyka krwawień u dzieci z hemofilią B</p> <p>3) Zapewnienie czynnika IX do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u pacjentów od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 26 roku życia z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach powyższej profilaktyki – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji.</p> <p>1.2. <u>Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</u></p> <p>1.3. <u>Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</u></p> <p>1) dla grupy określonej w ust. 1.1 – czynniki osoczopochodne (ludzkie) oraz koncentraty rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji;</p> <p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2 – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.</p> <p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień – jest prowadzona u pacjentów od 1 dnia życia do ukończenia 26 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów. Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji.</p> <p>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentratów rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji dla pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	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).

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskowanym wskazaniem, opisanym w załączonym projekcie programu lekowego. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10 D 67 – Dziedziczny niedobór czynnika IX.

Kod ICD-10 D67 obejmuje hemofilie typu B (chorobę Christmаса), niedobór:

- czynnika IX (włączając defekt funkcjonalny);
- czynnika przeciwhemofilowego B (PTC, ang. Plasma Thromboplastin Component)

[Źródło: ICD-10 Version:2016]

Hemofilia typu B (syn. choroba Christmаса) – jest dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi związanym z chromosomem X (podobnie jak hemofilia typu A), spowodowanym niedoborem czynnika krzepnięcia IX (FIX *ang. factor IX*). Czynnikiem IX jest 415-aminokwasową proteazą serynową, syntetyzowaną w wątrobie. Wraz z czynnikami krzepnięcia II, VII i X stanowi grupę czynników zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna jest witamina K. Nastęstwem niedoboru czynnika IX jest powstanie skrzepu o słabej strukturze który łatwo ulega rozpadowi, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień. Wyróżnia się 3 postacie hemofilii typu B w zależności od stężenia FIX: ciężką <1% normy, umiarkowaną 1-5% normy, i łagodną >5-50% normy.

[Źródło: Windyga 2010, PTHiT 2016, Klukowska 2012]

Etiologia i patogeneza

Niedobór FIX jest skutkiem mutacji w genach kodujących czynniki krzepnięcia. Gen czynnika IX jest podatny na nowe mutacje, opisano ponad 2100 mutacji we wszystkich regionach genu FIX odpowiedzialnych za wystąpienie choroby. Hemofilia B należy do schorzeń sprzężonych z płcią, pojawia się głównie u mężczyzn, zaś kobieta przekazująca cechę jest jej nosicielką.

Hemostaza pierwotna, czyli skurcz mięśniówki naczyniowej oraz adhezja, aktywacja i agregacja płytek krwi u chorych na hemofilię przebiegają prawidłowo. Jednakże płytkowy czop hemostatyczny nie jest dostatecznie wzmocniony włóknikiem, gdyż w następstwie niedoboru czynników VIII lub IX nie jest wytwarzana dostateczna ilość trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrynę. Skrzep o słabej strukturze tak jak wcześniej wspomniano ulega łatwo rozpadowi, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień.

[Źródło: Windyga 2010]

Epidemiologia

Hemofilia występuje z częstością 1 na 10 000 urodzeń. Szacuje się, że 80–85% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię A, a jedynie 15–20% na hemofilię B. Według danych Światowej Federacji Hemofilii (World Federation of Haemophilia; WFH) opublikowanych w 2010 r., liczba chorych na hemofilię na świecie wynosi około 400 000. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. U około 30–50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest negatywny.

[Źródło: PTHiT 2016]

Przebieg choroby u dzieci

W hemofilii A i B występują takie same objawy kliniczne, uwarunkowane jedynie postacią choroby. Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

- **Ciężka postać hemofilii:** Pierwsze objawy występują najczęściej w drugim półroczu życia, kiedy niemowlę jest bardziej aktywne ruchowo. Objawem tym jest wzmożone siniaczenie się dziecka, czasami krwawienie z błony śluzowej jamy ustnej lub języka. Znacznie rzadziej pierwsze krwawienia pojawiają się w okresie noworodkowym w postaci krwawienia z pięty po pobraniu krwi na badania przesiewowe w kierunku fenylketonurii i hipotyreozy, krwawienia do mięśni uda po podaniu witaminy K lub szczepieniu przeciwko HBV lub krwawienia śródczaszkowego. Charakterystyczne dla hemofilii wylewy krwi do stawów występują najczęściej od 2-3 roku życia i dotyczą stawów skokowych, kolanowych i łokciowych. Typowe dla ciężkiej postaci hemofilii nawroty krwawień do stawów prowadzą do postępujących zmian w błonie maziowej, chrząstce i kościach stawu, określanymi nazwą artropatii hemofilowej. Artropatia związana jest z narastającymi ograniczeniami ruchomości i zaburzeniami czynności stawu, w wyniku których

dochodzi do ograniczenia możliwości wykonywania codziennych czynności życiowych. W następstwie nawet niewielkich urazów może dochodzić do krwawień do ośrodkowego układu nerwowego, narządów jamy brzusznej, jamy opłucnej i otrzewnej, z przewodu pokarmowego, błon śluzowych jamy ustnej, nosa czy dróg moczowych.

- Umiarkowanie ciężka postać hemofilii: Objawy występują często również wcześniej, jak w ciężkiej postaci hemofilii. Nasilenie krwawień jest mniejsze. Wylewy do stawów występują rzadziej, nawroty nie są typowe, artropatia hemofilowa może nie występować lub uszkodzenie stawu jest znacznie mniejsze niż w ciężkiej postaci choroby. Po ekstrakcjach zębów i zabiegach operacyjnych zawsze występują obfite, przedłużone krwawienia.
- Łagodna postać hemofilii: W tej grupie mieszczą się dzieci z niewielkim zmniejszeniem stężenia czynnika IX, u których nieprawidłowe krwawienia pojawiają się dopiero po dużych urazach lub zabiegach operacyjnych, nigdy nie występują krwawienia do stawów lub sporadycznie po bardzo dużych urazach lub intensywnych ćwiczeniach fizycznych. U dzieci z mniejszym stężeniem FIX może być zauważalna większa skłonność do siniaczenia się. Po wystarczająco dużych urazach może się pojawić krwawienie o każdej lokalizacji. Rozpoznanie choroby zwykle ustalane jest znacznie później niż ciężkiej i umiarkowanej postaci. Artropatia hemofilowa w łagodnej postaci nie występuje.

[Źródło: Klukowska 2012]

Diagnostyka

W przypadku podejrzenia skazy krwotocznej początkowo wykonuje się testy przesiewowe hemostazy, które obejmują oznaczenie: liczby płytek krwi, czasu krwawienia lub czasu okluzji, czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu trombinowego lub stężenia fibrynogenu.

Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych, dokładnie zebranego wywiadu rodzinnego oraz wyników badań laboratoryjnych.

[Źródło: Windyga 2010]

Leczenie

Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii B stosuje się:

- liofilizowane koncentraty FIX wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczo pochodne, pdFIX), lub wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane, rFIX),
- desmopresynę (1-deamino-8-D-arginino wazopresynę, DDAVP),
- leki hamujące fibrylizację, czyli antyfibrynolityki,

W przeszłości leczenie hemofilii B obejmowało również koncentraty zespołu protrombiny (ang. *Prothrombin Complex Concentrate*, PCC), które zawierają czynniki krzepnięcia IX, II, VII i X. Obecnie nie zaleca się stosowania PCC u pacjentów z hemofilią B, z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, jakie te koncentraty niosą. Definicję poszczególnych protokołów leczenia przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Definicje protokołów podawania czynnika krzepnięcia w leczeniu hemofilii

Rodzaj protokołu	Definicja
Leczenie epizodyczne („na żądanie”)	Leczenie stosowane w czasie klinicznie ewidentnego krwawienia.
Profilaktyka ciągła	
Profilaktyka pierwotna	Regularne, ciągłe* leczenie rozpoczęte w nieobecności udokumentowanej chrzęstno-kostnej choroby stawów, co określa się na podstawie badania fizykalnego i/ lub badań obrazowych, rozpoczęte przed drugim epizodem ewidentnego krwawienia do dużego stawu, oraz przed 3 r.ż.**
Profilaktyka wtórna	Regularne, ciągłe* leczenie rozpoczęte po 2 lub więcej krwawieniach do dużych stawów**, przed początkiem choroby stawów, udokumentowanej badaniem fizykalnym i badaniami obrazowymi
Profilaktyka trzeciorzędowa	Regularne, ciągłe* leczenie rozpoczęte po ujawnieniu się choroby stawów, udokumentowanej badaniem fizykalnym i zdjęciami rentgenowskimi
Profilaktyka przerywana („okresowa”)	Terapia mająca zapobiec krwawieniom, stosowana w czasie nie przekraczającym 45 tygodni w roku

* Jako ciągłą terapię definiuje się plan leczenia przez 52 tygodnie w roku oraz utrzymanie infuzji o uprzednio ustalonej częstotliwości przez co najmniej 45 tygodni (85%) w analizowanym roku; ** Duże stawy – skokowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe.

[Źródło: WFH 2012]

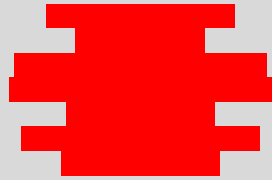
Przebieg naturalny hemofilii B

Naturalny przebieg choroby, zwłaszcza ciężkiej postaci, prowadzi do poważnego uszkodzenia stawów w następstwie krwawień oraz przedwczesnej śmierci w wyniku trudnych do opanowania krwawień.

[Źródło: Klukowska 2016]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych

Dane NFZ*	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr n. med. Michał Matysiak – KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
Liczba pacjentów w wieku 0-18 lat, z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym, wg ICD-10: D67 (wraz z podkodami): 2012: 142 2013: 132 2014: 136 2015: 131 2016: 139	<ul style="list-style-type: none"> Liczba osób z ocenianym wskazaniem w Polsce: 55 dzieci (w tym 37 otrzymuje profilaktykę czynnym osoczo pochodnymi, a 17 dostępnym czynnikiem rekombinowanym) Liczba nowych przypadków w ciągu roku: 3-4 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba osób z ocenianym wskazaniem w Polsce: 20 dzieci Liczba nowych przypadków w ciągu roku: 1-3 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba osób z ocenianym wskazaniem w Polsce: 20 dzieci Liczba nowych przypadków w ciągu roku: 1-3

* - dane odnoszą się do wszystkich pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D67 (wraz z podkodami), bez względu na ciężkość choroby.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 16.03.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili niesystematyczne wyszukiwanie polsko- i anglojęzycznych rekomendacji klinicznych dotyczących hemofilii B. W tym celu wykorzystano przeglądarki google i google scholar, przeszukano bazę Medline oraz:

- strony internetowe/bazy danych następujących organizacji zajmujących się tematyką ochrony zdrowia:
 - Guidelines International Network (GIN),
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC),
 - Prescrire International,
 - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
 - National Guideline Clearinghouse (NGC),
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG),
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
 - Trip DataBase,
 - UpToDate,
 - Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
 - Narodowe Centrum Krwiodawstwa – Wojskowy Instytut Medyczny (NCK-WIM).
- strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT),
 - World Federation of Hemophilia (WFH),
 - European Association for Haemophilia and Associated Disorders (EHAD),
 - Medical and Scientific Advisory Council (MASAC),
 - Australian Haemophilia Centres Directors Organization (AHCDO),
 - The British Committee for Standards in Haematology (BSH),
 - Canadian Hemophilia Society (CHS),
 - Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE),

- Royal Foundation 'Victoria Eugenia' (RFVE),
- United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation (UKHCDO).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 10 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w hemofilii, w tym 2 rekomendacje światowe: MASAC 2016, WFH 2012; 5 wytycznych postępowania w krajach europejskich: AICE 2014 – Włochy, UKHCDO 2008/2011/2013 – W Brytania (3 dokumenty), RFVE 2008 – Hiszpania; 2 rekomendacje polskie: PTHiT 2016, NCK-WIM 2014 oraz jedną rekomendację australijską: AHCDO 2016.

Według odnalezionych wytycznych leczenie hemofilii typu B powinno opierać się na stosowaniu osoczo pochodnych oraz rekombinowanych koncentratów czynnika IX. W przypadku 6 wytycznych: 1 polskiej (PTHiT) i 5 zagranicznych (MASAC, AHCDO, AICE, UKHCDO, RFVE) ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowane (rFIX) w porównaniu z koncentratami osoczo pochodnymi (pdFIX) preferuje się / sugeruje stosowanie koncentratów rekombinowanych, natomiast preparaty osoczo pochodne powinny być stosowane jedynie w przypadku braku rekombinowanych lub wymogu natychmiastowego rozpoczęcia leczenia (AHCDO). Jedynie światowa rekomendacja WFH nie preferuje któregośkolwiek rodzaju czynnika, a ewentualne preferencje powinny być zgodne z lokalnymi kryteriami leczenia. Należy także podkreślić, że preparaty rekombinowane charakteryzuje niższy odzysk czynnika IX w porównaniu do produktów osoczo pochodnych a co za tym idzie skuteczne leczenie rFIX będzie obejmowało wyższe dawki niż podanie pdFIX.

Polskie wytyczne PTHiT wskazują, że profilaktyka pierwotna krwawień powinna zostać wdrożona u wszystkich pacjentów z ciężką hemofilią A/B, natomiast u pacjentów, u których nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej.

Szczegółowy opis poszczególnych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<p>MASAC 2016 Świat</p>	<p>Preparaty stosowane w leczeniu hemofilii typu B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. rFIX – wytwarzane w komórkach CHO (ang. Chinese hamster ovary) co zapewnia brak białek pochodzących z osocza ludzkiego lub zwierzęcego lub są wykorzystywane w ostatnim etapie produkcji (rFIX trzeciej generacji), dzięki czemu ryzyko zakażenia wirusowego jest dużo niższe niż w przypadku pdFIX. <u>Koncentraty rFIX są rekomendowane w leczeniu hemofilii B.</u> 2. pdFIX – dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów, ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV znacznie się zmniejszyło w porównaniu ze stosowanymi dawniej preparatami z krwi. Pozostaje niewielka możliwość przeniesienia wirusa z obecnie dostępnych pdFIX. Ewentualna transmisja ludzkiego parwowirusa B19 i wirusa zakażenia wątroby typu A również zostało znacznie zredukowane za pomocą specyficznych metod inaktywacji tych wirusów. <p>Leczenie hemofilii typu A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII lub IX</p> <p>Rozwój inhibitora jest najczęstszym i najcięższym powikłaniem leczenia hemofilii. Poniżej wskazane preparaty zostały dopuszczone do obrotu w leczeniu epizodów krwawienia u osób z inhibitorami. Produkty te nie mogą być stosowane wymiennie. Wybór preparatu zależy od wielu czynników, w tym od rodzaju inhibitora (o niskiej lub wysokiej odpowiedzi), jego bieżącego miana przeciwciał, lokalizacji krwawienia czy poprzedniej odpowiedzi na te preparaty. W przypadku inhibitorów o wysokim mianie przeciwciał wywołanie tolerancji immunologicznej jest najlepszym rozwiązaniem stosowanym w celu wyeliminowania go. Zdecydowanie zaleca się konsultację z Centrum Leczenia Hemofilii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEIBA– Aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny (aPCC) zawiera aktywowane czynniki IIa, VIIa i Xa. Czynniki są zdolne do omijania inhibitora czynnika VIII lub IX w celu promowania hemostazy (zatrzymania krwawienia). Substancja ta pochodzi z ludzkiego osocza i jest stosowana z oparami ciepłej pary wodnej i z nanofiltracją w celu eliminacji wirusów, • NovoSeven RT – rFVIIa jest wskazany do stosowania w leczeniu osób z inhibitorami czynnika VIII lub IX. Jest produkowany z komórek nerki chomika. W procesie jego produkcji stosowane są białka nie ludzkie, lecz zwierzęce. Jest stabilizowany mannitolem (produkt rekombinowany drugiej generacji). W związku z tym ryzyko transmisji wirusów ludzkich jest biskie zero.
<p>PTHiT 2016 Polska</p>	<p>Wybór koncentratów czynników krzepnięcia w leczeniu hemofilii A i B</p> <ul style="list-style-type: none"> • W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów, • Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowane w porównaniu z koncentratami osoczo pochodnymi, <u>sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych.</u> Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV, • Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone (zawiera FVIII i FIX) i krioprecypitat

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(zawiera FVIII, ale nie zawiera FIX) nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym (dostępne jedynie w wyjątkowych sytuacjach zagrażającym życiu przy braku preparatów poddanych inaktywacji),</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny w leczeniu krwawień w hemofilii B (ryzyko wystąpienia pow kłań zakrzepowo-zatorowych). <p>Długookresowa profilaktyka krwawień hemofilii typu A lub B</p> <ul style="list-style-type: none"> U wszystkich pacjentów z ciężką hemofilią A/B należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień, natomiast u pacjentów, u których nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej. U pacjentów z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki, Pacjenci objęci długoterminową profilaktyką u których nie występują żadne samoistne krwawienia i z łagodnym fenotypem krwotocznym, można rozważyć zakończenie regularnego leczenia czynniami krzepnięcia z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej. U tych pacjentów należy stosować okresową profilaktykę krwawień w sytuacjach zwiększonej aktywności fizycznej (zwiększone ryzyko krwawień), Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FIX w ramach profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii B podawanie FIX w dawce 25–50 IU/kg 2 razy w tyg. (ze wzgl. na różnice właściwości farmakokinetycznych pdFIX i rFIX, dawki rFIX mogą być większe niż pdFIX). Koncentrat czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano (szczyt aktywności czynnika powinien przypadać w ciągu dnia), W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci powinni być poddawani regularnym (nie rzadziej niż co 6–12 mies.) w celu oceny skuteczności leczenia.
<p>AHCDO 2016 Australia</p>	<p>Profilaktyka jest standardem leczenia ciężkiej hemofilii u dzieci. <u>Rekombinowane czynniki krzepnięcia są bardziej preferowane w leczeniu hemofilii niż osoczo pochodne</u>. Osoczo pochodne czynniki krzepnięcia powinny być stosowane jedynie w przypadku pacjentów wymagających natychmiastowego leczenia, gdy preparaty rekombinowane nie są dostępne.</p> <p>Koncentraty czynnika IX</p> <ul style="list-style-type: none"> Koncentraty rFIX są leczeniem z wyboru w hemofilii typu B, Czyste koncentraty FIX są bardziej preferowane od koncentratów typu PCC.
<p>NCK-WIM 2014 Polska</p>	<p>Długoterminowa (pierwotna) profilaktyka krwawień wśród stawowych u chorych na ciężką postać hemofilii B czynnikiem IX w dawce 25–50 j.m./kg przetacza się 2 razy w tygodniu. Profilaktyka pierwotna powinna zostać wdrożona przed lub po pierwszym wylewie dostawowym i przed ukończeniem 2 roku życia. Leczenie profilaktyczne powinno być kontynuowane aż do ukończenia wzrostu kostnego.</p>
<p>AICE 2014 Włochy</p>	<p>Rekomendacje główne dot. leczenia hemofilii</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie rekombinowanych preparatów jest zalecane w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> wcześnie nieleczonych pacjentów (PUP), minimalnie leczonych pacjentów oraz pacjentów leczonych uprzednio (PTP) jedynie preparatami rekombinowanymi, seropozytywnych pacjentów z klinicznymi objawami braku odporności (podwyższone ryzyko zakażenia parwowirusem lub innym patogenem pochodzącym z krwi), PTP preparatami osoczo pochodnymi którzy nie są nosicielami HCV, HCV został zwalczony samoistnie, pacjent przeszedł leczenie przeciwwirusowe. Pacjenci mogą także kontynuować leczenie preparatami osoczo pochodnymi, PTP leczeni preparatami osoczo pochodnymi którzy cierpią na przewlekłe zakażenie HCV lub Pacjenci seropozytywni bez objawów niedoboru odporności powinni kontynuować aktualne leczenie preparatami osoczo pochodnymi. <p>Rekomendacje dot. leczenia hemofilii typu B</p> <ul style="list-style-type: none"> Rodzaj preparatu (pd/r) FIX powinien być dostosowywany według rekomendacji głównych, Aktualne preparaty FIX posiadają wysoką skuteczność w profilaktyce oraz w leczeniu krwawień. Preparaty PCC nie powinny być stosowane, gdyż dostępne są wysokooczyszczzone preparaty osoczo pochodne oraz rekombinowane, Pierwotna profilaktyka powinna obejmować dawek 40 IU/kg koncentratu FIX dwa razy w tygodniu.
<p>WFH 2012 Świat</p>	<p>Do leczenia hemofilii i innych dziedzicznych skaz krwotocznych silnie zaleca się stosowanie koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia, a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza (poziom 5 rekomendacji*).</p> <p>Rozpoczęcie profilaktyki jest jedną z opcji u bardzo małych dzieci z ciężką hemofilią typu B, leczenie obejmuje podanie czynników krzepnięcia raz w tygodniu i powinno być modyfikowane w zależności od krwawień czy dostępności wkucia żylnego.</p> <p><u>WFH nie preferuje leczenia koncentratami rekombinowanymi wobec koncentratów uzyskiwanych z osocza</u>. Wybór między tymi klasami produktu musi być dokonany zgodnie z lokalnymi kryteriami.</p> <p>Koncentraty czynnika IX</p> <ul style="list-style-type: none"> Koncentraty czynnika IX są lekami z wyboru w hemofilii B. Istnieją dwa rodzaje koncentratów czynnika IX: czyste koncentraty czynnika IX (osoczo pochodne lub rekombinowane); koncentraty czynnika IX zawierające również czynniki II, VII, IX i X, znane jako koncentraty czynników zespołu protrombiny (PCCs) są one rzadko stosowane, Gdy to możliwe, w leczeniu preferuje się stosowanie czystych koncentratów czynnika IX, a nie PCC

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(ryzyko zakrzepicy lub zatorowości) (poziom 2 rekomendacji), szczególnie w przypadku: zabiegu chirurgicznego, choroby wątroby, długotrwałego leczenia dużymi dawkami, wystąpienie wcześniejsze zakrzepicy lub jej ryzyko, stosowanie leków o potencjale trombotycznym (w tym anty brynolitycznych),</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>rFIX charakteryzuje niższy odzysk w porównaniu do produktów osoczopochodnych</u> każda jednostka takiego czynnika IX na kg masy ciała we wlewie podwyższa aktywność czynnika IX w przybliżeniu o 0,8 j.m./dl u dorosłych i 0,7 j.m./dl u dzieci < 15 roku życia. Przyczyny gorszego odzysku w przypadku rFIX nie są do końca wyjaśnione.
<p>UKHCDO 2013/2011/2008 Wielka Brytania</p>	<p>Produkty terapeutyczne stosowane w leczeniu hemofilii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wrodzoną hemofilią powinni być leczeni rekombinowanymi koncentratami, zwłaszcza jeśli nigdy nie otrzymywali koncentratów osoczopochodnych, • Hemofilia B: <u>Rekombinowany czynnik IX jest zalecany w leczeniu hemofilii B</u>. Gdy rFIX jest niedostępny leczenie powinno obejmować wysokiej czystości preparaty pdFIX, ponieważ zmniejszają one ryzyko aktywacji zespołu czynników protrombiny które może spowodować zakrzepicę. <p>Leczenie krwawień u noworodków z hemofilią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekombinowany koncentrat czynnika VIII lub IX jest leczeniem z wyboru w hemofilii A lub B, leczenie powinno być wprowadzone tak szybko jak to możliwe (**stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: C), • istnieją pewne dowody na to, że u noworodków, zwłaszcza wcześniaków, może nastąpić zmniejszenie odzysku i zwiększenie klirensu IX i dlatego skuteczna terapia może wymagać stosowania wyższych dawek, • terapia zastępcza w okresie noworodkowym powinna być monitorowana – noworodki mogą wymagać większych dawek, aby osiągnąć pożądaną poziom czynnika i mogą wykazywać skrócony czas półtrwania czynnika (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: B), • wirusowo inaktywowane świeżo mrożone osocze 15-25 mls/kg może być podawane, jeśli istnieje potrzeba pilnego leczenia, przed potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: C). <p>Profilaktyczne leczenie noworodków</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótkoterminowa profilaktyka noworodków czynnikiem IX może być potencjalnym podejściem do zmniejszenia ryzyka krwotoku wewnątrzczaszkowego i innych istotnych problemów krwotocznych w okresie noworodkowym, ale zagadnienie to do tej pory nie było przedmiotem żadnych systematycznych badań, • krótkoterminową profilaktykę należy rozważyć po przedwczesnym porodzie (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: C). <p>Hemofilia powikłana inhibitorem czynnika VIII lub IX</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci wymagający terapii zastępczej koncentratem, włączając uprzednio leczonych pacjentów powinni być leczeni rekombinowanym czynnikiem VIII/IX (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: C), • Szczególną uwagę należy zwrócić na próbę indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, ze względu na stosunkowo niską szybkość reakcji, ryzyko anafilaksji i zespołu nerczycowego.
<p>RFVE 2008 Hiszpania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie <u>koncentratów rFIX w leczeniu hemofilii typu B jest bezpieczne i skuteczne</u>. Pomimo niższego odzysku czynnika rekombinowane preparaty są równie skuteczne jak preparaty osoczopochodne, dodatkowo znacznie zmniejszają ryzyko zakażenia wirusowego, • rFIX oraz rFVIII są preferowane w leczeniu hemofilii. Pacjenci stosujący koncentraty osoczopochodne powinni stopniowo być przełączani na koncentraty rekombinowane we wszystkich ośrodkach leczenia hemofilii.

*Poziomy dowodów naukowych, według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011, ** system GRADE: Stopnie rekomendacji. Silne zalecenia (stopień 1, "zalecany") są przyjmowane w przypadku, gdy że pożądane efekty (korzyści zdrowotne, zmniejszone koszty i obciążenia) przeważają nad efektami niepożądanymi (szkodą, kosztami i obciążeniami); słabe zalecenia (stopień 2, "zasugerowano") przyjmowane, gdy wielkość potencjalnych korzyści jest mniej pewna. Poziom dowodów: A – wysoka jakość dowodów naukowych (RCT), B – umiarkowana, C – niska.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 14 kwietnia 2017 r. uzyskano 3 opinie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr n. med. Michał Matysiak – KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„(a) Preparat osoczopochodny czynnika IX (leczonych 37 dzieci), czyli około 66% (b) Preparat rekombinowany czynnika IX (leczonych: 18 dzieci), czyli około 34%”	„Obecnie w ramach programu zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią B stosowany jest produkt – BeneFIX firmy Pfizer. Leczeniu nim poddani są wszyscy pacjenci z hemofilią B uczestniczący w programie profilaktyki pierwotnej w liczbie 18 dzieci oraz 1 dziecka z inhibitorem i 1 dziecka na ITI.”	„Aktualnie wszystkie dzieci w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B chore na hemofilię B, Uprzednio nie leczone czynnikiem osoczopochodnym leczone są rekombinowanym cz. IX o nazwie BeneFIX. Jest ich 20.”
Technologie medyczne które zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię	„Preparat osoczopochodny czynnika IX”	„Proponowany nowy produkt leczniczy ma takie samo działanie jak stosowany dotychczas, może więc go zastąpić. Ewentualne zastąpienie dotychczas stosowanego produktu przez nowy proponowany we wniosku zależy wyłącznie od wyników przetargu.”	„Wszystkie dzieci aktualnie leczone koncentratem BeneFIX są kandydatami do leczenia wnioskowanym lekiem.”
Najtańsza technologia stosowaną w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Preparat osoczopochodny czynnika IX”	„Nie dotyczy Jak dotąd w kraju dostępny jest jeden produkt spełniający warunki programu”	„Wobec tego, że BeneFIX jest aktualnie jedynym rekombinowanym koncentratem cz. IX dostępnym w Polsce nie można wskazać tańszej technologii.”
Technologia najskuteczniejsza za stosowaną w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Preparat rekombinowany czynnika IX”	„Rekombinowane czynniki krzepnięcia są obecnie rekomendowane w terapii chorych na hemofilię B”	„BeneFIX, rekombinowany koncentrat jest lekiem stosowanym w Polsce od 2010 roku wśród dzieci chorych na hemofilię typu B. Jest skuteczny w leczeniu krwawień, zapobieganiu krwawieniom oraz w zabiegach operacyjnych.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach analizowanego wskazania przedstawiono w tabeli poniżej (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)).

Tabela 9. Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach analizowanego wskazania

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Odpłatność	WDŚ
Nonacog alfa	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp. -strz. + 1 zestaw	5909990057184	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	675	708,75	708,75	bezpłatny	0
	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp. -strz. + 1 zestaw	5909990057191		1350	1417,5	1417,5	bezpłatny	0
	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania	1 fiol. + 1 amp. -strz. + 1 zestaw	5909990057207		2700	2835	2835	bezpłatny	0

	roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.								
	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. + 1 amp. -strz. + 1 zestaw	5909990057221		5400	5670	5670	bezpłatny	0

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; CHB – Cena Hurtowa Brutto; WLF – Wysokość Limitu Finansowania; WDS – Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy;

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Alternatywny preparat rekombinowanego czynnika IX - BeneFIX (nonacog alfa).	„W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu preparatu Rixubis w profilaktyce pierwotnej krwawień w ramach istniejącego PL lek ten będzie zastępował aktualnie finansowany ze środków publicznych koncentrat rFIX (preparat BeneFIX) – stosowany u nowo zdiagnozowanych pacjentów z ciężką hemofilią B, poniżej 18. r.ż. uprzednio nieleczonej koncentratami osoczopochodnymi. Wobec powyższego w ramach analizy oceny technologii medycznych profilaktykę krwawień z wykorzystaniem preparatu Rixubis należy porównać z alternatywnym preparatem rFIX (BeneFIX) stosowanym w pierwotnej profilaktyce krwawień.”	Zdaniem Agencji ocenianą interwencję porównano z właściwym komparatorem. Wybór komparatora zgodny jest z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję.

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

Celem AK wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) oraz właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego Rixubis (nonacog gamma) w porównaniu do produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX) (ludzkimi)	badania dotyczące stosowania rFIX u pacjentów z hemofilią B powikłaną obecnością inhibitora	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Interwencja	Rixubis (nonacog gamma) w schemacie pierwotnej profilaktyki krwawień	badania, w których opis interwencji nie pozwalał na identyfikację użytego preparatu	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	BeneFIX (nonacog alfa) w schemacie pierwotnej profilaktyki krwawień		Komparator zdefiniowany prawidłowo.
Punkty końcowe	<p><u>Analiza skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krwawienia, •Roczna częstość występowania krwawień (ABR), •Ocena hemostatyczna przez badacza/pacjenta, • Częstość występowania inhibitora, • Jakość życia. <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Ciężkie działania niepożądane •Działania niepożądane prowadzące do utraty z badania • Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia 	-	Nie oceniano wpływu interwencji na przeżycie całkowite, a ocena jakości życia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne, •badania porównawcze bez randomizacji przeprowadzone w schemacie grup równoległych, • badania jednoramienne, •przeglądy systematyczne i metaanalizy. 	-	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania uwzględniające co najmniej 10 pacjentów z hemofilią B, • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • publikacje dostępne w postaci pełnotekstowej, • badania prowadzone u ludzi. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których wyniki podawano łącznie dla pacjentów stosujących rFIX oraz pdFIX, • badania, w których wyniki podawano bez rozróżnienia na profilaktykę oraz leczenie dorażne (kryterium nie dotyczy oceny właściwości farmakokinetycznych), • badania obejmujące wyłącznie leczenie dorażne lub profilaktykę okołoperacyjną (kryterium nie dotyczy oceny właściwości farmakokinetycznych) 	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano wyszukiwania w bazach Medline, Embase, Biomed CENTRAL, Cochrane Library; rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register, ClinicalTrials.gov); strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA), strony internetowe towarzystw naukowych zajmujących się problematyką hemofilii (PTHiT, WFH, AHCDO, UKHCDO, EHC, MASAC), strony internetowe producentów leków. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 25.08.2016 r. (wyszukiwanie kontrolne 15.12.2016 r.).

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10 marca 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 35 publikacji opisujących 21 badań:

- 9 badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania rekombinowanych czynników krzepnięcia w trakcie profilaktyki krwawień: 7 prospektywnych badań jednoramiennych (Lambert 2007, Monahan 2010, PAEDIATRIC, Roth 2001, Shapiro 2005, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016), 1 badanie prospektywne o złożonej strukturze (PIVOTAL), 1 badanie skrzyżowane RCT (Valentino 2014);
- 21 badań oceniających właściwości farmakokinetyczne: 6 badań skrzyżowanych RCT (PIVOTAL, Valentino 2014, Martinowitz 2012, Lambert 2007, Ewenstein 2002, White 1998), 15 badań nierandomizowanych (obserwacyjne porównawcze: Powell 2013, Santagostino 2012, Lissitchkov 2013, Negrier 2011, Poon 2002; obserwacyjne jednoramienne: Monahan 2010, Shapiro 2005, Roth 2001, PAEDIATRIC, SURGICAL, Yang 2012, Chang 2007, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016, Morfini 2016).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rFIX.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Rixubis			
<p>PAEDIATRIC</p> <p>(Urański 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Baxter BioScience</p>	<p>Prospektywne, bez grupy kontrolnej badanie II/III fazy.</p> <p>Interwencja: Rixubis - dawka początkowa (w celu stabilizacji parametrów PK): 75 ± 5 IU/kg; profilaktyka: 50 IU/kg (zakres: 40-80 IU/kg) podawany 2 razy w tyg.</p> <p>Rixubis stosowany był również doraźnie w leczeniu ciężkich krwawień (dawka ustalana przez lekarza)</p> <p>Okres obserwacji: Profilaktyka: 6 miesięcy lub 50 dni EDs (dni ekspozycji ang. exposure days)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – pediatryczni pacjenci z umiarkowaną (poziom FIX 1–2%)/ ciężką (poziom FIX <1%) hemofilią typu B w wieku < 12 lat; – uprzednio leczeni pacjenci (PTP ang. previously treated patients) koncentratami FIX (m.in. pdFIX: Immunine) min. 150 EDs (dni ekspozycji ang. exposure days) pacjenci między 6 a 12 rokiem życia, min. 50 EDs pacjenci <6 lat); – brak obecności inhibitora przeciw FIX w wywiadzie; – nieobecność reakcji alergicznej na preparaty FIX; – nieobecność chorób zakrzepowych, fibrynolizy lub zespołu rozlanego krwawienia wewnątrzczaszkowego w wywiadzie. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd.</p> <p>Populacja: Ogółem 23 pacjentów, w tym: n=11 w wieku < 6 lat, n-12 w wieku 6-12 lat. Jeden pacjent przerwał leczenie po 3 miesiącach z powodu wątpliwości opiekuna co do skuteczności profilaktyki (pacjent doznał 3 incydentów krwawień).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Roczna częstość krwawień (ABR); • Zdarzenia niepożądane (AEs); • Trombogenicność; • Wystąpienie inhibitora; • Immunogenicność; • Zmiany parametrów laboratoryjnych; • Parametry farmakokinetyczne.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PIVOTAL (Windyga 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Baxter</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie fazy I/III składające się z 2 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowanej, zaślepionej fazy cross-over oceniającej parametry farmakokinetyczne; • fazy open –label oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. <p>Interwencja: Rixubis w podaniu dożylnym: Faza RCT - dawka 75 ± 5 IU/kg, Profilaktyka: dawka 50 IU/kg (zakres: 60 IU/kg, max 75 IU/kg) podawany 2 razy w tygodniu, Leczenie dorażne: leczenie ciężkich krwawień (dawka uzależniona od stopnia krwawienia). Komparator: Faza RCT: Inny rFIX w dawce 75 ± 5 IU/kg. Okres obserwacji: 6 miesięcy lub ≥ 50 EDs (w zależności co nastąpiło jako pierwsze)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Wiek 12–65 lat, – Ciężka (aktywność FIX <1%) lub umiarkowana (FIX 1–2%) postać hemofilii B, – PTP preparatami pdFIX (Immunine) lub rFIX przez min. 150 EDs, – Kwalifikacja do leczenia dorażnego: min. ≥ 12 udokumentowanych epizodów krwawienia leczonych min. 12 miesięcy, gotowość do otrzymywania leczenia w tej formie przez cały czas trwania badania. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Inhibitor przeciw FIX o mianie ≥ 0,6 U Bethesda w dowolnym czasie przed skryningiem lub na etapie skryningu; – Waga < 35 lub > 120 kg; – Wystąpienie reakcji alergicznej, np. reakcji anafilaktycznej po podaniu; – Nadwrażliwość na białka chemiczne lub rekombinowaną furynę; – Historia choroby zakrzepowej, fbrinolizy lub rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. <p>Populacja: Faza RCT: 25 pacjentów Faza open-label: ogółem 73 pacjentów w tym: profilaktyka 59 pacjentów (56 pacjentów było leczonych profilaktycznie powyżej 3 mies, w tym 29 było leczonych powyżej 6 miesięcy), leczenie dorażne 14 pacjentów. 4 pacjentów w grupie profilaktyki przerwało leczenie (1- decyzja lekarza, 1- decyzja pacjenta, 2 –inny powód).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne; • Skuteczność hemostatyczna; • Roczna częstość krwawień (ABR); • Zużycie leku; • Obecność inh bitora przeciwko FIX; • Badania laboratoryjne; • Jakość życia; • Zdarzenia niepożądane (AEs).
BeneFIX			
<p>Korth-Bradley 2016 (Korth-Bradley 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe prospektywne badanie otwarte.</p> <p>Interwencja: BeneFIX w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka i leczenie dorażne: dawka i częstotliwość podań wg. zaleceń lekarza i indywidualnych preferencji pacjenta, <p>Okres obserwacji: 6-12 mies. (min. 30 ED)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Wiek ≥12 lat; – Umiarkowanie ciężka lub ciężka hemofilia B (aktywność FIX ≤2%); – PTP jakimkolwiek preparatem FIX (minimum 150 ED); – Nieobecność inhibitora przeciw FIX w wywiadzie – Prawidłowe parametry oceniające funkcjonowanie nerek wątroby i ukł. immunologicznego (ALT, AST lub bilirubina całkowita ≤2,5 x ULN, kreatynina w surowicy ≤1,25 x ULN, całkowity poziom CD4 >400/μL); – Czas protrombinowy ≤1,25 x ULN, liczba płytek krwi ≥100 000/μL. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd.</p> <p>Populacja: Ogółem 23 pacjentów (mediana wieku 27.4 lat (zakres 12–59). 8 pacjentów przyjmowało leczenie dorażne, 15 było leczonych profilaktycznie, u 3 stosowano leczenie okołoperacyjne. 1 pacjent przerwał leczenie w grupie leczenia dorażnego (przeszedł do leczenia okołoperacyjnego)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczności ogółem (czas ekspozycji, średnia dawka, liczba infuzji na każdy epizod krwawienia); • Ocena skuteczności profilaktyki: częstość krwawień, liczba dni od ostatniej infuzji do epizodu krwawienia, wskaźnik krwawień występujących w ciągu 30 dni; • Parametry farmakokinetyczne; • Parametry laboratoryjne (m.in. inhibitor przeciw FIX); • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kavakli 2016</p> <p>(Kavakli 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe (17) badanie otwarte składające się z 2 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I faza leczenia doraźnego, • II faza profilaktyka. <p>Interwencja: BeneFIX w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie doraźne: dawka wg. zaleceń lekarza; • Profilaktyka: dawka 100 IU/kg raz w tygodniu. <p>Okres obserwacji: Leczenie doraźne: 6 mies. Profilaktyka: 12 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wiek 12-65 lat; – umiarkowanie ciężka lub ciężka hemofilia B (aktywność FIX $\leq 2\%$), ≥ 12 epizodów krwawień w ciągu ostatnich 12 mies. (w tym 6 do stawów); – PTP koncentratami FIX (≥ 100 ED). <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Wcześniejsze wystąpienie (obecny) inhibitora przeciw FIX; – Profilaktyka FIX w okresie 12 mies. przed skriningiem; – Zabieg chirurgiczny przebyty 3 mies. przed rozpoczęciem badania lub zaplanowany zabieg w trakcie badania, – Czas protrombinowy $> 1,5$ górnej granicy normy, INR $> 1,5$, liczba płytek krwi $< 100\,000/\mu\text{L}$. <p>Populacja: Ogółem 25 pacjentów, średnia (SD) wieku 31,3 (12,6) lat. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roczna częstość epizodów krwawienia (ABR). <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie doraźne; • Liczba podań FIX konieczna do zatrzymania krwawień; • Liczba spontanicznych, nieurazowych krwawień w ciągu 48 godzin od profilaktycznej dawki; • Średnia dawka FIX, średnie roczne zużycie FIX; • Profil bezpieczeństwa.
<p>Monahan 2010</p> <p>(Monahan 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer (Wyeth)</p>	<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie otwarte pediatrycznych chorych na hemofilię B.</p> <p>Interwencja: BeneFIX w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 42-105 IU/kg raz w tygodniu (9 pacjentów); • 100 IU/kg 1-2 razy w tygodniu (1 pacjent); • 33-87 IU/kg 2 razy w tygodniu. <p>Okres obserwacji: średni czas trwania badania: 31,3 tyg. (zakres: 7,9- 65,3 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Wiek < 6 lat; – Ciężka hemofilia B (aktywność FIX $\leq 1\%$) – nieobecności inhibitora przeciw FIX (również w wywiadzie); – Prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby; – Czas protrombinowy $\leq 1,25$ górnej granicy normy; – Liczba płytek $\geq 100\,000/\mu\text{L}$. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd.</p> <p>Populacja: Ogółem 25 pacjentów pediatrycznych (mediana wieku 2,0 lata (zakres 0,6–4,0). 2 pacjentów przerwało badanie: 1 z powodu naruszenia protokołu badania, 1 z przyczyn osobistych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania krwawień; • Ocena skuteczności; • Parametry farmakokinetyczne; • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Lambert 2007</p> <p>(Lambert 2007)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth</p>	<p>Międzynarodowe wieloośrodkowe prospektywne badanie jednoramienne.</p> <p>Interwencja: BeneFIX (preparat o zmienionej formule) w dawce średniej: 60,4 U/kg (profilaktyka) lub 77,9 U/kg (leczenie doraźne)</p> <p>Okres obserwacji: 32 tyg. (zakres 0,14- 60,71 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek \geq 12 lat; - Ciężka, umiarkowana hemofilia B (aktywność FIX \leq 2%); - PTP preparatami FIX (\geq150 ED); - Brak obecności inhibitora przeciw FIX (również w wywiadzie); - Prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby; - Czas protrombinowy \leq 1,25 górnej granicy normy; - Liczba płytek \geq 100 000/μL. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd.</p> <p>Populacja: Ogółem 34 pacjentów (mediana wieku 28.32 lat (zakres 12–61)). Utracono 9 pacjentów: 6 nie spełniło protokołu badania, 2 przerwało badanie z przyczyn osobistych, u 1 utracono follow-up.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość krwawień; • Parametry farmakokinetyczne; • Parametry laboratoryjne; • Profil bezpieczeństwa.
<p>Shapiro 2005</p> <p>(Shapiro 2005)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Research</p>	<p>Międzynarodowe (9), wieloośrodkowe (41) jednoramienne badanie otwarte.</p> <p>Interwencja: BeneFIX w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka: mediana 60,6 IU/kg (zakres: 9.70-230.40); • Leczenie doraźne: mediana 62,70 IU/kg (zakres: 8.20-292.00); • Leczenie okołozabiegowe: mediana 70,0 IU/kg (zakres:29.30-260.00). <p>Okres obserwacji: Mediana 37 mies. (zakres 4-64 mies.) Średnia (SD) 38,1 (16,4) mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nieleczeni wcześniej chorzy (PUP ang. previously untreated patients) na hemofilię B o ciężkim (aktywność FIX $<$ 1 IU/dl) lub umiarkowanie ciężkim (aktywność FIX 1-3 IU/dl) nasileniu; - Liczba płytek krwi w normie; - Prawidłowa funkcja wątroby i nerek. <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wcześniejsza ekspozycja na krew lub produkty krwiopochodne lub obecność inhibitora przeciw FIX; - Obecność innych zaburzeń krzepnięcia; - Zakażenie HIV-1, HIV-2, HAV, HBV lub HCV; <p>Populacja: Ogółem 63 pediatrycznych pacjentów (mediana wieku 9 mies. zakres (0-168 mies.)). 23 pacjentów nie ukończyło badania: 12 pacjentów wycofało zgodę udziału w badaniu, 4 nie spełniło protokołu badania, 4 pacjentów zostało wycofanych na podstawie decyzji lekarza/sponsora badania, 2 z powodu wystąpienia inhibitora, 1 pacjenta utracono follow-up.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczności w kontrolowaniu i zapobieganiu krwawień (odpowiedź na leczenie); • Parametry farmakokinetyczne; • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Roth 2001</p> <p>(Roth 2001)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genetics Institute, Cambridge, MA</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe (20) prospektywne badanie jednoramienne.</p> <p>Interwencja: rFIX podawany w ramach profilaktyki, leczenia doraźnego oraz leczenia okołoooperacyjnego (dawka oraz częstotliwość podań ustalana indywidualnie wg. zaleceń lekarza).</p> <p>Okres obserwacji: mediana 106 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – ciężka (aktywność FIX <1 IU/dl) lub umiarkowana (aktywność FIX 1–5 IU/dl) hemofilia B; – PTP preparatami pdFIX; – chorzy HIV+ (seropozytywni) oraz HIV- (seronegatywni). <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Wcześniejsze wystąpienie (obecny) inhibitora przeciw FIX; – Chorzy seropozytywni z liczbą komórek CD4 niższą niż 400/μL; – Stężenie ALAT > 5 razy górnej granicy normy, bilirubina całkowita > 2 mg/dl, kreatynina w surowicy >1,25 razy górnej granicy normy, liczba płytek krwi <140 000/μL. <p>Populacja: Ogółem 56 pacjentów w wieku od 4 do 56 lat. 6 pacjentów nie ukończyło badania (5 pacjentów z powodów osobistych, 1 pacjent z powodu wystąpienia AE).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne; • Trombogenność; • Transmisja wirusów; • Wytworzenie inhibitora; • Odpowiedź na leczenie (ocena pacjenta za pomocą skali); • Profil bezpieczeństwa.
<p>Valentino 2014</p> <p>(Valentino 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Międzynarodowe (3), wieloośrodkowe (18) randomizowane badanie skrzyżowane.</p> <p>Randomizacja: tak</p> <p>Zaślepienie: nie</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja: BeneFIX</p> <ul style="list-style-type: none"> • I faza- Leczenie doraźne: dawka wg. zaleceń lekarza; • II faza RCT- Profilaktyka: 100 IU/kg podawany 1 raz tyg. lub 50 IU/kg podawany 2 razy tyg.; • III faza- Leczenie doraźne: dawka wg. zaleceń lekarza; • IV faza RCT- Profilaktyka: 100 IU/kg podawany 1 raz tyg. lub 50 IU/kg podawany 2 razy tyg. <p>Okres obserwacji: I faza: 16 tyg. II faza: 16 tyg. III faza: 8 tyg. IV faza: 16 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Wiek 6-65 lat; – Umiarkowanie ciężka lub ciężka hemofilia B (aktywność FIX ≤2%); co najmniej 12 krwawień (w tym ≥6 krwawień dostawowych) w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania. <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Profilaktyka FIX przed włączeniem do badania; – Obecność inhibitora przeciw FIX (również w wywiadzie); – Zakażenie HIV (poziom limfocytów CD4 <200/μL); – Niewydolność nerek lub wątroby; – Czas protrombinowy >1,5-krotnie przekraczający górną granicę normy, liczba płytek krwi <150 000/μL; – Zabieg chirurgiczny/ortopedyczny przebyty 3 mies. przed rozpoczęciem badania lub zaplanowany zabieg w trakcie badania. <p>Populacja: Ogółem 50 pacjentów, średnia (SD) wieku 27,7 (13,9) lat.</p> <p>3 pacjentów po I fazie nie zostało włączonych do fazy RCT (2 wybór pacjenta, u 1 została zastosowana wtórna profilaktyka). Fazy RCT ukończyło 41 pacjentów (powodem przerwania były: u 1 pacjenta wystąpił AE, 1 naruszenia protokołu badania, 1 utrata follow-up, 3 pt. wycofano z powodu braku compliance)</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roczna częstość krwawień (ABR); <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne; • Liczba infuzji koniecznych do zatrzymania krwawienia; • Profil bezpieczeństwa.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań oceniających właściwości farmakokinetyczne RIXUBIS.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania obserwacyjne, jednoramienne			
<p>SURGICAL</p> <p>(Windyga 2014a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Baxter</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie prospektywne 3 fazy.</p> <p>Interwencja: Rixubis: leczenie okołoooperacyjne (dawka ustalana w zależności od ciężkości zaplanowanego zabiegu)</p> <p>Okres obserwacji 42,5 dni (zakres:4-93 dni)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek 12-65 lat; - PTP z ciężką (aktywność FIX <1%), umiarkowanie ciężką (aktywność FIX ≤2%) hemofilią typu B; - Pacjenci z zaplanowanym zabiegiem chirurgicznym, stomatologicznym lub inną inwazyjną procedurą. <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u> bd.</p> <p>Populacja: 14 pacjentów (13 pacjentów wcześniej leczonych w ramach badania PIVOTAL).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne (IR, AUC_{0-75h}, T_{1/2}); Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia okołoooperacyjnego.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad oraz narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Zdecydowaną większość badań włączonych do analizy stanowiły badania jednoramienne, których wiarygodność wnioskodawca ocenił w skali NICE.

Wiarygodność metodyczna badań jednoramiennych PAEDIATRIC i PIVOTAL dotyczących preparatu Rixubis została oceniona w skali NICE jako wysoka (7 punktów). Dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali swój udział w badaniu, zaprezentowano wyłącznie w badaniu PIVOTAL. W badaniu PEDIATRIC nie przedstawiono informacji o utracie z badania.

Badania dotyczące preparatu BeneFIX wiarygodność metodyczna odnalezionych badań jednoramiennych została oceniona na 7 punktów (Lambert 2007, Monahan 2010, Roth 2001 Shapiro 2005, Kavakli 2016) lub 6 punktów (Korth-Bradley 2016) w skali NICE. Ocenę badań obserwacyjnych obniżono ze względu na brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów, a w przypadku badania Korth-Bradley 2016 również za brak analizy wyników w warstwach.

Jedynie badanie randomizowane Valentino 2014 oceniono na 3 punkty w skali Jadad (punktacja została obniżona ze względu na brak zaślepienia), ocena wg. Cochrane Collaboration została przedstawiona w AKL wnioskodawcy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych badań klinicznych nie zostały poddane kumulacji ilościowej ze względu na znaczną heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną (różnice w zakresie charakterystyki próby oraz interwencji).

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Fragmety z AK wnioskodawcy:

- „Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Rixubis z BeneFIX w profilaktyce krwawień.
- Większość wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych preparatów pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności. Ponadto, odnalezione badania różniły się istotnie w obszarach populacji, interwencji oraz metodyki, zatem w ramach niniejszej analizy klinicznej nie można było przeprowadzić formalnego porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono jedynie jakościową kumulację wyników w postaci tabelarycznych zestawień dla każdego z ocenianych punktów końcowych.
- Ze względu na niewielką liczbę badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pediatrycznej w ramach niniejszej analizy wykorzystano wszystkie badania rekrutujące pacjentów z hemofilią B, w tym populacje mieszane pod względem wieku chorych oraz prace oceniające terapie u osób dorosłych.
- Nie odnaleziono badań pozwalających na skategoryzowaną ocenę efektywności hemostatycznej preparatu Rixubis i porównanie jej z wynikami dla komparatora.
- Okres stosowania interwencji różnił się pomiędzy badaniami, co utrudniało lub uniemożliwiało porównawczą ocenę ryzyka ocenianych zdarzeń.
- W części prac pacjenci mogli otrzymywać zarówno profilaktykę rutynową, jak i tymczasową, przy czym uzyskane wyniki prezentowano łącznie dla wszystkich chorych, co mogło mieć wpływ na uzyskiwane rezultaty.
- Porównanie bezpośrednie preparatów Rixubis oraz BeneFIX oparto tylko na jednym badaniu RCT zaprojektowanym wyłącznie do oceny właściwości farmakokinetycznych. Ponadto, badanie to przeprowadzone zostało w schemacie skrzyżowanym, obejmowało próbę o niewielkiej liczebności, a w publikacji nie podano wyników przeprowadzonej porównawczej analizy statystycznej, co istotnie utrudniało wnioskowanie.
- Nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Rixubis względem BeneFIX.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono badań dotyczących populacji docelowej: pacjenci do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów pdFIX.

- Badanie PIVOTAL dotyczy głównie pacjentów dorosłych (2 na 73 pacjentów nie ukończyło 18 roku życia).
- Brak jest badań oceniających wpływ interwencji na przeżycie całkowite.
- W badaniach głównych PAEDIATRIC, PIVOTAL stosowana dawka preparatu Rixubis jest odmienna niż wnioskowana.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na **przeżycie całkowite**.

Jakość życia **była analizowana jako** drugorzędowy punkt końcowy.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Do analizy włączono 9 badań oceniających skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo stosowania rekombinowanych czynników krzepnięcia w tym: 2 badania (nRCT) w których interwencje stanowił preparat Rixubis (nonacog gamma) oraz 7 badań (6 nRCT, 1 RCT) z zastosowaniem preparatu BeneFIX (nonacog alfa). Dodatkowo Analiza Wnioskodawcy opisuje 21 badań oceniających właściwości farmakokinetyczne obu preparatów, z czego w AWA przedstawiono wyniki 3 badań oceniające parametry farmakokinetyczne wnioskowanego leku – koncentratu czynnika krzepnięcia Rixubis.

Należy podkreślić, że nie odnaleziono badań dla pacjentów do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów pdFIX, czyli populacji określonej przez wnioskowany program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-D-66, D-67)” w ramach którego preparat Rixubis ma zostać objęty refundacją.

Odnalezione próby charakteryzowały się wysoką heterogenicznością pod względem m.in. metodyki, dawkowania koncentratów rFIX, definicji punktów końcowych czy włączonej do badań populacji. W badaniach stosowano zarówno leczenie doraźne jak i profilaktykę, w AWA przedstawiono przede wszystkim wyniki dla leczenia profilaktycznego pacjentów pediatrycznych stanowiącego podstawę wniosku.

Wyniki oceny jakości życia - badanie PIVOTAL

Ocena jakości życia pacjentów została przeprowadzona wśród pacjentów w wieku 17 lat i starszych (czyli dotyczyły w większości populacji niezgodnej z wnioskowaną) za pomocą kwestionariusza SF-36, który został wypełniony na początku badania oraz po 6 miesiącach. Wyniki dla tej populacji zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy (rozdz. 4.1.4.).

Na stronie clinicaltrials.gov Analitycy Agencji odnaleźli dane oceniające jakość życia (PedsQL, Haemo-QoL) w populacji pacjentów pediatrycznych (pacjenci badań: PIVOTAL, PAEDIATRIC). Wyniki przedstawiono w rozdziale „Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa” niniejszej AWA (dane nie zostały zawarte w publikacjach referencyjnych).

Występowanie krwawień

Epizody krwawień przedstawiono w postaci bezwzględnej liczby krwawień/ pacjentów doświadczających krwawień oraz/lub wskaźnika rocznej częstości występowania krwawień (ABR, ang. *Annualized Bleed Rate*). W większości badań wskaźnik ABR został skalkulowany za pomocą następującego wzoru: liczba krwawień/ (liczba dni, w czasie których stosowano przydzielone leczenie/ 365,25 dni (rok)). Jedynie w badaniu Korth-Bradley 2016 otrzymany miesięczny wskaźnik częstości krwawień, przeliczono na roczny ABR. Szczegółowe wyniki dla krwawień ogółem oraz dla krwawień o różnej etiologii czy umiejscowieniu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – ocena krwawień.

Akronim badania (N, okres obserwacji)	Punkt końcowy	Krwawienia					
		Ogółem	Etiologia krwawienia			Miejsce krwawienia	
			Spontaniczne	Pourazowe	Nieznana etiologia	Dostawowe	Pozastawowe
Rixubis							
PAEDIATRIC (N=23; 7,52)	I. krwawień	26	bd.	23	bd.	7	19
	n (%)*	14 (60,9)	3 (13,0)	bd.	bd.	bd.	bd.

mies.)	ABR	średnia (SD)	2,0 (2,38)	0,3 (0,77)	1,7 (2,05)	bd.	0,3 (0,78)	bd.
		mediana (zakres) [#]	2,0 (0,0;4,2)	0,0 (0,0; 0,0)	1,9 (0,0; 4,0)	bd.	0,0 (0,0; 1,6)	1,9 (0,0; 3,6)
PIVOTAL (N=56; 6,19 mies.)	l. krwawień		115	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	n (%) [*]		32 (57,1)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	ABR	średnia (SD)	4,26 (5,80)	1,72 (3,26)	1,7 (2,80)	0,84 (2,64)	1,41 (2,87)	2,85 (4,25)
		mediana (zakres)	1,99 (0,0; 23,4)	0,0 (0,0;15,6)	0,0 (0,0;10,7)	0,0 (0,0;12,7)	0,0 (0,0;21,5)	0,0 (0,0;10,7)
BeneFIX								
Korth-Bradley 2016 (N=15; 24,4 tyg.)	l. krwawień		30	13	17	bd.	bd.	bd.
	n (%) [*]		13 (86,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	ABR	średnia (SD)	4,8 (bd)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Kavakli 2016 (N=25; 52 tyg.)	l. krwawień		90	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	n (%) [*]		16 (64,0)	13 (52,0)	13 (52,0)	bd.	12 (48,0)	4 (16,0); 8 (32) **
	ABR	średnia (SD)	3,6 (4,6)	2,6 (4,1)	1,0 (1,6)	bd.	2,1 (3,2)	0,5 (1,5); 1,0 (2,3) **
		Mediana (zakres)	2,0 (0,0; 13,8)	1,0 (0;13,8)	1,0 (0,0; 6,9)	bd.	0,0 (0,0; 9,8)	0,0 (0,0; 7,2); 0,0 (0,0; 9,6) **
Valentino 2014 (N=44; 32 tyg.)	ABR	średnia (SD) [^]	2,6 (8,8)	1,7 (4,2)	1,2 (2,4)	bd.	1,9 (4,5)	bd.
		średnia (SD) ^{^^}	4,6 (8,3)	3,5 (8,9)	0,9 (3,0)	bd.	3,6 (8,3)	bd.
Monahan 2010 (N=22; 6,6 mies.)	l. krwawień		44	7	37	bd.	12	32
	n (%) [*]		15 (68,2)	5 (22,7)	bd.	bd.	7 (31,8)	bd.
	ABR	średnia (SD)	3,7 (bd)	0,58 (bd)	bd.	bd.	1,0 (bd)	bd.
Lambert 2007 (N=17; 32 tyg.)	l. krwawień		26	6	19	1	bd.	bd.
	n (%) [*]		11 (64,7)	6 (35,3)	bd.	bd.	bd.	bd.
	ABR	średnia (SD)	3,11 (bd)	0,72 (bd)	bd.	bd.	bd.	bd.
Shapiro 2005 (N=32; 37 mies.)	l. krwawień		246	56	175	15	bd.	bd.
	n (%) [*]		27 (84,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Roth 2001 (N=56; 24 mies.)	l. krwawień / n [*]		203	139	64	bd.	bd.	bd.
	n (%) [*]		16 (84,2)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

*liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia (odsetek pacjentów, %); ** wyniki dla: krwawienia do tkanek miękkich i mięśni; inne krwawienia; ^ wyniki dla pacjentów przyjmujących dawki: 100 IU/kg podawany 1 raz tyg.; ^^ wyniki dla pacjentów przyjmujących dawki: 50 IU/kg podawany 2 razy tyg.; # zakres stanowił rozstęp międzykwartylowy (Q25; Q75).

Badanie PAEDIATRIC obejmowało 23 pacjentów pediatrycznych leczonych profilaktycznie rFIX (wlewy dożylnie 2 razy w tygodniu, średnia dawka: 55,51 IU/kg) przez co najmniej 3 miesiące. Podczas trwania badania u 9 pacjentów wystąpiło łącznie 26 epizodów krwawień u 14 pacjentów, wartość średnia (SD) ABR dla wszystkich krwawień wyniosła 2,0 (2,38). Najwięcej krwawień wystąpiło na skutek urazu (23) i nie obejmowały stawów (19). Większość krwawień (88,5%) ustępowało po 1-2 wlewach koncentratu rFIX (Rixubis) przy średniej dawce leczenia krwawień 94 IU/kg. Analiza dwóch grup wiekowych (n=9 poniżej 6 lat; n=8 w wieku 6-12 lat) nie wykazała zależności pomiędzy częstością krwawień, ich etiologią czy umiejscowieniem a wiekiem pacjenta, w każdej z grup dominowały krwawienia o etiologii pourazowej i nie obejmujące stawów.

W badaniu PIVOTAL wśród 56 pacjentów (dorośli i dzieci), którzy otrzymywali profilaktykę (podanie dożylnie rFIX 2 razy w tygodniu w średniej dawce 50,5 IU/kg) przez minimum 3 miesiące, 24 (42,9%) chorych nie doświadczyło krwawienia natomiast wśród innych 32 pacjentów wystąpiło 115 epizodów krwawień. Mediana wskaźnika ABR dla wszystkich krwawień wyniosła 1,99 (zakres 0-23,4) natomiast wartość średnia (SD) 4,26 (5,80). Do kontrolowania występujących krwawień stosowano zazwyczaj jeden lub dwa wlewy rFIX niezależnie od umiejscowienia/etiologii krwawienia. W przypadku krwawień pourazowych stosowano wyższe dawki niż w przypadku krwawień spontanicznych (70 IU/kg vs. 52,3 IU/kg), dawka wzrastała wraz z stopniem ciężkości krwawienia.

W 7 badaniach z użyciem komparatora - BeneFIX wartość wskaźnika ABR dla wszystkich krwawień (średnia) plasowała się w zakresie od 2,6-4,8. W dwóch badaniach oceniających skuteczność produktu leczniczego BeneFIX w których populacje stanowili pacjenci pediatryczni analogicznie jak w badaniu PAEDIATRIC większość krwawień stanowiły krwawienia pourazowe (Monahan 2010, Shapiro 2005) i pozastawowe (Monahan 2010).

Właściwości farmakokinetyczne

Ocena parametrów farmakokinetycznych (PK, ang. *pharmacokinetic assesment*) preparatu Rixubis została przeprowadzona w 3 badaniach (PIVOTAL, PAEDIATRIC, SURGICAL). Jedynie badanie PIVOTAL posiadało randomizowaną fazę skrzyżowaną bezpośrednio porównującą dwa rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia (Rixubis vs. BeneFIX). Badanie SURGICAL i PAEDIATRIC stanowiły jednoramienne próby określające PK preparatu Rixubis. W badaniach główne oceniane parametry farmakokinetyczne stanowiły: odzysk in vivo FIX mierzony 30 min. po infuzji (IR, ang. *incremental recovery*), stopień wchłaniania preparatu, mierzony jako pole powierzchni pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC_x , ang. *area under the plasma concentration vs. time curve*, AUC_{0-72h} : PIVOTAL i SURGICAL, $AUC_{0-\infty}$: PAEDIATRIC), stężenie maksymalne po infuzji FIX (C_{max}) oraz okres półtrwania aktywności FIX ($T_{1/2}$). Wyniki wymienionych parametrów farmakokinetycznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Wartości średnie parametrów farmakokinetycznych – badania Rixubis

PK		PAEDIATRIC (N=23)			PIVOTAL (N=25)		SURGICAL (N=7)
		Rixubis			Rixubis (N=25)	BeneFIX (N=25)	Rixubis (N=7/14 [^])
		Ogółem (N=23)	<6 lat (n=11)	6- <12 lat (n=12)			
IR [IU/dL]	Średnia (SD)	0,67 (0,16)	0,59 (0,13)	0,73 (0,16)	0,87 (0,22)	0,76 (0,20)	1,06 (0,35), 1,00 (0,29) [^]
	Mediana (zakres)	0,69 (0,31; 1,00)	0,59 (0,31; 0,75)	0,71 (0,51; 1,00)	0,88 (0,53; 1,35)	0,73 (0,44; 1,27)	bd.
$T_{1/2}$ [h]	Średnia (SD)	25,31 (3,130)	27,67 (2,658)	23,15 (1,582)	26,70 (9,55)	27,87 (9,22)	21,50 (4,98), 23,60 (3,60) [^]
	Mediana (zakres)	24,48 (21,8; 32,2)	27,28 (24,0; 32,2)	22,65 (21,8; 27,4)	24,58 (15,83; 52,34)	26,28 (17,59; 64,29)	bd.
AUC^* [IU* ^h /dL]	Średnia (SD)	808,4 (149,14)	723,7 (119,00)	886,0 (133,66)	1067,81 (238,42)	1007,88 (236,64)	19,77 (7,88) ** 18,48 (6,43) [^]
	Mediana (zakres)	802,9 (488; 1138)	717,2 (488;947)	863,7 (730; 1138)	1108,35 (696,07; 1571,16)	1024,66 (650,08;1545,69)	bd.
MRT [h]	Średnia (SD)	27,85 (3,726)	30,62 (3,266)	25,31 (1,830)	30,82 (7,26)	32,24 (7,16)	27,17 (4,03) [^]
	Mediana (zakres)	26,77 (23,7; 36,2)	30,08 (26,2; 36,2)	24,74 (23,7; 30,3)	28,93 (22,25; 47,78)	30,59 (25,40; 60,70)	bd.
C_{max} [u/dL]	Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.	66,22 (15,80)	58,24 (15,83)	bd.
	Mediana (zakres)	bd.	bd.	bd.	68,10 (41,70; 100,30)	55,90 (33,60; 95,80)	bd.

* AUC_{0-72h} : PIVOTAL i SURGICAL, $AUC_{0-\infty}$: PAEDIATRIC; ** [IU*^h/dL: IU/kg]; [^] parametry uwzględniające 5 pacjentów, których PK zostały oznaczone w poprzednim badaniu, w którym byli uczestnikami.

W badaniu PAEDIATRIC podczas 26 tyg. okresu obserwacji parametry farmakokinetyczne zostały ocenione po 4 infuzjach koncentratu rFIX. Analiza grup wiekowych wykazała wyższy odzysk in vivo (IR) dla podgrupy pacjentów wieku 6-12 lat niż w grupie pacjentów młodszych, wartości średnie IR utrzymywały się na stałym poziomie przez cały okres badania (w tabeli wynik średni po 1 infuzji) co może wskazywać na brak występowania inhibitora przeciw FIX. Czas półtrwania FIX ($T_{1/2}$) był dłuższy u pacjentów <6 roku życia w porównaniu do kohorty w wieku od 6 do 12 lat.

W randomizowanej fazie typu cross-over w badaniu PIVOTAL zostały ocenione parametry farmakokinetyczne po podaniu preparatu Rixubis / BeneFIX (dawka: 75 ± 5 IU/kg), okres wash-out pomiędzy podaniami wynosił 5-7 dni. Zebrane dane wykazały równoważność PK pomiędzy zastosowaną interwencją a komparatorem, wniosek autorów jest oparty wynikiem porównania parametru AUC_{0-72h} obu koncentratów rFIX dla którego 90% przedział ufności zawierał się pomiędzy 103% a 109% co spełniało zdefiniowany wcześniej przedział równoważności parametru AUC_{0-72h} : 80%-125%. Odzysk in vivo po 30 minutach od infuzji (IR) podobnie jak w badaniu PAEDIATRIC był stały przez cały okres badania co sugeruje brak inhibitora przeciw FIX.

Badanie SURGICAL zostało przeprowadzone wśród populacji pacjentów, u których zastosowano leczenie okołoperacyjne/ okołozabiegowe. Wartości PK przedstawione w badaniu odbiegają od tych przedstawionych w 2 poprzednich badaniach, możliwe, że wpływa na to mała liczebność grupy lub odmienny schemat leczenia rFIX.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa preparatu Rixubis zastosowanego w ramach leczenia profilaktycznego został określony w 2 badaniach (PIVOTAL – dorośli/dzieci, PAEDIATRIC – dzieci poniżej 12 lat) które określały również jego skuteczność. Siedem badań określały bezpieczeństwo preparatu BeneFIX, badania te zazwyczaj zostały

przeprowadzone w populacji mieszanej dorosłych i dzieci z zastosowaniem różnych schematów leczenia (doraźne/ profilaktyka/ leczenie okołozabiegowe). Jedynie w przypadku Monahan 2010 i Shapiro 2005 populację stanowili wyłącznie pacjenci pediatryczni leczeni w ramach profilaktyki, dlatego też wyniki analizy bezpieczeństwa tych badań zostały przedstawione w niniejszej AWA dla preparatu BeneFIX. Dane szczegółowe dla wszystkich badań oceniających profil bezpieczeństwa preparatu BeneFIX znajdują się w AKL wnioskodawcy (rozdział 4.3.2).

Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania rekombinowanych czynników krzepnięcia przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa preparatów rFIX badania: wyniki badań PIVOTAL, PAEDIATRIC, Monahan 2010, Shapiro 2005.

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Rixubis		BeneFIX	
	PIVOTAL, AE/n, (N=73)	PAEDIATRIC, AE/n (N=23)	Monahan 2010, AE/n (N=25)	Shapiro 2005, AE/n (N=63)
AEs ogółem	90/ 37	28/15**	bd.	22/11
AEs związane z leczeniem	bd./2	0	bd./2	bd.
SAE	5/4	4/3	bd.	4/3
AEs zagrażające życiu	bd.	bd.	bd.	3
AE				
Zaburzenia smaku	2 / 1	bd.	bd.	bd.
Ból kończyn	1/1	bd.	bd.	bd.
Wysypka, pokrzywka	bd.	bd.	1/1	5/2
Nadwrażliwość	bd.	bd.	1/1	bd.
Biegunka	bd.	bd.	bd.	5/1
Ból brzucha	bd.	2/2	bd.	bd.
Ból zęba	bd.	2/2	bd.	bd.
Infekcja	bd.	bd.	bd.	2/2
Nadwrażliwość na światło	bd.	bd.	bd.	1/1
Ból głowy	bd.	2/2	bd.	bd.
Reakcja w miejscu podania	bd.	bd.	bd.	1/1
Wirusowe zakażenie układu oddechowego	bd.	2/2	bd.	bd.
Duszność	bd.	bd.	bd.	2/2
Astma	bd.	bd.	bd.	1/1
Infekcja cewn kowa*	bd.	bd.	1/1	bd.
Infekcje górnych dróg oddechowych	bd.	3/3	bd.	bd.
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	8/6	bd.	bd.	bd.
Zapalenie oskrzeli	bd.	2/2	bd.	bd.
Katar	bd.	4/2	bd.	bd.
Krwiaki pourazowe	bd./1	3/2	bd.	bd.
Nieprawidłowości w testach immunologicznych	12/12	8/6	bd.	bd.
Serokonwersja	bd.	bd.	bd.	bd./1
Niedrożność portu naczyniowego	bd.	bd.	bd.	bd./1
Aglutynacja czerwonych krwinek	bd.	bd.	bd.	bd./1
Podwyższony poziom TAT	0	bd.	bd./2	bd.
Podwyższony poziom D-dimerów	0	bd.	bd./1	bd.
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	0	bd.	bd.	bd./3
SAE				
Krwawienie podskórne (krwiak)	1/1	1/1	bd.	bd.
Krwawienie do stawów	bd.	1/1	bd.	bd.
Infekcja cewn ka*	bd.	1/1	bd.	bd.
Niedrożność jelit	1/1	bd.	bd.	bd.
Drgawki	1/1	bd.	bd.	bd.
HbsAg (+)	1/1	bd.	bd.	bd.
Złamanie kości ramiennej	bd.	1/1	bd.	bd.
Złamanie kręgosłupa szyjnego	1/1	bd.	bd.	bd.
Wystąpienie inh bitora FIX	bd.	bd.	1/1	3/3
Duszność	bd.	bd.	bd.	1/1
Dreszcze	bd.	bd.	bd.	1/1

*pacjenci z dostępem centralnym, ** dane ze strony clinicaltrials.gov nie uwzględniające SAE

W badaniach PIVOTAL, PAEDIATRIC nie raportowano przypadków zgonu pacjenta, ciężkich reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowo zatorowych, wystąpienia inhibitora przeciw FIX czy przeciwciał białka CHO lub rFury. Wśród wszystkich pacjentów (N=73) badania PIVOTAL 90 zdarzeń niepożądanych doświadczyło 37 chorych, w tym 4 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast w badaniu PAEDIATRIC u 15 na 23 pacjentów wystąpiło 23 AEs (bez ciężkich AEs), 4 SAE wystąpiły u 3 chorych. Pacjenci, którzy w badaniu PAEDIATRIC doświadczyli ciężkich zdarzeń niepożądanych pochodzili z kohorty

pacjentów w wieku 6-12 lat. W obu badaniach oceniających bezpieczeństwo preparatu Rixubis najczęściej raportowanym AEs były nieprawidłowości w testach immunologicznych.

W badaniach dotyczących BeneFIX'u: Monahan 2010, Shapiro 2005 nie odnotowano zgonu któregośkolwiek pacjenta, jednakże raportowano występowanie inhibitorów przeciw FIX u 4 pacjentów (n=1 Monahan 2010, n=3 Shapiro 2005). Innymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były duszności i dreszcze (Shapiro 2005). Najczęstszymi AEs była wysypka i bóle brzucha (Shapiro 2005).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Solano 2014

Prospektywne badanie oceniające odzysk in vivo czynnika IX (IR) oraz skuteczność, bezpieczeństwo stosowania koncentratów krzepnięcia pdFIX (Immunine) oraz rFIX (Rixubis) u pacjentów z hemofilią B. Chorzy początkowo byli leczeni preparatem osoczopochodnymi (badanie Immunine pre-treatment, n=47) po czym zostali przełączeni na leczenie preparatem rekombinowanym w ramach badań: PIVOTAL (n=34) i PAEDIATRIC (n=12). Ostatecznie cały cykl leczenia ukończyło 44 pacjentów. W celu uwzględnienia ewentualnego wpływu wieku pacjenta na otrzymane wyniki, pacjenci zostali podzieleni na dwie kohorty ≥ 12 lat oraz < 12 lat.

Odzysk in vivo FIX był znacząco niższy ($p < 0,0001$) po infuzjach koncentratu rFIX w porównaniu do pdFIX w obu grupach wiekowych. Zaobserwowano również że niezależnie od zastosowanego leczenia IR jest niższy u pacjentów młodszych (< 12 lat) niż w przypadku pacjentów starszych (≥ 12 lat).

Skuteczność stosowania pdFIX i rFIX w ramach leczenia profilaktycznego (trwającej min. 3 mies.) została przedstawiona za pomocą wskaźnika rocznej częstości występowania krwawień (ABR). Wyniki ABR dla preparatu Rixubis charakteryzował się niższymi wartościami w porównaniu do ABR oszacowanego dla Immunine. W kohorcie pacjentów w wieku poniżej 12 lat średnia (SD) ABR wyniosła dla Rixubis 2,2 (2,38) vs. 5,7 (7,33) dla Immunine, natomiast dla pacjentów powyżej 12 lat: 2,3 (3,27) Rixubis vs. 4,3 (7,63) Immunine. Częstość krwawień dostawowych i spontanicznych stopniowo zmniejszano podczas leczenia pdFIX i stała się jeszcze niższa po przejściu na leczenie rFIX. Jednakże z powodu, że większość pacjentów przed przystąpieniem do leczenia w ramach profilaktyki za pomocą pdFIX była leczona jedynie doraźnie nie można wnioskować o lepszej skuteczności rFIX.

Zastosowanie preparatu Rixubis u pacjentów wcześniej leczonych Immunine jest bezpieczne. W ramach analizy bezpieczeństwa niniejszego badania nie raportowano przypadków zgonu, ciężkich reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowych zarówno podczas leczenia pdFIX jak i rFIX. U żadnego z pacjentów nie rozwinął się inhibitor przeciw FIX oraz nie wystąpiły inne specyficzne przeciwciała. Podczas leczenia Immunine wystąpiło 38 zdarzeń niepożądanych u pacjentów 20 /44 z czego u 15 pacjentów miały one nasilenie łagodne, a 8 umiarkowane. W trakcie terapii za pomocą preparatu Rixubis wystąpiło 51 AEs u 25/44 pacjentów z czego u 19 chorych miały one przebieg łagodny a 12 umiarkowany.

Jakość życia – badania PIVOTAL, PAEDIATRIC (dane: clinicaltrials.gov)

Jakość życia w populacji pediatrycznej została oceniona za pomocą następujących narzędzi: Peds-QL, Haemo-QoL. Peds-QL jest generycznym instrumentem jakości życia (HRQoL) zaprojektowanym specjalnie dla populacji pediatrycznej, obejmuje następujące domeny: ogólne zdrowie/aktywność fizyczna, stan emocjonalny, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie w szkole. Instrument ten wykorzystuje 5-punktową skalę: od 0 (nigdy) do 4 (prawie zawsze), im wyższy wynik tym lepsza jakość życia pacjenta. W badaniu PIVOTAL zastosowano Peds-QL u pacjentów w przedziale wiekowym od 12 do 16 roku życia natomiast w badaniu PAEDIATRIC oceniono pacjentów do 12 roku życia (3 kohorty wiekowe: 2-4 lata; 5-7 lat; 8-12 lat). Kolejnym narzędziem do oceny jakości życia jest Haemo-QoL dla dzieci i młodzieży z hemofilią. Jako instrument specyficzny dla hemofilii ocenia specyficzne aspekty dotyczące hemofilii. Punktacja zawiera się od 0 do 100, im wyższy wynik tym gorsza jakość życia. W badaniu PIVOTAL ocenie poddano pacjentów od 12 do 16 roku życia a w badaniu PAEDIATRIC pacjentów do 12 roku życia. Szczegółowe dane dotyczące jakości życia zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki oceny jakości życia pacjentów pediatrycznych badania – PIVOTAL, PAEDIATRIC.

Akronim Badania (okres obserwacji)		Peds-QL			Haemo-QoL		
		Wejściowo, Średnia (SD)	Koniec badania, średnia (SD)	Zmiana wzgl. wartości wejściowej, średnia (SD)	Wejściowo, Średnia (SD)	Koniec badania, średnia (SD)	Zmiana wzgl. wartości wejściowej, średnia (SD)
PIVOTAL (29-31 tyg.)	Ogółem (N=2)	64.13 (12.30)	55.43 (0.00)	-8.70 (12.30)	40.00**	40.00**	0.00**
	2-4 lata (n= 4)	bd.	bd.	3.27 (10.119)	bd.	bd.	bd.
PAEDIATRIC (6 mies.)	5-7 lat (n=2)	bd.	bd.	-7.07 (6.917)	bd.	bd.	bd.
	8-12 lat (n=10)	bd.	bd.	4.02 (11.038)	bd.	bd.	bd.

*wyniki dla 10 pacjentów, ** wyniki dla 1 pacjenta.

Wyniki oceny jakości życia w populacji pacjentów pediatrycznych badaniu PIVOTAL wskazują na nieznaczne pogorszenie jakości życia w skali Peds-QL oraz brak zmian w skali Haemo-QoL u 1 pacjenta. Badanie PAEDIATRIC raportowało poprawę jakości życia (Peds-QL) w kohortach wiekowych: 2-4 lata, 8-12 lat oraz pogorszenie u pacjentów w wieku 5-7 lat. Według specyficznej skali dla hemofilii Haemo-QoL raportowano pogorszenie jakości życia. Wyniki te należy jednak traktować z ostrożnością, gdyż dotyczą one bardzo małych populacji pacjentów.

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

Tabela 18. Najczęściej występujących działań niepożądane na podstawie ChPL Rixubis.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość**	Nie znana
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w kończynie	Często

*Częstości zdarzeń określano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych); ** Reakcje typu alergicznego przejawiały się dusznością, świądem, uogólnioną pokrzywką i wysypką.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Rixubis

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego RIXUBIS obserwowano reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika. Należy zalecić pacjentom lub ich opiekunom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

Ryzyko wystąpienia nadwrażliwości jest najwyższe w początkowym okresie stosowania koncentratów czynnika IX u pacjentów uprzednio nieleczonych, w szczególności u pacjentów z mutacjami genetycznymi wysokiego ryzyka. W literaturze pojawiły się doniesienia wykazujące istnienie związku pomiędzy obecnością inhibitora czynnika IX a reakcjami alergicznymi, w szczególności u pacjentów z mutacją genetyczną wysokiego ryzyka. Wobec powyższego, wszystkich pacjentów z reakcjami alergicznymi należy poddać badaniu na obecność inhibitora.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Po powtórny leczeniu produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA) pacjentów należy monitorować pod kątem wytwarzania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które należy oznaczyć ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) przy użyciu odpowiednich testów biologicznych.

W literaturze pojawiły się doniesienia wykazujące istnienie korelacji pomiędzy obecnością inhibitora czynnika IX a reakcjami alergicznymi, w szczególności u pacjentów z mutacją genetyczną wysokiego ryzyka. Wobec powyższego, wszystkich pacjentów z reakcjami alergicznymi należy poddać badaniu na obecność inhibitora. Należy mieć na uwadze, że u pacjentów z inhibitorami czynnika IX może istnieć zwiększone ryzyko anafilaksji przy kolejnej prowokacji czynnikiem IX.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać, w zależności od oceny lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, w warunkach umożliwiających odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Zespół nerczycowy

Zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego po próbach indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i obecnością inhibitorów czynnika IX.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowych, podczas stosowania tego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, noworodków oraz pacjentów z grup ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych lub rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego należy prowadzić nadzór kliniczny w kierunku wystąpienia wczesnych oznak wykrzepiania i koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z powyższych sytuacji należy zbadać, czy korzyści z zastosowania produktu leczniczego RIXUBIS przewyższają ryzyko związane z powyższymi komplikacjami.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego terapia zastępcza czynnikiem IX może zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowe.

Powikłania związane z cewnikiem

W przypadkach, gdy wymagane jest zastosowanie urządzenia do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy po rekonstytucji zawiera 0,83 mmol (19 mg) sodu na fiolkę. Należy to uwzględnić w przypadku osób na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

Szczególnie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego RIXUBIS zapisywać nazwę i numer serii produktu w celu udokumentowania związku między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczącą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

Ostrzeżenia i komunikaty

URPL, EMA, FDA

Do dnia 07.04.2017 r. na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

4.3. Komentarz Agencji

W toku przeszukiwań medycznych baz danych wnioskodawca zidentyfikował 5 przeglądów systematycznych: Oladopo 2015, Tataru 2014, Franchini 2012, Coppola 2012, Berntrop 2011. Poniżej przedstawiono kluczowe informacje (cel, metodyka, wyniki i wnioski) z odnalezionych opracowań wtórnych.

Oladopo 2015

Cel: Ocena jakości życia pacjentów z wrodzoną ciężką/ umiarkowaną ciężką hemofilią A i B w tym powikłaną inhibitorem stosujących leczenie profilaktyczne.

Metodyka: Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w celu odnalezienia badań oceniających skuteczność stosowania leczenia profilaktycznego za pomocą koncentratów czynnika VIII, IX oraz innych. Przeszukane bazy PubMed, Embase (do 15 maj 2014), referencje z wyszukanych badań, czasopisma (Journals of the World Federation of Hemophilia - *Haemophilia*, International Society on Thrombosis and Haemostasis – *Journal of Thrombosis and Haemostasis*), rejestr badań klinicznych (ClinicalTrials.gov). Odnalezione badania poddano analizie jakościowej w celu odnalezienia prób które oceniały HRQoL, następnie podsumowano wyniki.

Wyniki i wnioski: Odnaleziono 13 badań (8 dla hemofilii A, 2 dla hemofilii B, 2 dot. pacjentów z inhibitorem) spełniające kryteria włączenia. HRQoL oceniono za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, SF-36, Harem-Koll-A, Harem-A-Koll, Haemo-QoL oraz CHO-KLAT. Zaobserwowano poprawę HRQoL po zastosowaniu leczenia profilaktycznego u dorosłych pacjentów, która była związana z redukcją bólu, mniejszymi ograniczeniami w aktywności fizycznej oraz ogólnym lepszym stanem zdrowia w porównaniu do leczenia doraźnego.

Tatara 2014

Cel: Ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa rFIX w zapobieganiu krwawień u pacjentów z hemofilią B. Porównanie parametrów farmakokinetycznych rFIX vs pdFIX.

Metodyka: Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych/wtórnych (przeglądy, metaanalizy): Medline (przez PubMed), Embase, Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library (Central), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov), Centre for Reviews and Dissemination. Ostatniego przeszukania dokonano 6-7 stycznia 2014 roku. Parametry farmakokinetyczne przedstawiono jako średnie arytmetyczne (SD) oraz w wartościach bezwzględnych (zakres). We wszystkich przypadkach analizowano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Przeprowadzono ocenę heterogeniczności w odniesieniu do ciężkości choroby, wieku pacjentów, typu interwencji, dawki oraz okresu obserwacji. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem wiarygodności metodycznej. Nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie.

Wyniki i wnioski: Łącznie 9 publikacji, odpowiadających 7 próbom klinicznym (badania pierwotne) i 2 przeglądom niesystematycznym (badania wtórne) oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa rFIX oraz porównujące właściwości farmakokinetyczne rFIX vs pdFIX. rFIX wykazuje dobrą efektywność leczenia krwotoków w ramach profilaktyki/leczenia doraźnego pacjentów z hemofilią B. Porównywane koncentraty wykazywały podobny czas półtrwania, ale poziom odzysku był wyższy dla pdFIX vs rFIX. Obserwowana różnica może wpływać na potrzebę stosowania różnych dawek koncentratów osoczopochodnych i rekombinowanych. Ze względu na osobnicze zmienności rFIX i pdFIX w odniesieniu do poziomu odzysku i współczynnika oczyszczania każdorazowo wymagana jest analiza w przypadku ustalania docelowego dawkowania. Dawki rFIX stosowane w leczeniu krwotoków są przeciętnie o 20% wyższe niż dla produktów osoczopochodnych – w przypadku zwiększenia poziomu aktywności FIX krążącego w osoczu o każdy 1% na j.m. Wyniki z badań wykazały, że rFIX jest bezpieczny. Jego wielokrotne podawanie w wysokich dawkach jest związane z nielicznymi, na ogół łagodnymi i przemijającymi działaniami niepożądanymi. Brak dowodów na przenoszenie przez rFIX do ludzkiej krwi dowolnych patogenów.

Franchini 2012

Cel: Ocena rodzajów i częstotliwości niezakrzepowych oraz niezwiązanych z rozwojem inhibitorów działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu osoczopochodnych i rekombinowanych koncentratów czynnika IX u chorych na hemofilię B

Metodyka: Przeszukano następujące bazy medyczne MEDLINE, EMBASE oraz SCOPUS w przedziale czasowym od 1990 do września 2011 z zastosowaniem następujących słów kluczowych: adverse reactions, acute reaction, anaphylaxis, allergic reaction, safety, factor concentrates, haemophilia A, haemophilia B, von Willebrand disease, plasma-derived FVIII concentrates, plasma-derived FIX concentrates, recombinant FVIII concentrates, recombinant FIX concentrates, prospective studies, Kogenate, Kogenate FS, Recombinate, Advate, Refacto, Xyntha, Koate-DVI, Haemoctin, Immunate S/D, Optivate, Octanate, Biostate, Factor 8Y, Alphanate; Fanhdi, Haemate-P, Wilate, Wilfactin, Haemoclot, Beriate P, Hemofil M, Mononine, Immunine, Haemonin, Alphanine, AimaFIX, BeneFIX. Do przeglądu włączono wszystkie badania prospektywne spełniające kryteria włączenia.

Wyniki i wnioski: Odnaleziono 11 prospektywnych badań z udziałem co najmniej 10 chorych (Roth 2001; Poon 2002; Shapiro 2005; Lambert 2007; Monahan 2010; Serban 2011; Lissitchkov 2011). Zebrane dane wskazują, że działania niepożądane (po wyłączeniu tych związanych z rozwojem inhibitora lub zakrzepicy) występują rzadko, w większości przypadków jako pokrzywka, biegunka łagodne reakcje alergiczne lub wysypka. Reakcje anafilaktyczne, inne niż te związane z terapią u chorych z inhibitorem cz. IX, są bardzo rzadkie i występują raz na 226 603 infuzji. Zarówno ciężkie i mniej ciężkie działania niepożądane występują rzadko, ponadto autorzy przeglądu uznali, że nie ma różnicy w częstotliwości ich występowania pomiędzy chorymi leczonymi produktami osoczopochodnymi i rekombinowanymi. Dane przedstawione w przeglądzie potwierdzają wysoki stopień bezpieczeństwa produktów stosowanych obecnie w terapii zastępczej cz. IX.

Coppola 2012

Cel: Ocena występowania zakrzepowych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia czynnikami krzepnięcia chorych na hemofilię czy chorobę von Willebranda.

Metodyka: Przegląd systematyczny baz danych (MEDLINE, EMBASE, SCOPUS) przeprowadzony w przedziale czasowym od 1990 do października 2010, w celu odnalezienia prospektywnych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania czynników krzepnięcia.

Wyniki i wnioski: Dane z prospektywnych badań przeprowadzonych w ciągu ostatnich 20 lat wskazują, że ryzyko wystąpienia zakrzepowych zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem czynnika krzepnięcia jest niewielkie i głównie jest to przebiegające zakrzepowe zapalenie żył. Analiza bezpieczeństwa wskazuje na niewielkie ryzyko występowania zakrzepowych AEs. Stosowane preparaty można uznać za wysoce bezpieczne.

Berntrop 2012

Cel: Ocena krótko- i długookresowych efektów różnych strategii terapeutycznych w leczeniu chorych na hemofilię A lub B czy chorobę von Willebranda.

Metodyka: Przegląd systematyczny w bazach PubMed, NHSEED, Cochrane Library, EMBASE oraz innych analogicznych bazach został przeprowadzony w przedziale czasowym od 1985 do października 2010. Włączano badania RCT jak i nRCT.

Wyniki i wnioski: Dane z badań klinicznych są niewystarczające, aby jednoznacznie wskazać, czy istnieją różnice w efekcie działania rekombinowanych i osoczo pochodnych czynników krzepnięcia. Jednocześnie są niewystarczające, aby precyzyjnie określić różnice pomiędzy różnymi schematami dawkowania czynników krzepnięcia. Wyniki badania randomizowanego oraz wyniki kilku badań nierandomizowanych wskazują, że podczas stosowania profilaktyki następuje redukcja krwawień dostawnych oraz ciężkich krwawień w porównaniu z leczeniem doraźnym. Doświadczenie kliniczne i wyniki retrospektywnych badań klinicznych wskazują, że wczesne zastosowanie profilaktyki daje lepsze efekty niż leczenie doraźne, jednak wymaga to potwierdzenia wynikami prospektywnych badań długookresowych.

Wniosek końcowy AK wnioskodawcy:

„Efektywność terapii profilaktycznej krwawień

Zestawienie jakościowe uzyskanych wyników wskazuje, iż Rixubis stosowany w schematach rutynowej profilaktyki pozwalał na kontrolę krwawień w sposób porównywalny z preparatem BeneFIX. Pomimo znaczących różnic pomiędzy badaniami w odniesieniu do metodologii oraz długości okresu obserwacji wydaje się, iż stosowanie ocenianych interwencji związane było z podobnym ryzykiem i podobną roczną częstością krwawień ogółem, w tym także zdarzeń o charakterze spontanicznym, wywołanych urazami, jak również wylewów do- i pozastawowych. Ponadto, Rixubis stosowany w profilaktyce prowadził do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia w skali SF-36 w obszarze funkcjonowania fizycznego, ograniczeń roli w funkcjonowaniu fizycznym, a także bólu fizycznego. U żadnego z pacjentów leczonych preparatem Rixubis w ramach rutynowej profilaktyki nie doszło do wytworzenia inhibitora FIX, podczas gdy przeciwciała przeciw anty-FIX stwierdzono u 1 dziecka otrzymującego BeneFIX.

Bezpieczeństwo

Rixubis charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, zdarzeń związanych z leczeniem oraz epizodów o ciężkim nasileniu. W żadnej z prac dotyczącej Rixubis nie raportowano związku pomiędzy stosowanym leczeniem a zaistniałymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, podczas gdy epizody te opisano w pracach dotyczących komparatora (przeciętnie u 1,6% leczonych). Nie stwierdzono również przypadków anafilaksji. U żadnego z chorych leczonych preparatem Rixubis nie stwierdzono zdarzeń zakrzepowych, podwyższonego poziomu D-dimerów lub kompleksów trombina-antytrombina (TAT). Pojedyncze przypadki tego typu zdarzeń raportowano natomiast w badaniach oceniających BeneFIX. Spośród wszystkich odnalezionych badań u żadnego z pacjentów nie odnotowano zgonu.

Analiza farmakokinetyczna

Wyniki badania randomizowanego wskazują na zbliżony profil farmakokinetyczny obu preparatów rFIX (Rixubis oraz BeneFIX) w odniesieniu do pola powierzchni pod krzywą oraz stężenia od czasu (AUC). W odniesieniu do odzysku oraz stężenia maksymalnego (C_{max}) Rixubis osiągał nieznacznie wyższe wartości niż BeneFIX, z kolei czas półtrwania i średni czas przebywania w organizmie był numerycznie wyższy w przypadku leku BeneFIX, przy czym w badaniu nie prezentowano wyników testu istotności statystycznej.”

Podsumowanie Analityków AOTMiT:

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania rekombinowanych czynników krzepnięcia: 7 prospektywnych badań jednoramiennych (Lambert 2007, Monahan 2010, PAEDIATRIC, Roth 2001, Shapiro 2005, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016), 1 badanie prospektywne o złożonej strukturze (PIVOTAL), 1 badanie skrzyżowane RCT (Valentino 2014) oraz 21 badań oceniających właściwości farmakokinetyczne: 6 badań skrzyżowanych RCT,

15 badań nierandomizowanych. W przypadku badań oceniających parametry farmakokinetyczne do niniejszej AWA włączono 3 badania dotyczące produktu leczniczego Rixubis (SURGICAL, PIVOTAL, PAEDIATRIC).

Hemofilia typu B jest dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi związanym z chromosomem X (podobnie jak hemofilia typu A), spowodowanym niedoborem czynnika krzepnięcia IX (*FIX ang. factor IX*). Czynniki IX jest 415-aminokwasową proteazą serynową, syntetyzowaną w wątrobie. Wraz z czynnikami krzepnięcia II, VII i X stanowi grupę czynników zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna jest witamina K. Nastęstwem niedoboru czynnika IX jest powstanie skrzepu o słabej strukturze który łatwo ulega rozpadowi, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień. Wyróżnia się 3 postacie hemofilii typu B w zależności od stężenia FIX: ciężką <1% normy, umiarkowaną 1-5% normy, i łagodną >5-50% normy.

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej stosowania profilaktyki w leczeniu ciężkiej / umiarkowanej ciężkiej hemofilii B wykazały zbliżony efekt terapeutyczny porównywanych rekombinowanych czynników krzepnięcia (Rixubis vs. BeneFIX). Średnia (SD) roczna częstość krwawień (ABR) w badaniach dotyczących interwencji wnioskowanej wyniosła: PAEDIATRIC 2,0 (2,38); PIVOTAL 4,26 (5,80). W przypadku komparatora ABR został określony w 5 na 7 badań, najwyższa średnia (SD) wartość ABR została oszacowana na 4,8 (bd.) w badaniu Korth-Bradley 2016, natomiast najniższa wyniósł 2,6 (8,8) w badaniu Valentino 2014.

Parametry farmakokinetyczne: odzysk in vivo FIX mierzony 30 min. po infuzji (IR), stopień wchłaniania preparatu, mierzony jako pole powierzchni pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC_x), stężenie maksymalne po infuzji FIX (C_{max}) oraz okres półtrwania aktywności FIX ($T_{1/2}$) oceniono w 3 badaniach, w których stosowano Rixubis (PIVOTAL, PAEDIATRIC, SURGICAL). W badaniu PIVOTAL w fazie RCT (podwójne zaślepienie) typu cross-over porównanie interwencji wnioskowanej z komparatorem wykazało równoważność właściwości farmakokinetycznych obu preparatów rFIX, wniosek autorów jest oparty wynikiem porównania parametru AUC_{0-72h} obu koncentratów rFIX, dla którego 90% przedział ufności zawierał się pomiędzy 103% a 109% co spełniało zdefiniowany wcześniej przedział równożności parametru AUC_{0-72h} : 80%-125%.

Analiza grup wiekowych w badaniu PAEDIATRIC wykazała wyższy odzysk in vivo (IR) dla podgrupy pacjentów wieku 6-12 lat niż w grupie pacjentów młodszych, wartości średnie IR utrzymywały się na stałym poziomie przez cały okres badania co może wskazywać na brak występowania inhibitora przeciw FIX. Czas półtrwania FIX ($T_{1/2}$) był dłuższy u pacjentów <6 roku życia w porównaniu do kohorty w wieku od 6 do 12 lat.

Odzysk in vivo po 30 minutach od infuzji (IR) w obu badaniach był stały przez cały okres badania co sugeruje brak inhibitora przeciw FIX.

W badaniach PIVOTAL, PAEDIATRIC nie raportowano przypadków zgonu pacjenta, ciężkich reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowo zatorowych, wystąpienia inhibitora przeciw FIX czy przeciwciał białka CHO lub rFuryny. Wśród wszystkich pacjentów (N=73) badania PIVOTAL 90 zdarzeń niepożądanych doświadczyło 37 chorych, w tym 4 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast w badaniu PAEDIATRIC u 15 na 23 pacjentów wystąpiło 23 AEs (bez ciężkich AEs), 4 SAE wystąpiły u 3 chorych. Pacjenci, którzy w badaniu PAEDIATRIC doświadczyli ciężkich zdarzeń niepożądanych pochodzili z kohorty pacjentów w wieku 6-12 lat. W obu badaniach oceniających bezpieczeństwo preparatu Rixubis najczęściej raportowanymi AEs były nieprawidłowości w testach immunologicznych.

W badaniach dotyczących BeneFIX'u: Monahan 2010, Shapiro 2005 nie odnotowano zgonu któregośkolwiek pacjenta, jednakże raportowano występowanie inhibitorów przeciw FIX u 4 pacjentów (n=1 Monahan 2010, n=3 Shapiro 2005). Innymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w były duszności i dreszcze (Shapiro 2005). Najczęstszymi AEs była wysypka i bóle brzucha (Shapiro 2005).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię Rixubis z komparatorem BeneFIX. Nie odnaleziono również badań dotyczących populacji wnioskowanej pacjentów do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów pdFIX określonej przez program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-D-66, D-67)”, większość badań włączało populacje mieszaną pod względem wieku, żadne z badań oceniających Rixubis nie zawierało analizy pacjentów wcześniej nieleczonych. Dawka rFIX w badaniach PAEDIATRIC: 50 IU/kg (zakres 40-80IU/kg) dwa razy w tyg. i PIVOTAL: 50 IU/kg (zakres 60-75IU/kg) dwa razy w tyg. nie była zgodna z tą która została określona w programie lekowym 30-60 IU/kg 1-2 razy w tygodniu.

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

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi.

Populacja

Pacjenci z ciężką postacią hemofilii typu B do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

Komentarz Agencji:

Należy podkreślić, że badania włączone do analizy klinicznej uwzględniały jedynie pacjentów leczonych wcześniej preparatami osoczopochodnych czynników krzepnięcia.

Interwencja

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX – Rixubis (nonacog gamma), stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień.

Dawkowanie: podawany w wlewach dożylnych z szybkością dostosowaną do komfortu pacjenta, maksymalnie do 10 ml/min. Nie należy podawać leku we wlewach ciągłych. Dawka i czas trwania leczenia zależy od nasilenia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i stopnia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta, jego wieku i właściwości farmakokinetycznych FIX (odzysk, okres półtrwania). W przypadku krwawień lub operacji chirurgicznych dawki należy ustalać według zalecanego schematu. Ilość oraz częstotliwość dawkowania leku dostosowywana jest indywidualnie. W przypadku leczenia doraźnego wyjściową dawkę preparatu oblicza się na podstawie założenia, iż spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu 1U preparatu Rixubis na kg masy ciała wynosi 0,7 U/dl (zakres: od 0,31 do 1,0 U/dl) u pacjentów <12 r.ż. i 0,9 U/dl u pacjentów ≥12 r.ż. (zakres: od 0,5 do 1,4 U/dl). W długoterminowej profilaktyce krwawień zalecany zakres dawek wynosi 40–80 U/kg co 3–4 dni u pacjentów <12 r.ż. oraz 40–60 U/kg co 3–4 dni u pacjentów ≥12 r.ż.

Komparator

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX – BeneFIX (nonacog alfa), stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień.

Dawkowanie: podawany we wlewach dożylnych z szybkością dostosowaną do komfortu pacjenta, przeważnie do 4 ml/min. Nie należy podawać leku we wlewach ciągłych. Dawka i czas trwania leczenia zależy od nasilenia niedoboru FIX, lokalizacji i stopnia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. W przypadku krwawień lub operacji chirurgicznych dawki należy ustalać według zalecanego schematu. Ilość oraz częstotliwość dawkowania leku dostosowywana jest indywidualnie. W przypadku leczenia doraźnego wymaganą dawkę preparatu oblicza się na podstawie założenia, iż spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu 1 U preparatu BeneFIX na kg masy ciała wynosi średnio 0,8 U/dl (zakres: od 0,4 do 1,4 U/dl) u pacjentów ≥12 r.ż. Dane dla pacjentów <6 r.ż. są ograniczone. Preparat może być stosowany w długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniach klinicznych średnia dawka preparatu podawanego pacjentom uprzednio leczonym wynosiła 40 U/dl (zakres: od 13 do 78 U/kg), podawana co 3–4 dni.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Ze względu na sposób finansowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii, w szczególności brak uczestniczenia pacjentów w kosztach terapii, wyniki niniejszej analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są takie same.

Horyzont czasowy

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

Ze względu na długość horyzontu czasowego (1 rok) nie uwzględniono dyskontowania.

Koszty

W ramach analizy uwzględniono jedynie koszty koncentratów czynnika krzepnięcia IX wykorzystywanych w pierwotnej profilaktyce krwawień.

W analizie nie uwzględniono kosztów diagnostyki, podania leków oraz monitorowania. Ze względu na to, że koszty te uznano za koszty nieróżnicujące, w związku z tym brak uwzględnienia wymienionych kategorii kosztowych nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy.

W analizie nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych, ze względu na brak danych klinicznych pozwalających na zróżnicowanie porównywanych interwencji pod względem liczby oraz częstości występowania działań niepożądanych.

Nie uwzględniono kosztów koncentratów wykorzystywanych w leczeniu doraźnym oraz kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem ze względu na fakt, że w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego rekombinowane koncentraty czynnika IX finansowane mogą być jedynie w pierwotnej profilaktyce krwawień.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka (RSS).

Model

W celu przeprowadzenia obliczeń wnioskodawca wykonał prosty model obliczeniowy w aplikacji MS Excel. Ze względu na przyjęte założenia – brak różnic w efektywności klinicznej, model wnioskodawcy uwzględnił jedynie koszty porównywanych interwencji.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze, w których zmieniano wartości / założenia dla następujących parametrów:

- masa ciała,
- dawkowanie preparatów,
- cena preparatu BeneFIX.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „Metodyka analizy ekonomicznej (minimalizacja kosztów) została przyjęta na podstawie wyników analizy klinicznej. Z tego względu wszelkie ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej.
- Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie oszacowanie masy ciała pacjentów z populacji docelowej. Odpowiednią wartość obliczono na podstawie danych o masie ciała w populacji ogólnej skompilowanych z danymi epidemiologicznymi wykorzystanymi w analizie BIA, co może przekładać się na niedoszacowanie lub przeszacowanie masy ciała pacjentów z populacji docelowej. Ograniczenie to nie ma wpływu na wnioskowanie analizy.

- Dawkowanie czynnika krzepnięcia przyjęto na podstawie zapisów dotyczących schematów dawkowania w programie lekowym. Założono, że przeciętny pacjent przyjmuje 45 j.m. czynnika na podanie oraz dwie dawki tygodniowo. W rzeczywistości średnia dawka czynnika krzepnięcia może być inna, zarówno pod względem dawki jednostkowej jak i tygodniowej liczby podań.
- W analizie nie uwzględniono kosztów koncentratów wykorzystywanych w leczeniu doraźnym oraz kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem ze względu na fakt, że w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego rekombinowane koncentraty czynnika IX finansowane mogą być jedynie w pierwotnej profilaktyce krwawień.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Dane z badań klinicznych nie pozwalają na zróżnicowanie interwencji pod względem liczby oraz częstości występowania działań niepożądanych.
- Cenę preparatu BeneFIX przyjęto na podstawie cen z wykazu leków refundowanych lub na podstawie danych sprzedażowych opublikowanych przez NFZ. Na podstawie odnalezionych informacji nie jest jasne, czy dla tego preparatu istnieje mechanizm podziału ryzyka zawarty między jego producentem a płatnikiem publicznym."

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Poniżej wyszczególniono założenia wykorzystane przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej:

- Masa ciała

Parametrem określającym charakterystykę populacji, mającym wpływ na wyniki niniejszej analizy, jest masa ciała pacjentów. Średnią masę pacjentów dla osób z populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) dla ogólnej populacji Polski – przyjęto założenie o braku różnic pomiędzy populacją ogólną a populacją wnioskowaną. Hemofilia ze względu na swoją specyfikę jest chorobą występującą głównie u osób płci męskiej, dlatego uwzględniono dane dotyczące masy ciała dla chłopców/mężczyzn.

Ostatecznie średnią masę ciała pacjentów w analizie ekonomicznej wyznaczono na podstawie danych GUS oraz danych epidemiologicznych wykorzystanych w ramach analizy wpływu na budżet dotyczących liczby nowozdiagnozowanych osób z ciężką hemofilią B.

Założenia odnośnie przyjętej masy ciała testowano w ramach analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli przedstawiono średnią masę ciała uwzględnioną w ramach niniejszej analizy.

Tabela 19. Średnia masa ciała uwzględniona w CMA

Wariant analizy		Masa ciała [kg]
Analiza podstawowa		18,33
Analiza wrażliwości	Wariant minimalny	16,89
	Wariant maksymalny	19,79

- Dawkowanie FIX

Zgodnie z zapisem wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” pacjenci w trakcie profilaktyki pierwotnej mogą otrzymywać 30-60 j.m./kg m.c. rekombinowanego czynnika IX krzepnięcia 1-2 razy w tygodniu (z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem). Oznacza to, że średnia tygodniowa dawka wynosić będzie od 60 do 120 j.m./kg m.c.

W charakterystyce produktu leczniczego dla preparatu BeneFIX wskazano, że w badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosiła 40 j.m./kg m.c. (zakres - od 13 do 78 j.m./kg m.c.), podawana w odstępach 3-4 dni. Ponadto średnia dawka dla dzieci jest określona na poziomie 63,7 j.m./kg m.c., podawana co 3-7 dni. Podczas rutynowej praktyki zużycie czynnika IX u 22 pacjentów wynosiło 4 607 j.m./kg m.c. na rok, co przekłada się na średniotygodniową dawkę równą około 88 j.m./kg m.c.

W charakterystyce produktu leczniczego dla preparatu Rixubis zalecany zakres dawek dla dzieci poniżej 12 r.ż. wynosi od 40 do 80 j.m./kg m.c., podawane co 3-4 dni, natomiast dla osób powyżej 12 r.ż. wynosi on 40 do 60 j.m./kg m.c., podawane co 3-4 dni.

Ostatecznie w analizie zdecydowano się na określenie dawkowania na podstawie zapisów programu lekowego, jako wartość średnią z podanego zakresu, tj. 45 j.m./kg m.c. Dodatkowo przyjęto, że czynnik podawany jest 2 razy w tygodniu, co przekłada się na średnią tygodniową dawkę ok. 90 j.m./kg m.c. Wartość ta wpisuje się w raportowaną w badaniach klinicznych oraz odpowiednich ChPL.

Założenia odnośnie dawkowania testowano w ramach analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli przedstawiono średnią wartość dawki uwzględnioną w ramach niniejszej analizy.

Tabela 20. Dawkowanie rFIX uwzględnione w CMA

Wariant analizy		Dawka na podanie [j.m. / kg m.c.]	Ilość podań na tydzień
Analiza podstawowa		45,00	2
Analiza wrażliwości	Wariant minimalny	30,00	
	Wariant maksymalny	60,00	
	Badania PEDIATRIC	55,51	

- Koszty

Cenę preparatu Rixubis otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Uwzględniona cena jest oficjalną ceną, która w przypadku refundacji produktu będzie opublikowana na wykazie leków refundowanych. Zgodnie z otrzymanymi informacjami cena zbytu netto za jednostkę międzynarodową rFIX zawartą w preparacie Rixubis wyniesie [redacted] PLN (cena hurtowa brutto – [redacted] PLN).

Cena komparatora została zaczerpnięta z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2015 roku (cena ta jest aktualna na dzień przekazania niniejszej AWA). Ponadto w celu określenia ceny preparatu BeneFIX w przypadku istnienia ewentualnych mechanizmów podziału ryzyka (RSS) przeanalizowano następujące źródła danych:

- ogłoszenia o przetargach na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX min. II generacji, opublikowane na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia,
- dane sprzedażowe raportowane przez NFZ w comiesięcznych komunikatach DGL,
- rekomendację Prezesa AOTMiT oraz analizę weryfikacyjną dla preparatu BeneFIX opublikowane na stronie AOTMiT.

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że cena za 1 j.m. BeneFIX jest taka jak wynika z wykazu leków refundowanych. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu niższej ceny, obliczonej na podstawie danych sprzedażowych NFZ.

Komentarz Agencji:

Analizy Agencji przeanalizowali dane z komunikatu DGL odnoszące się do okres od stycznia do listopada 2016 r. – oszacowane ceny za 1 j. m. BeneFIX są tożsame z cenami obliczonymi na podstawie Obwieszczenia MZ i przyjętymi przez autorów AE wnioskodawcy.

Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli informację dotyczącą przetargu: „ZAWARCIE UMOWY RAMOWEJ W SPRAWIE WYBORU WYKONAWCÓW REALIZUJĄCYCH DOSTAWY KONCENTRATU CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX (OSOCZOPOCHODNEGO I/LUB REKOMBINOWANEGO)” – ogłoszenie o przetargu numer ZPP-02/17 z dnia 13-02-2017. Dnia 28.03.2017 roku przedstawiono informację z otwarcia ofert ramowych (<http://www.zppprzymz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1544>). W ramach wyszczególnionych ofert odnaleziono informacje dotyczące zaproponowanych cen na preparat BeneFIX – zaproponowana cena brutto za 1 j. m. to 2,83 PLN, więc cena z powyższego przetargu odpowiada cenom uwzględnionym w ramach niniejszej analizy.

Należy zauważyć, że w ramach przetargu numer ZPP-02/17 odnaleziono informację dotyczącą propozycji dostarczenia produktu leczniczego Rixubis (nonacog gamma), przez wnioskodawcę, za cenę brutto 2,68 PLN za 1 j.m., [redacted]

Przetarg numer ZPP-02/17 nie został rozstrzygnięty na dzień przekazywania niniejszej AWA.

Warto również zauważyć, że na etapie analizy weryfikacyjnej Agencji nr AOTM-OT-4351-27/2014 dotyczącej rozszerzenia dostępności preparatu BeneFIX dla pacjentów wieku do 26 roku wnioskodawca dla BeneFIX zaproponował RSS, jednak Agencja nie ma danych odnośnie ewentualnego jego wprowadzenia. Nie można zatem wykluczyć, że wynik inkrementalny BIA jest zbyt optymistyczny, ponieważ realna cena dla komparatora z uwzględnieniem ewentualnego RSS może być niższa niż wynika to z wyliczeń wnioskodawcy, nawet przy uwzględnieniu ceny testowanej w analizie wrażliwości

Podsumowanie cen preparatów uwzględnionych w analizie znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 21. Ceny rFIX uwzględnione w CMA

Wariant analizy		Cena zbytu netto za 1 j. m. [PLN]	Cena hurtowa brutto za 1 j. m. [PLN]
Analiza podstawowa	Rixubis		
	BeneFIX	2,5000	2,8350
Analiza wrażliwości	BeneFIX	2,4950	2,8293

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) Rixubis vs BeneFIX

Tabela 22. Wyniki CMA dla porównania Rixubis vs BeneFIX

Kategoria kosztu	Rixubis	BeneFIX	Koszty inkrementalne
Koszty leków (koszty całkowite)	PLN	243 928 PLN	PLN

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie interwencji wnioskowanej w miejsce komparatora jest tańsze w rocznym horyzoncie czasowym o PLN (wyniki z perspektywy NFZ są tożsame wyniki z perspektywy poszerzonej).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Maksymalna cena zbytu netto za 1 j.m. produktu leczniczego Rixubis oszacowana w ramach analizy podstawowej wynosi 2,50 PLN (cena z perspektywy NFZ jest tożsama cenie z perspektywy poszerzonej).

Ceny maksymalne za poszczególne opakowania zostały oszacowane następująco:

- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090 – 625 PLN;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106 – 1 250 PLN;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120 – 2 500 PLN;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137 – 5 000 PLN;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144 – 7 500 PLN.

Proponowane ceny zbytu netto przedstawiają się następująco:

- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090 – PLN;

- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106 – [REDACTED] PLN;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120 – [REDACTED] PLN;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137 – [REDACTED] PLN;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144 – [REDACTED] PLN.

Zatem oszacowane ceny maksymalne są wyższe od cen wnioskowanych w ramach wniosków refundacyjnych.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki w zależności od przyjętych założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant	Koszty [PLN]			Progowa cena zbytu netto za 1 j.m. – [PLN]
	Rixubis	BeneFIX	inkrementalne	
Podstawowy	[REDACTED]	243 928	[REDACTED]	2,500
Masa ciała – 16,89 kg	[REDACTED]	224 737	[REDACTED]	2,500
Masa ciała – 19,79 kg	[REDACTED]	263 303	[REDACTED]	2,500
Dawkowanie – 30 j.m. / kg m.c.	[REDACTED]	162 618	[REDACTED]	2,500
Dawkowanie – 60 j.m. / kg m.c.	[REDACTED]	325 237	[REDACTED]	2,500
Dawkowanie – 55,51 j.m. / kg m.c.	[REDACTED]	300 898	[REDACTED]	2,500
Cena BeneFIX – 2,4950 PLN za 1 j.m.	[REDACTED]	243 441	[REDACTED]	2,4950

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można wnioskować o stabilności wnioskowania z analizy – w żadnym z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. 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	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na założenie o braku różnic w efektywności klinicznej jako technikę analityczną wykorzystano technikę minimalizacji kosztów (CMA)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Ze względu na ograniczoną dostępność danych klinicznych przyjęcie założenia odnośnie braku różnic w efektywności klinicznej jest obarczone niepewnością. Brak jest danych klinicznych dotyczących populacji wnioskowanej – pacjenci nieleczeni wcześniej czynnikami osoczopochodnymi w wieku 0-18 lat.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.
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	Ze względu na horyzont czasowy wynoszący 1 rok nie uwzględniono dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nie dotyczy	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Typ i strukturę modelu, technikę analityczną, horyzont czasowy, wybór komparatora uznano za prawidłowe.

Brak jest danych klinicznych dotyczących populacji wnioskowanej – pacjenci nieleczeni wcześniej czynnikami osoczopochodnymi w wieku 0-18 lat. Kluczowym ograniczeniem jest brak wysokiej jakości danych klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania produktu leczniczego Rixubis z komparatorem (BeneFIX) we wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z powyższym przyjęcie założenia odnośnie braku różnic w efektywności klinicznej jest obarczone niepewnością.

Wymagana przy ocenie jednostki chorobowej indywidualizacja leczenia może wpływać na wyniki analizy, jednak najprawdopodobniej nie będzie ona miała wpływu na wnioskowanie z analizy (można założyć, że dawkowanie produktu leczniczego Rixubis będzie tożsame z dawkowaniem BeneFIX).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Brak jest danych klinicznych dotyczących populacji wnioskowanej – pacjenci nieleczeni wcześniej czynnikami osoczopochodnymi w wieku 0-18 lat. Kluczowym ograniczeniem jest brak wysokiej jakości danych klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania produktu leczniczego Rixubis z komparatorem (BeneFIX) we wnioskowanej populacji pacjentów. Przyjęcie założenia odnośnie braku różnic w efektywności klinicznej jest z tego powodu obarczone niepewnością.

Należy zauważyć, że w ramach przetargu numer ZPP-02/17 odnaleziono informację dotyczącą propozycji dostarczenia produktu leczniczego Rixubis (nonacog gamma), przez wnioskodawcę, za cenę 2,68 PLN za 1 j.m.,

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, a dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym. Dane kosztowe dla komparatora, zarówno z przetargów na rFIX, jak i dane DGL są zgodne z danymi z Obwieszczenia MZ wykorzystanymi przez autorów AE wnioskodawcy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczo pochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi.

Ocenianą interwencję stanowi rekombinowany czynnik krzepnięcia IX – Rixubis (nonacog gamma), stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień, jako komparator uwzględniono rekombinowany czynnik krzepnięcia IX – BeneFIX (nonacog alfa).

Przyjętą techniką analityczną była analiza minimalizacji kosztów (CMA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Ze względu na sposób finansowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii, w szczególności brak uczestniczenia pacjentów w kosztach terapii, wyniki niniejszej analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są takie same. Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Ze względu na długość horyzontu czasowego nie uwzględniono dyskontowania. W ramach analizy uwzględniono jedynie koszty koncentratów czynnika krzepnięcia IX wykorzystywanych w pierwotnej profilaktyce krwawień. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka (RSS).

W celu przeprowadzenia obliczeń wnioskodawca wykonał prosty model obliczeniowy w aplikacji MS Excel. Ze względu na przyjęte założenia – brak różnic w efektywności klinicznej, model wnioskodawcy uwzględnił jedynie koszty porównywanych interwencji. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze, w których zmieniano założenia dla następujących parametrów: masa ciała, dawkowanie preparatów, cena preparatu BeneFIX.

Typ i strukturę modelu, technikę analityczną, horyzont czasowy, wybór komparatora uznano za prawidłowe.

Brak jest danych klinicznych dotyczących populacji wnioskowanej – pacjenci nieleczeni wcześniej czynnikami osoczo pochodnymi w wieku 0-18 lat. Kluczowym ograniczeniem jest brak wysokiej jakości danych klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania produktu leczniczego Rixubis z komparatorem (BeneFIX) we wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z powyższym przyjęcie założenia odnośnie braku różnic w efektywności klinicznej jest obciążone niepewnością.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można wnioskować o stabilności wnioskowania z analizy – w żadnym z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej.

Wyniki:

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie interwencji wnioskowanej w miejsce komparatora jest tańsze w rocznym horyzoncie czasowym o █████ PLN (wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy poszerzonej).

Analiza progowa:

Maksymalna cena zbytu netto za 1 j.m. produktu leczniczego Rixubis oszacowana w ramach analizy podstawowej wynosi 2,50 PLN (cena z perspektywy NFZ jest tożsama cenie z perspektywy poszerzonej).

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 według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczo pochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na zakładany sposób finansowania czynników krzepnięcia oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej (program lekowy) dla leków uwzględnionych w analizie BIA wnioskodawcy nie dochodzi do współpłacenia przez pacjentów, a co za tym idzie wyniki z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) są tożsame wynikiem z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

3-letni (od 1 stycznia 2017 r. do 31 grudnia 2019 r.).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że nonacog gamma nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu i wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują leczenie za pomocą preparatu BeneFIX, który jest obecnie jedynym preparatem rekombinowanym rFIX finansowanym ze środków publicznych.

scenariusz nowy – zakłada, że nonacog gamma jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego: część pacjentów (lub wszyscy) stosować będą profilaktykę za pomocą preparatu Rixubis.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej: 1091.1, „Factor IX coagulationis humanus recombinate”. Obecnie, do wspomnianej grupy limitowej zakwalifikowany jest tylko preparat BeneFIX (nonacog alfa), lek o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do technologii wnioskowanej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano informacje z następujących źródeł:

- Komunikaty DGL,
- Dokumenty Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia,
- Ogólnopolski rejestr chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne,
- Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018,

- Publikacje: Windyga 2004 i 2006, Zdziarska 2011, GUS 2014 („Stan zdrowia ludności Polski w 2014 roku”), GUS 2014a („Prognoza ludności Polski na lata 2014-2050”),
- Raporty Światowej Federacji Hemofilii (WFH),
- Baza danych demograficznych GUS,
- Analiza weryfikacyjna Agencji nr AWA.OT.4351.27.2014.

W **wariacie populacyjnym** wnioskodawca wykorzystał dane literaturowe o zapadalności oraz dane GUS na temat liczby żywych urodzeń. Przy założeniu zapadalności na poziomie 1:30 000 (Windyga 2010) liczba nowych przypadków hemofilii B w Polsce wynosi 6 rocznie (w okresie 2013-2016). Dane odnośnie liczby leczonych pacjentów w wieku 0-18 lat z hemofilią B w 2013 roku zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej Agencji nr AWA.OT.4351.27.2014, w której oparto się na danych NFZ (**10** leczonych rFIX min. II generacji w 2013 roku). Dla 2014 i 2016 roku wartość powyższego parametru określono na podstawie prognoz zawartych w Specyfikacjach Istotnych Warunków Zamówienia znak, odpowiednio ZPP-92/14 (**12** osób) i ZPP-104/16 (**19** osób). Do wyznaczenia liczby pacjentów, którzy będą leczeni w latach 2017-2019 posłużyły parametry takie jak (1) odsetek pacjentów z ciężką postacią hemofilii B leczonych w ramach obowiązującego PL (**80,28%** - iloraz liczby pacjentów leczonych w obowiązującym programie lekowym w 2013 r. na podstawie danych NFZ i liczby żywych urodzeń w 2013 r. na podstawie danych GUS) oraz (2) dane na temat skumulowanej zapadalności na ciężką hemofilię B oparte na danych GUS dotyczących prognozowanej liczby urodzeń w latach 2015-2019 (w przeliczeniu na urodzenia żywe). Odsetki pacjentów włączonych do programu lekowego ustalono na 19, 21 i 24 pacjentów, kolejno w latach 2017, 2018 i 2019. **Wariant minimalny** populacji docelowej zakłada 19 pacjentów w każdym roku horyzontu czasowego analizy (na podstawie prognozy zawartej w Specyfikacji Istotnych Warunków Zamówienia znak ZPP-104/16) a **maksymalny** – 10% większą populację w każdym roku horyzontu względem wariantu podstawowego, tj. 21, 24, 26 w 2017, 2018 i 2019 r.

W **wariacie sprzedażowym** wnioskodawca wykorzystał dane NFZ (komunikaty DGL) dotyczące liczby sprzedanych opakowań preparatu BeneFIX (nonacog alfa) do wyliczenia miesięcznej liczby sprzedanych jednostek tego leku w okresie lipiec 2012 – lipiec 2016. Następnie za pomocą regresji liniowej (wariant podstawowy) i logarytmicznej (analiza wrażliwości) oszacowano prognozę sprzedaży (miesięczna liczba sprzedanych jednostek) na okres sierpień 2016 – grudzień 2019. Roczna liczba sprzedanych jednostek preparatu BeneFIX (nonacog alfa) w wariacie z regresją liniową wyniosła 1 490 512 j.m., 1 766 033 j.m. i 2 041 555 j.m., a w wariacie z regresją logarytmiczną: 1 048 740 j.m., 1 107 603 j.m. i 1 157 391 j.m., odpowiednio w 2017, 2018 i 2019 r.

Koszty

Cenę preparatu Rixubis otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Uwzględniona cena jest oficjalną ceną, która w przypadku refundacji produktu będzie opublikowana na wykazie leków refundowanych. Zgodnie z otrzymanymi informacjami cena zbytu netto za jednostkę międzynarodową rFIX zawartą w preparacie Rixubis wyniesie [] PLN (cena hurtowa brutto – [] PLN).

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono jedynie koszty preparatu BeneFIX (nonacog alfa) oraz preparatu Rixubis (nonacog gamma). W odniesieniu do komparatora wnioskodawca przyjął założenie, że cena zbytu netto za 1 j.m. BeneFIX wynosi 2,50 PLN (hurtowa cena zbytu – 2,8350 PLN) – według wnioskodawcy na podstawie dostępnych informacji nie jest jednoznaczne, czy istnieje RSS dla komparatora. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu niższej ceny, oszacowanej na podstawie danych refundacyjnych NFZ (2,4950 PLN - cena zbytu netto za 1 j.m.).

Komentarz Agencji:

Analicyści Agencji przeanalizowali dane z komunikatu DGL odnoszące się do okresu od stycznia do listopada 2016 r. – oszacowane ceny za 1 j. m. BeneFIX są tożsame z cenami obliczonymi na podstawie Obwieszczenia MZ i przyjętymi przez wnioskodawcę w ramach niniejszej analizy.

Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli informację dotyczącą przetargu: „ZAWARCIE UMOWY RAMOWEJ W SPRAWIE WYBORU WYKONAWCÓW REALIZUJĄCYCH DOSTAWY KONCENTRATU CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX (OSOCZOPOCHODNEGO I/LUB REKOMBINOWANEGO)” – ogłoszenie o przetargu numer ZPP-02/17 z dnia 13-02-2017. Dnia 28.03.2017 roku przedstawiono informację z otwarcia ofert ramowych (<http://www.zppprzymz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1544>). W ramach wyszczególnionych ofert odnaleziono informacje dotyczące zaproponowanych cen na preparat BeneFIX – zaproponowana cena hurtowa za 1 j. m. to 2,83 PLN, więc cena z powyższego przetargu odpowiada cenom uwzględnionym w ramach niniejszej analizy.

Należy zauważyć, że w ramach przetargu numer ZPP-02/17 odnaleziono informację dotyczącą propozycji dostarczenia produktu leczniczego Rixubis (nonacog gamma), przez wnioskodawcę, za cenę 2,68 PLN

za 1 j.m.,

Przetarg numer ZPP-02/17 nie został rozstrzygnięty na dzień przekazywania niniejszej AWA.

Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wariant podstawowy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	2017	2018	2019
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	19	21	24
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	10	21	24

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [tys. PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku			
Koszty pozostałe	4 685,43	5 638,29	6 734,12
Koszty sumaryczne			
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku			
Koszty pozostałe	2 342,71	0	0
Koszty sumaryczne			
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku			
Koszty pozostałe	- 2 342,71	-5 638,29	-6 734,12
Koszty sumaryczne			

Objęcie refundacją preparatu Rixubis (nonacog gamma) z perspektywy NFZ spowoduje wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie tys. PLN, tys. PLN o tys. PLN w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego.

Warianty skrajne

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji, warianty skrajne

Populacja	2017	2018	2019
Wariant minimalny			
Populacja docelowa	19	19	19
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	10	19	19
Wariant maksymalny			

Populacja docelowa	21	24	26
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	11	24	26

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne [tys. PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	2017	2018	2019
Wariant minimalny – koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku			
Koszty sumaryczne			
Wariant maksymalny – koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku			
Koszty sumaryczne			

Włączenie do refundacji produktu leczniczego Rixubis (nonacog gamma) w ramach wnioskowanego PL przyczyni się do oszczędności płatnika w wysokości [] tys. PLN (2017 r.), [] tys. PLN (2018 r.) i [] tys. PLN (2019 r.) w wariantcie minimalnym oraz odpowiednio [] tys. PLN, [] tys. PLN i [] tys. PLN w wariantcie maksymalnym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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	Opis, na jakiej podstawie oszacowano liczebność populacji docelowej, jest wystarczający.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	W wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że cena za j.m. BeneFIX jest taka jak wynika z wykazu leków refundowanych. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu niższej ceny, obliczonej na podstawie danych sprzedażowych NFZ. Uwzględnione w BIA ceny pokrywają się z ceną odnalezioną przez Agencję, zaproponowaną w ramach przetargu na czynnik IX (ZZP-02/17 z dnia 13-02-2017).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Stopień „przejęcia” obecnej praktyki (BeneFIX) przez nonacog gamma w pierwszym roku refundacji ustalono arbitralnie na 50%, a w kolejnych latach refundacji – 100%. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje na brak różnic w zakresie efektów zdrowotnych oraz jednakowy sposób podawania obu preparatów, przy różnicy w cenie na korzyść ocenianej technologii. Ze względu na niepewność parametr ten testowany jest w analizie wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane na temat rozliczonych j.m. koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX przedstawione w analizach wnioskodawcy odpowiadają danym NFZ otrzymanym przez Agencję.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Uwzględniona we wniosku refundacyjnym wielkość rocznych dostaw jest wyższa niż maksymalne zapotrzebowanie na preparat Rixubis wynikające z oszacowań ujętych w modelu BIA, w szczególności w pierwszym roku refundacji, zarówno w wariacie populacyjnym jak i sprzedażowym. Nawet przy maksymalnym wariacie populacyjnym (wariant maksymalny populacji docelowej oraz 100% rozpowszechnienie preparatu Rixubis w pierwszym i drugim roku refundacji) roczne dostawy z wniosku są wyższe o ok 320 tys. j.m. (2017 r.) i 150 tys. j.m. (2018 r.) względem zapotrzebowania oszacowanego na podstawie analizy BIA wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Rixubis będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie znajduje się w rozdz. 2.12. BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących zmiennych: rozpowszechnienie preparatu Rixubis, liczebność populacji docelowej, masa ciała pacjentów, dawkowanie czynników krzepnięcia, prognoza liczby sprzedanych jednostek czynnika krzepnięcia, cena preparatu BeneFIX w przypadku uwzględnienia RSS.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawcy testuje w ramach analizy wrażliwości i analizy wariantów skrajnych. Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących zmiennych: rozpowszechnienie preparatu Rixubis, liczebność populacji docelowej, masa ciała pacjentów, dawkowanie czynników krzepnięcia, prognoza liczby sprzedanych jednostek czynnika krzepnięcia, cena preparatu BeneFIX w przypadku uwzględnienia RSS.

Populacja docelowa wydaje się być wyliczona w sposób prawidłowy. Według obliczeń wnioskodawcy w wariacie podstawowym populacja docelowa wynosi 19, 21 i 24 pacjentów w odpowiednio 2017, 2018 i 2019 r. Według danych NFZ i ekspertów w Polsce obecnie leczonych jest 20 pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Po raz pierwszy koncentraty rFIX zostały włączone do programu lekowego (terapeutycznego programu zdrowotnego) na początku 2010 roku, czyli obecnie leczona jest populacja w wieku 0-11 lat. Na podstawie danych zawartych w raporcie WHF 2015 r. wśród dzieci chorych na hemofilię B (n=419), 11% (n=46) stanowili pacjenci w wieku 0-13 lat, z czego ok 46,5% (21 pacjentów) ma postać ciężką tej choroby. Zakładając, że odsetek leczonych rFIX wynosi ok 80% (założenie z analizy BIA wnioskodawcy), to posiłkując się danymi WHF w 2015 r. w Polsce z wnioskowanym wskazaniem było ok. 17 pacjentów, co jest wartością zbliżoną do oszacowań wnioskodawcy (n=18) opartych o odsetek pacjentów z ciężką hemofilią B (dane WHF na 2015 r.), współczynnik zapadalności na podstawie publikacji Windyga 2010 oraz o liczbę żywych urodzeń chłopców z wykorzystaniem danych GUS. Jedyne zastrzeżenie Agencji względem obliczeń wnioskodawcy odnosi się do zastosowania tego samego odsetka ciężkiej postaci hemofilii B (46,54%; raport WHF dane na 2015 r.) dla oszacowań nowych przypadków hemofilii B w latach 2010-2015 r. Dane z raportów WHF umożliwiają określenie odsetka ciężkiej hemofilii B dla poszczególnych lat z okresu 2011-2015 r., i tak w 2011 r. odsetek ten wynosił 51,5%, w 2012 r. 49,9%, w 2013 r. 49,2% a w 2014 r. 46,8%, a więc były to wyższe wartości niż uwzględnione w obliczeniach. Wprowadzenie stosownej korekty do modelu BIA wnioskodawcy miało nieznaczny wpływ na wyniki BIA, ponadto wnioskodawca testuje liczebność populacji docelowej w ramach analizy wrażliwości przy

założeniu +/- 10% liczebności populacji w wariancie podstawowym. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie raportami WHF w okresie 2012-2015 chorobowość hemofilii typu B systematycznie rośnie (z 377 do 419 pacjentów), podobnie jak liczba ciężkich przypadków tej choroby (z 188 do 195 pacjentów), co ma odzwierciedlenie w oszacowaniach wnioskodawcy. Warto dodać, że przy jednoczesnym wzroście liczby pacjentów z hemofilią B spada liczba żywych urodzeń chłopców, w efekcie rośnie wskaźnik zapadalności. Eksperti ankietowani przez Agencję wskazują, że roczna liczba nowych przypadków z wnioskowanym wskazaniem mieści się w zakresie 1-4.

Wnioskodawca nie miał dostępu do informacji na temat ewentualnego mechanizmu RSS dla komparatora. W związku z powyższym w wariancie podstawowym analizy przyjął, że cena za j.m. BeneFIX jest taka, jak wynika z wykazu leków refundowanych (cena zbytu netto - 2,50 PLN za j.m.). W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu niższej ceny, obliczonej na podstawie danych sprzedażowych NFZ (cena zbytu netto - 2,495 PLN za j.m.). Na etapie analizy weryfikacyjnej Agencji nr AOTM-OT-4351-27/2014 dotyczącej rozszerzenia dostępności preparatu BeneFIX dla pacjentów wieku do 26 roku wnioskodawca dla BeneFIX zaproponował RSS, jednak Agencja nie ma danych odnośnie ewentualnego jego wprowadzenia. Nie można zatem wykluczyć, że wynik inkrementalny BIA jest zbyt optymistyczny, ponieważ realna cena dla komparatora z uwzględnieniem ewentualnego RSS może być niższa niż wynika to z wycenienia wnioskodawcy, nawet przy uwzględnieniu ceny testowanej w analizie wrażliwości.

Analicyści Agencji dokonali oceny spójności danych pochodzących z modelu BIA i danych NFZ. Porównanie danych NFZ i wyników BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Zestawienie danych dotyczących sprzedaży jednostek koncentratu rFIX stosowanego u pacjentów z populacji docelowej z danych NFZ i modelu BIA wnioskodawcy

Rok	Krotność rozliczonych produktów [j.m.] / [mg] dla pacjentów w wieku 0 - 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10 (główne lub współistniejące): D67 (z rozszerzeniami)	Model BIA wnioskodawcy
2012	148 950*	129 750
2013	324 000	318 000
2014	711 250	711 250
2015	945 750	945 750
2016	1 252 250**	653 250

*lipiec-grudzień 2012 r.

**styczeń-lipiec 2016 r.

Z powyższej tabeli wynika, że dane z wariantu sprzedażowego analizy BIA wnioskodawcy są zbliżone bądź identyczne z danymi NFZ. Dane NFZ za lata 2012 i 2016 były raportowane tylko przez połowę roku, więc nie można ich odnieść do analiz wnioskodawcy.

Przedstawiony przez wnioskodawcę wynik BIA w ramach opcji sprzedażowej jest zbliżony do wyniku w zakresie wariantu populacyjnego, co potwierdza poprawność metodologiczną przeprowadzonej analizy i zmniejsza niepewność wnioskowania. Agencja zwraca jednak uwagę, że w wariancie sprzedażowym oszczędności wynikające z refundacji wnioskowanej technologii są mniejsze. W przedmiotowej ocenie wariant sprzedażowy może być bardziej wiarygodny niż wariant populacyjny, ponieważ zużycie koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX, jak również wydatki na jego refundację, są sprawozdawane w ramach funkcjonującego programu lekowego dla hemofilii A i B. Ponadto, należy zwrócić uwagę, że większość niepewności związanych jest z wariantem populacyjnym:

- liczebność populacji docelowej na podstawie danych demograficznych, epidemiologicznych dotyczących zapadalności na hemofilię B oraz danych o liczbie pacjentów leczonych w roku 2013 - przeprowadzenie obliczeń wymagało przyjęcia pewnych założeń;
- masa ciała oszacowana dla niewielkiej liczby pacjentów leczonych w programie lekowym na podstawie danych GUS - średnia masa ciała pacjentów leczonych może odbiegać od średniej w populacji ogólnej;
- stosunkowo szeroki zakres dawkowania dopuszczony w programie lekowym;
- brak informacji o RSS dla komparatora;
- tempo przejmowania udziałów BeneFIX przez Rixubis.

W przypadku opcji sprzedażowej jedyne wrażliwe parametry to brak informacji o RSS, tempo przejmowania udziałów komparatora przez wnioskowaną technologię oraz oszacowania w zakresie prognozowania liczby sprzedaży jednostek rFIX. W związku z powyższym jako wariant podstawowy wyników inkrementalnych BIA można rozważyć opcję sprzedażową, zgodnie z którą refundacja Rixubis przyniesie oszczędności na poziomie [redacted] tys. PLN (2017 r.), [redacted] tys. PLN (2018 r.) i [redacted] tys. PLN (2019 r.).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 „Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”. Wariant minimalny populacji docelowej zakłada 19 pacjentów w każdym roku horyzontu czasowego analizy (na podstawie prognozy zawartej w Specyfikacji Istotnych Warunków Zamówienia znak ZPP-104/16) a maksymalny – 10% większa populacja w każdym roku horyzontu względem wariantu podstawowego, tj. 21, 24, 26 w 2017, 2018 i 2019 r. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości poprzez przetestowanie wpływu na wyniki zmian niektórych niepewnych parametrów modelu. Wnioskodawca przyjął następujące warianty:

- rozpowszechnienie Rixubis w populacji docelowej (opcje sprzedażowa i populacyjna) – wnioskodawca przedstawił własne założenia, w których testuje wariant 100% udziałów wnioskowanej technologii w każdym roku refundacji oraz wariantu z udziałami na poziomie 33%, 67% i 100% w kolejnych latach działania wnioskowanego programu lekowego;
- masa ciała (opcja populacyjna) - uwzględniono wariant minimalny (90% średniej masy ciała) i maksymalny (110% średniej masy ciała);
- dawkowanie czynnika krzepnięcia (opcja populacyjna) – minimalne na podstawie programu lekowego (30 j.m.), maksymalna na podstawie programu lekowego (60 j.m.) i dawkowanie na podstawie badania PEDIATRIC (55,51 j.m.);
- liczba sprzedanych j.m. (opcja sprzedażowa) – prognoza na lata 2017-2019 na podstawie regresji liniowej lub logarytmicznej;
- cena za j.m. BeneFIX wynosząca 2,495 PLN za j.m. obliczona na podstawie danych sprzedażowych NFZ (opcja populacyjna i sprzedażowa).

W opcji populacyjnej największy wpływ na wyniki ma zmiana wartości przyjętej dawki rFIX. Przy założeniu o maksymalnej dopuszczalnej dawce leku oszczędności związane z refundacją preparatu Rixubis rosną o 33% w każdym roku analizy, natomiast w przypadku dawki minimalnej oszczędności ulegają zmniejszeniu o 33% w kolejnych latach funkcjonowania programu lekowego. W przypadku uwzględnienia obniżki ceny preparatu BeneFIX spadek oszczędności związanych z rozpoczęciem finansowania preparatu Rixubis wynosi ok. 24-26% w kolejnych latach analizy. Pozostałe parametry miały niewielki wpływ na wyniki analizy wrażliwości.

W opcji sprzedażowej największy wpływ na wyniki ma wybór metody prognozowania przyszłego zużycia rFIX. Przeprowadzenie prognozy metodą regresji logarytmicznej zamiast regresji liniowej powoduje spadek oszczędności związanych z refundacją leku o około 30% w pierwszym roku, 37% w roku drugim oraz 43% w trzecim roku analizy. Wpływ przyjęcia niższej ceny komparatora miał podobny wpływ na wyniki jak w przypadku opcji populacyjnej.

Komentarz Agencji

Należy zwrócić uwagę na dużą wrażliwość parametru dotyczącego ceny preparatu BeneFIX. Przyjęta w analizie wrażliwości obniżka ceny na poziomie 0,005 PLN za j.m. jest stosunkowo niewielka (0,2% ceny) i przekłada się na 24-26% spadek oszczędności dla płatnika.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W toku prac analitycznych Agencja nie zidentyfikowała nieprawidłowości w analizie BIA wnioskodawcy, które wymagałyby weryfikacji w ramach obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 3-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2017 r. do 31 grudnia 2019 r.). Rozważano następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada, że Rixubis nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- scenariusz nowy – zakłada, że Rixubis jest finansowany ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D 67)”.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie koszty preparatu BeneFIX (nonacog alfa) oraz preparatu Rixubis (nonacog gamma).

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej: 1091.1, „Factor IX coagulationis humanus recombinate”. Obecnie, do wspomnianej grupy limitowej zakwalifikowany jest tylko preparat BeneFIX (nonacog alfa), lek o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do technologii wnioskowanej.

Populacja docelowa wydaje się być wyliczona w sposób prawidłowy. Według obliczeń wnioskodawcy w wariancie podstawowym populacja docelowa wynosi 19, 21 i 24 pacjentów w odpowiednio 2017, 2018 i 2019 r. Według danych NFZ i ekspertów w Polsce obecnie leczonych jest 20 pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Jedyne zastrzeżenie Agencji względem obliczeń wnioskodawcy odnosi się do zastosowania tego samego odsetka ciężkiej postaci hemofilii B (46,54%; raport WHF dane na 2015 r.) dla oszacowań nowych przypadków hemofilii B w latach 2010-2015 r. Dane z raportów WHF umożliwiają określenie odsetka ciężkiej hemofilii B dla poszczególnych lat z okresu 2011-2015 r., i tak w 2011 r. odsetek ten wynosił 51,5%, w 2012 r. 49,9%, w 2013 r. 49,2% a w 2014 r. 46,8%, a więc były to wyższe wartości niż uwzględnione w obliczeniach. Wprowadzenie stosownej korekty do modelu BIA wnioskodawcy miało nieznaczny wpływ na wyniki BIA, ponadto wnioskodawca testuje liczebność populacji docelowej w ramach analizy wrażliwości przy założeniu +/- 10% liczebności populacji w wariancie podstawowym. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie raportami WHF w okresie 2012-2015 chorobowość hemofilii typu B systematycznie rośnie (z 377 do 419 pacjentów), podobnie jak liczba ciężkich przypadków tej choroby (z 188 do 195 pacjentów), co ma odzwierciedlenie w oszacowaniach wnioskodawcy. Ekspertki ankietowani przez Agencję wskazują, że roczna liczba nowych przypadków z wnioskowanym wskazaniem mieści się w zakresie 1-4.

Wnioskodawca nie miał dostępu do informacji na temat ewentualnego mechanizmu RSS dla komparatora. Nie można zatem wykluczyć, że wynik inkrementalny BIA jest zbyt optymistyczny, ponieważ realna cena dla komparatora z uwzględnieniem ewentualnego RSS może być niższa niż wynika to z wyliczeń wnioskodawcy, nawet przy uwzględnieniu ceny testowanej w analizie wrażliwości, a parametr jakim jest cena komparatora ma bardzo znaczący wpływ na wyniki inkrementalne.

Dane z wariantu sprzedażowego analizy BIA wnioskodawcy są zbliżone bądź identyczne z danymi NFZ.

Przedstawiony przez wnioskodawcę wynik BIA w ramach opcji sprzedażowej jest zbliżony do wariantu populacyjnego, co potwierdza poprawność metodologiczną przeprowadzonej analizy i zmniejsza niepewność wnioskowania. Agencja zwraca jednak uwagę, że w wariancie sprzedażowym oszczędności wynikające z refundacji wnioskowanej technologii są mniejsze. Większość niepewności związanych jest z wariantem populacyjnym, dlatego jako wariant podstawowy wyników inkrementalnych BIA można rozważyć opcję sprzedażową.

W opcji populacyjnej największy wpływ na wyniki ma zmiana wartości przyjętej dawki rFIX. Przy założeniu o maksymalnej dopuszczalnej dawce leku oszczędności związane z refundacją preparatu Rixubis rosną o 33% w każdym roku analizy, natomiast w przypadku dawki minimalnej oszczędności ulegają zmniejszeniu o 33% w kolejnych latach funkcjonowania programu lekowego. W przypadku uwzględnienia obniżki ceny preparatu BeneFIX spadek oszczędności związanych z rozpoczęciem finansowania preparatu Rixubis wynosi ok. 24-26% w kolejnych latach analizy. Należy zwrócić uwagę na dużą wrażliwość parametru dotyczącego ceny preparatu BeneFIX. Przyjęta w analizie wrażliwości obniżka ceny na poziomie 0,005 PLN za j.m. jest stosunkowo niewielka (0,2%) i przekłada się na 24-26% spadek oszczędności dla płatnika.

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy

- „Liczebność populacji docelowej (opcja populacyjna) obliczono na podstawie danych demograficznych, epidemiologicznych dotyczących zapadalności na hemofilię B oraz danych o liczbie pacjentów leczonych w roku 2013. Przeprowadzenie obliczeń wymagało przyjęcia pewnych założeń, których charakter jest niepewny.

- Wielkość sprzedaży czynnika krzepnięcia (opcja sprzedażowa) oszacowano na podstawie prognoz przy uwzględnieniu danych NFZ o refundacji za okres od lipca 2012 do lipca 2016. Każda prognoza oparta na danych historycznych obarczona jest błędem prognozy.
- W analizie przyjęto, że masa ciała pacjenta z hemofilią będzie taka sama jak osób z populacji ogólnej.
- Dawkowanie czynnika krzepnięcia przyjęto na podstawie zapisów dotyczących schematów dawkowania w programie lekowym. Założono, że przeciętny pacjent przyjmuje 45 j.m. czynnika na podanie oraz dwie dawki tygodniowe. W rzeczywistości średnia dawka czynnika krzepnięcia może być inna, zarówno pod względem dawki jednostkowej jak i tygodniowej liczby podań.
- Cenę preparatu BeneFIX® przyjęto na podstawie cen z wykazu leków refundowanych lub na podstawie danych sprzedażowych opublikowanych przez NFZ. Na podstawie odnalezionych informacji nie jest jasne czy dla tego preparatu istnieje mechanizm podziału ryzyka zawarty między jego producentem a płatnikiem publicznym.
- W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż koszt leków. Jednocześnie ze względu na to, że uwzględnione interwencje należą do tej samej grupy leków (skuteczność, sposób podawania i monitorowania leczenia) uwzględnienie innych kategorii kosztowych nie miałyby wpływu na oszacowane wydatki inkrementalne.”

Wyniki:

Objęcie refundacją preparatu Rixubis (nonacog gamma) z perspektywy NFZ spowoduje wygenerowanie oszczędności na poziomie [] tys. PLN, [] tys. PLN o [] tys. PLN w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego. Analiza wariantów skrajnych wykazała, że włączenie do refundacji przedmiotowej technologii w ramach wnioskowanego PL przyczyni się do oszczędności płatnika w wysokości [] tys. PLN (2017 r.), [] tys. PLN (2018 r.) i [] tys. PLN (2019 r.) w wariantcie minimalnym oraz odpowiednio [] tys. PLN, [] tys. PLN i [] tys. PLN w wariantcie maksymalnym.

Większość niepewności związanych jest z wariantem populacyjnym szacowania populacji, dlatego jako wariant podstawowy wyników inkrementalnych BIA można rozważyć opcję sprzedażową, zgodnie z którą refundacja Rixubis przyniesie oszczędności na poziomie [] tys. PLN (2017 r.), [] tys. PLN (2018 r.) i [] tys. PLN (2019 r.).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

- **Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej:**

„Zaproponowane badania są uzasadnione z wyjątkiem:

- należy usunąć konieczność badania czasu krwawienia (rzadko wykonywane badanie, o małej wartości, obecnie raczej znaczenie historyczne),
- w badaniach wirusologicznych, zamiast HBV i HCV metodą PCR, wykonać HBsAg i anty-HCV, a w przypadku wyniku pozytywnego, potwierdzić metodą PCR (spowoduje to obniżenie kosztów).”

- :

„Dla czynnika IX rekombinowanego we wtórnej profilaktyce tak, jak w pierwotnej, dawka powinna być taka sama, czyli 30-60 j/kg mc. Do założenia portu dawki cz. IX rekombinowanego powinny być zmienione:

I doba: 1 dawka (przed): 100 – 120 j/kg mc

2 dawka: 50 – 70 j/kg

II doba: 1 dawka 50-70 j/kg

2 dawka 50-70 j/kg

Konieczne jest wprowadzenie zapisu o stosowaniu rekombinowanego czynnika IX we wtórnej profilaktyce pacjentów wcześniej nieleczonych koncentratem cz. IX osoczopochodnymi (konsekwentnie, jak w pierwotnej profilaktyce).

W kwalifikacji do programu proponuję usunąć czas krwawienia metodą Copleya, jako mało czuły i mało powtarzalny, oraz dodać w punkcie 6.: wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR u pacjentów z obecnością przeciwciał anty-HCV oraz HBV PCR u pacjentów z dodatnim antygenem HBs – HbsAg.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rixubis (nonacog gamma) w leczeniu pacjentów z hemofilią B przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
 - Wielka Brytania – NICE <http://www.nice.org.uk/>
 - Szkocja – SMC <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
 - Walia – AWMSG <http://www.awmsg.org/>
 - Irlandia – NCPE <http://www.ncpe.ie/>
 - Francja – HAS <http://www.has-sante.fr/>
 - Niemcy – G-BA <https://www.g-ba.de/> oraz IQWiG <https://www.iqwig.de/>
- Kanada – CADTH <http://www.cadth.ca/> oraz PCODR <http://www.pcodr.ca>
- Australia – PBAC <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – PTAC <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.04.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Rixubis, nonacog gamma. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej.

Wnioskodawca odnalazł dokument francuskiej agencji HAS która opublikowała 16 września 2015 r. dokument rekomendujący wpisanie produktu leczniczego Rixubis na listę leków dopuszczonych do obrotu do stosowania w warunkach szpitalnych, we wskazaniu i dawce zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego.

Źródło [data dostępu 10.04.2017 r.]:

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14453_RIXUBIS_PIS_INS_Avis2_CT14453.pdf

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania leku Revolade ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji					Warunki i ograniczenia refundacji					Instrumenty dzielenia ryzyka				
	250 jm	500 jm	1000 jm	2000 jm	3000 jm	250 jm	500 jm	1000 jm	2000 jm	3000 jm	250 jm	500 jm	1000 jm	2000 jm	3000 jm
Austria	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Belgia	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Bułgaria	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Cypr	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Czechy	45%	53%	53%	brak	53%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Dania	100%	100%	100%	100%	100%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Estonia	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Finlandia	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Francja	100%	100%	100%	100%	100%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Grecja	100%	100%	100%	100%	100%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Hiszpania	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Holandia	100%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Irlandia	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Islandia	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Liechtenstein	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Litwa	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Luksemburg	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Łotwa	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Malta	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Niemcy	100%	100%	100%	100%	100%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Norwegia	100%	100%	100%	100%	100%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Portugalia	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Rumunia	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Słowacja	100%	100%	100%	brak	100%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Słowenia	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak

Państwo	Poziom refundacji					Warunki i ograniczenia refundacji					Instrumenty dzielenia ryzyka				
	250 jm	500 jm	1000 jm	2000 jm	3000 jm	250 jm	500 jm	1000 jm	2000 jm	3000 jm	250 jm	500 jm	1000 jm	2000 jm	3000 jm
Szwajcaria	100%	100%	100%	100%	100%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Szwecja	100%	100%	100%	100%	100%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Węgry	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Wielka Brytania	100%	100%	100%	100%	100%	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Włochy	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak

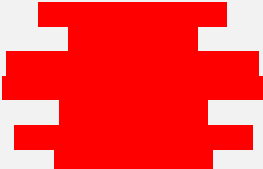
Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Rixubis jest refundowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – Czechach, Danii, Francji, Grecji, Holandii, Niemczech, Norwegii, Słowacji, Szwajcarii, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosił 100%, z wyjątkiem Czech (45% lub 53%). We wszystkich krajach oprócz Czech (brak refundacji dawki 2000 j.m.) refundacją objęte były wszystkie dawki wnioskowanego leku.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 14 kwietnia 2017 r. uzyskano 3 opinie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	„TAK. Argumenty: postępowanie profilaktyczne w chorobie, która w postaci bez profilaktyki może doprowadzić do trwałego kalectwa. Istnieje szansa na obniżenie kosztów postępowania profilaktycznego w hemofilii B, gdyż w Polsce jest już jeden preparat rekombinowanego czynnika krzepnięcia”	„Przedstawiana opinia nie dotyczy takiej opcji”
Prof. dr n. med. Michał Matysiak – KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	„Wnioskowana technologia powinna być stosowana w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A/ B D 66, D 67” Nonacog gamma jest rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia IX i spełnia wymagania ww programu.”	„Nie dotyczy”
	„Koncentrat czynnika IX Rixubis jest rekombinowanym czynnikiem IX, który przeszedł badania kliniczne zarówno w grupie dorosłych jak i dzieci uprzednio leczonych czynnikiem IX wskazuje na jego skuteczność i bezpieczeństwo w profilaktyce i leczeniu krwawień”	„Nie znam takich przyczyn”

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac wystąpiono do 2 organizacji reprezentujących pacjentów (Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię oraz Stowarzyszenie Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne) z prośbą o opinię. Do dnia 14 kwietnia 2017 r. uzyskano 1 opinie, którą przedstawiono poniżej.

Stanowisko własne: „Należę do pokolenia pacjentów z hemofilią, którzy osobiście doświadczyli największej katastrofy w historii leczenia tej choroby. Widziałem cierpienie wielu kolegów, którzy przedwcześnie zmarli w skutek powikłań zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu C i/lub B oraz HIV.

Nie sposób wycenić cierpienia rodzin, które w ten sposób straciły swoich bliskich.

Dlatego uważam, że jeśli istnieje możliwość zmniejszenia ryzyka ponownego doświadczenia tamtych wydarzeń, pacjenci z hemofilią i ich rodziny zasługują na to, aby z niego skorzystać, nawet jeśli dziś ryzyko to jest niewielkie.

Zwiększenie konkurencji wpłynie korzystnie na spadek cen najbezpieczniejszych leków dla chorych na hemofilię.”

Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych: „Rixubis jest koncentratem czynnika IX wolnym od patogenów, które może zawierać krew i jej składniki. Dzięki temu preparat ten jest w największym stopniu bezpieczny pod względem możliwości przeniesienia czynników zakaźnych.

W zbiorowej pamięci społeczności chorych na hemofilię wciąż żyją wspomnienia masowych zakażeń pacjentów wirusami ludzkiego niedoboru odporności (HIV) oraz zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV) w skutek leczenia koncentratami osoczopochodnymi czynników krzepnięcia przed 1992 rokiem. W niektórych krajach blisko 100% populacji chorych na hemofilię uległo zakażeniu. Dzięki wprowadzonym później środkom bezpieczeństwa, zakażenia udało się wyeliminować, jednak stosowane dziś metody inaktywacji i usuwania wirusów w procesie produkcyjnym mają ograniczoną skuteczność wobec małych wirusów bezotoczkowych

takich jak PARV4 i B19 czy prionów wywołujących ludzki wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba. PARV4 został opisany dopiero w 2005 roku; na szczęście zakażenie tym wirusem nie wywołuje istotnych klinicznie objawów. Nie można też wykluczyć pojawienia się nowych nieznanych obecnie czynników zakaźnych.”

Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych: brak.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 8 lutego 2017 r., znak PLA.4600.2044.2016.6.KWA (data wpływu do AOTMiT 08.02.2017 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 produktów leczniczych:

- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144,

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.03.2017 r., znak OT.4351.5.2017.PK_JC.2. Dnia 31.03.2017 r., otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych. Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, poza:

- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Populacja wskazana w opisie programu lekowego obejmuje nowozdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi pacjentów, podczas gdy do analizy klinicznej włączono badania obejmujące pacjentów leczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi, a ponadto w części badań uwzględniono pacjentów dorosłych.
- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Dawkowanie rekombinowanego czynnika IX zgodnie z zapisami programu lekowego wynosi 30-60 j.m./kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem, podczas gdy w badaniach włączonych do analizy klinicznej dawkowanie wynosiło 40-80 j.m./kg m.c., 2 razy w tygodniu.

Problem zdrowotny

ICD-10 D 67 – Dziedziczny niedobór czynnika IX, obejmuje hemofilie typu B (chorobę Christmаса), niedobór:

- czynnika IX (włączając defekt funkcjonalny);
- czynnika przeciwhemofilowego B (PTC, ang. Plasma Thromboplastin Component).

Hemofilia typu B (syn. choroba Christmаса) – jest dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi związanym z chromosomem X (podobnie jak hemofilia typu A), spowodowanym niedoborem czynnika krzepnięcia IX (FIX *ang. factor IX*). Czynnik IX jest 415-aminokwasową proteazą serynową, syntetyzowaną w wątrobie. Wraz z czynnikami krzepnięcia II, VII i X stanowi grupę czynników zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna jest witamina K. Następstwem niedoboru czynnika IX jest powstanie skrzepu o słabej strukturze który łatwo ulega rozpadowi, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień. Wyróżnia się 3 postacie hemofilii typu B w zależności od stężenia FIX: ciężką <1% normy, umiarkowaną 1-5% normy, i łagodną >5-50% normy.

Niedobór FIX jest skutkiem mutacji w genach kodujących czynniki krzepnięcia. Gen czynnika IX jest podatny na nowe mutacje, opisano ponad 2100 mutacji we wszystkich regionach genu FIX odpowiedzialnych za wystąpienie choroby. Hemofilia B należy do schorzeń sprzężonych z płcią, pojawia się głównie u mężczyzn, zaś kobieta przekazująca cechę jest jej nosicielką.

Hemofilia występuje z częstością 1 na 10 000 urodzeń. Szacuje się, że 80–85% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię A, a jedynie 15–20% na hemofilię B. Według danych Światowej Federacji Hemofilii (World Federation of Haemophilia) opublikowanych w 2010 r., liczba chorych na hemofilię na świecie wynosi około 400 000. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. U około 30–50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest negatywny.

Alternatywne technologie medyczne

Preparat rekombinowanego czynnika IX - BeneFIX (nonacog alfa).

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania rekombinowanych czynników krzepnięcia w trakcie profilaktyki krwawień: 7 prospektywnych badań jednoramiennych (Lambert 2007, Monahan 2010, PAEDIATRIC, Roth 2001, Shapiro 2005, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016), 1 badanie prospektywne o złożonej strukturze (PIVOTAL), 1 badanie skrzyżowane RCT (Valentino 2014) oraz 21 badań oceniających właściwości farmakokinetyczne: 6 badań skrzyżowanych RCT 15 badań nierandomizowanych. W przypadku badań oceniających parametry farmakokinetyczne do niniejszej AWA włączono 3 badania dotyczące produktu leczniczego Rixubis (SURGICAL, PIVOTAL, PAEDIATRIC).

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej stosowania profilaktyki w leczeniu ciężkiej/ umiarkowanej ciężkiej hemofilii B wykazały zbliżony efekt terapeutyczny porównywanych rekombinowanych czynników krzepnięcia (Rixubis vs. BeneFIX). Średnia (SD) roczna częstość krwawień (ABR) w badaniach dotyczących interwencji wnioskowanej wyniosła: PAEDIATRIC 2,0 (2,38); PIVOTAL 4,26 (5,80). W przypadku komparatora ABR został określony w 5 na 7 badań, najwyższa średnia (SD) wartość ABR została oszacowana na 4,8 (bd.) w badaniu Korth-Bradley 2016, natomiast najniższa wyniósł 2,6 (8,8) w badaniu Valentino 2014.

Parametry farmakokinetyczne: odzysk in vivo FIX mierzony 30 min. po infuzji (IR), stopień wchłaniania preparatu, mierzony jako pole powierzchni pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC_x), stężenie maksymalne po infuzji FIX (C_{max}) oraz okres półtrwania aktywności FIX ($T_{1/2}$) oceniono w 3 badaniach, w których stosowano Rixubis (PIVOTAL, PAEDIATRIC, SURGICAL). W badaniu PIVOTAL w fazie RCT (podwójne zaślepienie) typu cross-over porównanie interwencji wnioskowanej z komparatorem wykazało równoważność właściwości farmakokinetycznych obu preparatów rFIX, wniosek autorów jest poparty wynikiem porównania parametru AUC_{0-72h} obu koncentratów rFIX dla którego 90% przedział ufności zawierał się pomiędzy 103% a 109% co spełniało zdefiniowany wcześniej przedział równoważności parametru AUC_{0-72h} : 80%-125%.

Analiza grup wiekowych w badaniu PAEDIATRIC wykazała wyższy odzysk in vivo (IR) dla podgrupy pacjentów wieku 6-12 lat niż w grupie pacjentów młodszych, wartości średnie IR utrzymywały się na stałym poziomie przez cały okres badania co może wskazywać na brak występowania inhibitora przeciw FIX. Czas półtrwania FIX ($T_{1/2}$) był dłuższy u pacjentów <6 roku życia w porównaniu do kohorty w wieku od 6 do 12 lat. Odzysk in vivo po 30 minutach od infuzji (IR) w obu badaniach był stały przez cały okres badania co sugeruje brak inhibitora przeciw FIX.

W badaniach PIVOTAL, PAEDIATRIC nie raportowano przypadków zgonu pacjenta, ciężkich reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowo zatorowych, wystąpienia inhibitora przeciw FIX czy przeciwciał białka CHO lub rFury. Wśród wszystkich pacjentów (N=73) badania PIVOTAL 90 zdarzeń niepożądanych doświadczyło 37 chorych, w tym 4 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast w badaniu PAEDIATRIC u 15 na 23 pacjentów wystąpiły 23 AEs (bez ciężkich AEs), 4 SAE wystąpiły u 3 chorych. Pacjenci, którzy w badaniu PAEDIATRIC doświadczyli ciężkich zdarzeń niepożądanych pochodzili z kohorty pacjentów w wieku 6-12 lat. W obu badaniach oceniających bezpieczeństwo preparatu Rixubis najczęściej raportowanym AEs były nieprawidłowości w testach immunologicznych.

W badaniach dotyczących BeneFIX'u: Monahan 2010, Shapiro 2005 nie odnotowano zgonu któregośkolwiek pacjenta, jednakże raportowano występowanie inhibitorów przeciw FIX u 4 pacjentów (n=1 Monahan 2010, n=3 Shapiro 2005). Innymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w były duszności i dreszcze (Shapiro 2005). Najczęstszymi AEs była wysypka i bóle brzucha (Shapiro 2005).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię Rixubis z komparatorem BeneFIX. Nie odnaleziono również badań dotyczących populacji wnioskowanej pacjentów do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas

terapii z wykorzystaniem preparatów pdFIX określonej przez program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-D-66, D-67)”, większość badań włączało populacje mieszaną pod względem wieku, żadne z badań oceniających Rixubis nie zawierało analizy pacjentów wcześniej nieleczonych. Dawka rFIX w badaniach PAEDIATRIC: 50 IU/kg (zakres 40-80IU/kg) dwa razy w tyg. i PIVOTAL: 50 IU/kg (zakres 60-75IU/kg) dwa razy w tyg. nie była zgodna z tą, która została określona w programie lekowym 30-60 IU/kg 1-2 razy w tygodniu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie interwencji wnioskowanej w miejsce komparatora jest tańsze w rocznym horyzoncie czasowym o [redacted] PLN (wyniki z perspektywy NFZ są tożsame wynikiem z perspektywy poszerzonej).

Analiza progowa:

Maksymalna cena zbytu netto za 1 j.m. produktu leczniczego Rixubis oszacowana w ramach analizy podstawowej wynosi 2,50 PLN (cena z perspektywy NFZ jest tożsama cenie z perspektywy poszerzonej).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją preparatu Rixubis (nonacog gamma) z perspektywy NFZ spowoduje wygenerowanie oszczędności na poziomie [redacted] tys. PLN, [redacted] tys. PLN o [redacted] tys. PLN w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego. Analiza wariantów skrajnych wykazała, że włączenie do refundacji przedmiotowej technologii w ramach wnioskowanego PL przyczyni się do oszczędności płatnika w wysokości [redacted] tys. PLN (2017 r.), [redacted] tys. PLN (2018 r.) i [redacted] tys. PLN (2019 r.) w wariantcie minimalnym oraz odpowiednio [redacted] tys. PLN, [redacted] tys. PLN i [redacted] tys. PLN w wariantcie maksymalnym.

Większość niepewności związanych jest z wariantem populacyjnym szacowania populacji, dlatego jako wariant podstawowy wyników inkrementalnych BIA można rozważyć opcję sprzedażową, zgodnie z którą refundacja Rixubis przyniesie oszczędności na poziomie [redacted] tys. PLN (2017 r.), [redacted] tys. PLN (2018 r.) i [redacted] tys. PLN (2019 r.).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi przedstawiono w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.04.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Rixubis, nonacog gamma. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej.

Wnioskodawca odnalazł dokument francuskiej agencji HAS która opublikowała 16 września 2015 r. dokument rekomendujący wpisanie produktu leczniczego Rixubis na listę lekóww dopuszczonych do obrotu do stosowania w warunkach szpitalnych, we wskazaniu i dawce zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Benetrop 2012	Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Sawe J. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. <i>Haemophilia</i> 18(2):158–165
Coppola 2012	Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di MG, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. <i>Haemophilia</i> 18(1365–2516 (Electronic)):e173–e187
Franchini 2012	Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. <i>Haemophilia</i> 18(3):e164-172.
Kavakli 2016	K. Kavakli et. al. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B, <i>Haemophilia</i> (2016), 22, 381–388
Korth-Bradley 2016	Korth-Bradley JM, Rendo P, Smith L, Altisent C. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Nonacog Alfa in Previously Treated Patients with Moderately Severe to Severe Hemophilia B. <i>Clin Ther</i> 38(4):936–944.
Lambert 2007	Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> 13(1351–8216 (Print)):233–243
Monahan 2010	Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> 16(1365–2516 (Electronic)):460–468
Oladopo 2015	Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA, Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. <i>Haemophilia</i> 21(5):e344–e358.
Urański 2014	Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina F, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, B. Valenta-Singer, Abbuehl BE. Recombinant factor IX (BAX3261) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial, <i>Haemophilia</i> (2014), 1–8
Windyga 2014	J. Windyga et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤2%) haemophilia B, <i>Haemophilia</i> (2014), 20, 15–24
Roth 2001	Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. <i>Blood</i> 98(0006–4971 (Print)):3600–3606
Shapiro 2005	Shapiro AD, Di PJ, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, Abshire TC, Hoots WK, Lusher JM, Negrier C, Rothschild C, Roth DA. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. <i>Blood</i> 105(0006–4971 (Print)):518–525
Solano 2014	Solano Trujillo MH, Stasyshyn O, Rusen L, Serban M, Lamas JL, Perina FG, Urasinski T, Oh M, Knowlton WB, Valenta-Singer B, Pavlova BG, Abbuehl B. Safe switching from a pdFIX (Immunine(R)) to a rFIX (Bax326). <i>Haemophilia</i> 20(1365–2516 (Electronic)):674–681
Windyga 2014a	J. Windyga et al. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326)a in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study, <i>Haemophilia</i> (2014), 20, 651–658
Tatara 2014	Tatara T. (2014) Skuteczność kliniczna, farmakokinetyka oraz profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX u pacjentów z hemofilią B- przegląd systematyczny. <i>Nowa medycyna</i> 1:20–27.
Valentino 2014	Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. <i>Haemophilia</i> 20(1365–2516 (Electronic)):398–406.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AHCDO 2016	Guidelines for the management of haemophilia in Australia https://www.blood.gov.au/system/files/HaemophiliaGuidelines-interactive-updated-260317v2.pdf [data dostępu: 12.04.2017]
AICE 2014	Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212040/pdf/blt-12-575.pdf

	[data dostępu: 12.04.2017]
MASAC 2016	MASAC RECOMMENDATIONS CONCERNING PRODUCTS LICENSED FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND OTHER BLEEDING DISORDERS (Revised October 2016) https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/246Text.pdf [data dostępu: 12.04.2017] Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane)
PTHIT 2016	http://ac.els-cdn.com/S0001581416300093/1-s2.0-S0001581416300093-main.pdf?_tid=c82875e6-1f69-11e7-8a08-00000aab0f6b&acdnat=1491992664_99310a946f850c97a87764b1d903f26f [data dostępu: 12.04.2017] Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain
RFVE 2008	http://www.amehac.org/wp-content/uploads/2012/07/Battle_Blood-Coag-Fibrinol-2008_Spanish-guidelines.pdf [data dostępu: 12.04.2017]
UKHDCO 2013	Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition) http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12091/pdf [data dostępu: 12.04.2017]
UKHDCO 2011	Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2010.08545.x/epdf [data dostępu: 12.04.2017]
UKHDCO 2008	Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding Disorders http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2008.01695.x/pdf [data dostępu: 12.04.2017]
WFH 2012	GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x/epdf [data dostępu: 12.04.2017]
WIM 2014	Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych, Wydanie II http://www.wim.mil.pl/images/stories/Wydawnictwa/Wytyczne_internet_aktywny_spis_treci.pdf [data dostępu: 12.04.2017]
Pozostałe publikacje	
AWA 2014	(2014) Analiza weryfikacyjna. BeneFIX (nonacog alfa) we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. AOTMiT
ChPL Benefix	Charakterystyka produktu leczniczego BeneFIX
ChPL Rixubis	Charakterystyka produktu leczniczego Rixubis
GUS 2014	Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Zdrowie / Zdrowie / Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-6,6.html
GUS 2014a	(2014) Prognoza ludności na lata 2014-2050. Główny Urząd Statystyczny http://stat.gov.pl/obszarytematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html .
Klukowska 2012	Anna Klukowska, Hemofilia u dzieci, Tom 16 Nr 3, Czerwiec 2012 PEDIATRIA PO DYPLOMIE
Klukowska 2016	Anna Klukowska, Zmiany rodzaju koncentratu czynnika krzepnięcia u chorego na hemofilię – korzyść czy ryzyko?, <i>acta haematologica polonica</i> 47 (2016) 115 – 120
PEDIATRIC	Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, Valenta-Singer B, Abbuehl BE. (2015) Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. <i>Haemophilia</i> 21(2):196–203
WFH	Raporty Światowej Federacji Hemofilii World Federation of Hemophilia http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=492
Windyga 2004	Windyga J, Lopaciuk S, Stefańska E, Klukowska A. (2004) [Hemophilia and other inherited blood coagulation disorders in Poland]. <i>Pol. Arch. Med. Wewn.</i> 112(4):1197–1202.
Windyga 2006	Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, Juszynski A, Wozniak D, Strzelecki O, Szczepanik AB. (2006) Haemophilia in Poland. <i>Haemophilia</i> 12(1):52–57.
Windyga 2010	Jerzy Windyga, Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu, <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2010, 41, Nr 2, str. 183–199
Zdziarska 2011	Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Podolak-Dawidziak M, Windyga J, Ovesna P, Brabec P, Zawilska K. (2011) Registry of inherited bleeding disorders in Poland - current status and potential role of the HemoRec database: REGISTRY OF INHERITED BLEEDING DISORDERS IN POLAND. <i>Haemophilia</i> 17(1):e189–e195.
ZZP-104/16	Ogłoszenie o przetargu numer ZZP-104/16 z dnia 27-04-2016. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia Dostęp: http://www.zzpprzyrmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=1363 (15.11.2016).

ZZP-92/14 Ogłoszenie o przetargu numer ZZP-92/14 z dnia 09-04-2014. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia <http://www.zzpprzyz.pl/wyniki-zakoczonych-postepowan.php?filtr=a&id=927>

14. Załączniki

- Zał. 1. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.00, ██████████ ██████████ Kraków, listopad 2016;
- Zał. 2. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Analiza Kliniczna Wersja 1.00, ██████████ ██████████ ██████████, Kraków, listopad 2016;
- Zał. 3. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Analiza wpływu na budżet Wersja 1.0, ██████████ ██████████ ██████████ Kraków, listopad 2016;
- Zał. 4. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Analiza Ekonomiczna Wersja 1.0, ██████████ ██████████ ██████████ Kraków, listopad 2016;
- Zał. 5. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. Aneks Wersja 1.00, ██████████ ██████████ ██████████ Kraków, listopad 2016;
- Zał. 6. Pismo i uzupełnienia: Dotyczy: Pisma o znaku OT.4351.5.2017.PK_JC.2, Warszawa 31 marca 2017, Załączniki: Analiza ekonomiczna. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. (dokument + płyta CD); Analiza wpływu na budżet. Rixubis (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. (dokument + płyta CD);
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.