



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Alprolix (eftrenonakog alfa)  
w ramach programu lekowego:  
„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B  
(ICD-10 D66, D67)”**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.26.2017

Data ukończenia: 27 października 2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 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

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHCDO</b>	ang. <i>Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation</i>
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB, BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness analysis</i> )
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i> )
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDAVP</b>	desmopresyna (1-deamino-8-D-arginino-wazopresyna)
<b>ED</b>	liczba dni ekspozycji (ang. <i>exposure day</i> )
<b>EHL-FIX</b>	koncentraty czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (ang. <i>extended half-life factor IX</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EUHANET</b>	ang. <i>World Federation of Hemophilia</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FIX</b>	czynnik IX (ang. <i>Factor IX</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	fran. <i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i> )
<b>IU, j.m.</b>	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i> )
<b>j.B.</b>	jednostka Bethesda
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. <i>life years</i> )
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie/badaniu
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy/wystąpiło zdarzenie niepożądane

<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PCC</b>	koncentrat zespołu protrombiny (ang. <i>prothrombin complex concentrate</i> )
<b>pdFIX</b>	koncentrat osoczopochodny czynnika krzepnięcia IX (ang. <i>plasma derived factor IX</i> )
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTHiT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>rFIX</b>	koncentrat rekombinowany czynnika krzepnięcia IX (ang. <i>recombinant factor IX</i> )
<b>rFIXFc</b>	rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (ang. <i>recombinant human coagulation factor IX, Fc fusion protein</i> )
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UKHCDO</b>	ang. <i>European Haemophilia Network</i>
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WFH</b>	Światowa Federacja Hemofilii (ang. <i>World Federation of Haemophilia</i> )
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). 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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
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 .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	52
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	52

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	52
4.3.	Komentarz Agencji .....	53
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>54</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	64
5.4.	Komentarz Agencji .....	64
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>65</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	70
6.4.	Komentarz Agencji .....	70
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>72</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>73</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>74</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>76</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>77</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>85</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>88</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>89</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>94</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 7.07.2017 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4604.553.2017.MA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273897,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273903,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273910,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273927,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273934,

w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

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:

- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273897: ██████████,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273903: ██████████,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273910: ██████████,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273927: ██████████,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273934: ██████████.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK      X    NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

---

Podmiot odpowiedzialny

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Sztokholm,

Szwecja

---

Wnioskodawca

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Sztokholm,

Szwecja

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 7.07.2017 r., znak PLA.4604.553.2017.MA (data wpływu do AOTMiT 7.07.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273897,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273903,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273910,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273927,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273934,

w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (eftrenonakog alfa – Alprolix – rFIXFc).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca oraz Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 7.08.2017 r., znak OT.4351.26.2017.EL.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji przez wnioskodawcę w dniu 11.09.2017 r. pismem z dnia 8.09.2017 r. W uzupełnieniach wnioskodawcy zawarto informację, że zaakceptowana przez nich ostateczna wersja programu lekowego, przekazana Agencji wraz ze zleceniem, nie odpowiada intencjom wnioskodawcy. W związku z tym, dnia 19.09.2017 r. Agencja skierowała do MZ pismo z prośbą o wskazanie wersji programu lekowego, która powinna być wzięta pod uwagę przy opracowywaniu AWA. Dnia 22.09.2017 r., pismami z dnia 22.09.2017 r. wnioskodawca przekazał Agencji informację o skierowaniu do MZ prośby o zawiesze postępowania dotyczącego ocenianej interwencji (pisma znak: PLR.4600.2036.2016.10.KG, PLR.4600.2036.2016.11.KG, PLR.4600.2036.2016.12.KG, PLR.4600.2036.2016.13.KG, PLR.4600.2036.2016.14.KG). Dnia 22.09.2017 r. zgodnie z postanowieniem MZ, zawieszono postępowanie w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Alprolix. Dnia 11.10.2017 r. pismem znak PLA.4604.553.2017.2.MA z dnia 04.10.2017 r. wpłynęła do Agencji odpowiedź MZ wraz z załączoną wersją programu lekowego, która powinna być ostatecznie uwzględniona przy opracowywaniu Analizy Weryfikacyjnej Agencji. Dnia 25.10.2017 r. postępowanie w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Alprolix zostało wznowione (pisma znak: PLR.4600.2036.2017.20.KG, PLR.4600.2036.2017.17.KG, PLR.4600.2036.2017.18.KG, PLR.4600.2036.2017.19.KG, PLR.4600.2036.2017.20.KG).

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- XXXXXXXXXXXX: Analiza problemu decyzyjnego; *Alprolix (eftrenonakog alfa – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B*; Kraków, listopad 2016 r.;

- [REDACTED]: Analiza efektywności klinicznej; *Alprolix (eftrenonakog alfa – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B*; Kraków, listopad 2016 r.;
- [REDACTED]: Analiza ekonomiczna; *Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Alprolix (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię B w ramach programu lekowego w warunkach polskich*; Kraków, listopad 2016 r.;
- [REDACTED]: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; *Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Alprolix (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię B w ramach programu lekowego*; Kraków, listopad 2016 r.

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

### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273897,</li> <li>▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273903,</li> <li>▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273910,</li> <li>▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273927,</li> <li>▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273934.</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	B02BD04
<b>Substancja czynna</b>	eftrenonakog alfa
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.
<b>Dawkowanie zgodnie z wnioskowanym programem lekowym</b>	<p>Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 IU/kg m.c. co tydzień lub</li> <li>▪ 100 IU/kg m.c. co 10 dni.</li> </ul> <p>Dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami i wiekość dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi pacjenta.</p> <p>U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, dawkowanie rFIXFc wynosi od 30 do 60 IU/kg m.c.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Produkt Alprolix (eftrenonakog alfa) jest długo działającym, całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym, składającym się z ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Produkt jest wytwarzany w technologii rekombinacji DNA.</p> <p>Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu.</p>

Źródło: ChPL Alprolix, wniosek refundacyjny

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	12 maja 2016 r., <i>European Medicines Agency</i> (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX). Produkt Alprolix można stosować we wszystkich grupach wiekowych.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania:</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu</p>

Źródło: ChPL Alprolix, strona EMA <http://www.ema.europa.eu/ema/> (data dostępu: 19.08.2017 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Alprolix (eftrenonakog alfa) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w ocenianym wskazaniu.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273897: [REDACTED]</li> <li>▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273903: [REDACTED]</li> <li>▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273910: [REDACTED]</li> <li>▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273927: [REDACTED]</li> <li>▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273934: [REDACTED]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka

Źródło: wniosek refundacyjny

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>1.2. <u>Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi).</u></p> <p><u>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji oraz koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXFc).</u></p> <p>1.3. <u>Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczo pochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji;</li> <li>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji oraz rekombinowany czynnik krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXFc).</li> </ol>

<b>Czas leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
<b>Kryteria wyłączenia z programu lekowego</b>	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

Obecnie, ze środków publicznych, finansowany jest program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (Załącznik B.15. Obwieszczenia MZ), w ramach którego możliwe jest leczenie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (kryteria kwalifikacji do obu programów są takie same).

W opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna (program lekowy) jest zasadna, a wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną.

Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu Alprolix (eftrenonakog alfa), jednakże wskazano, iż „kwalifikacja wnioskowanej technologii do osobnej lub wspólnej grupy limitowej zależy wyłącznie od poziomu akceptacji dostępnych dowodów naukowych potwierdzających dłuższy okres półtrwania wnioskowanej technologii”. W związku z tym, w ramach AE i BIA wnioskodawcy równolegle rozpatrywano wpisanie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej (1091.1 *Factor IX coagulationis humanus recombinante*) i nowej, osobnej grupy limitowej.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

#### ICD-10 D67 – Dziedziczny niedobór czynnika IX

Kod ICD-10 D67 obejmuje hemofilię typu B (choroba Christmasa), niedobór:

- czynnika IX (włączając defekt funkcjonalny);
- czynnika przeciwhemofilowego B (ang. *plasma thromboplastin component*, PTC).

Źródło: ICD-10 (<http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/D50-D89/D65-D69/D67-> dostęp dnia: 28.08.2017 r.)

Hemofilia B (choroba Christmasa) to choroba należąca do grupy wrodzonych skaz krwotocznych, polegająca na zaburzeniach krzepnięcia krwi spowodowanych zmniejszeniem aktywności czynnika IX (ang. factor IX, FIX).

Źródło: Szczeklik 2016, Windyga 2011

### Klasyfikacja

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.

Rozróżnia się dwie postaci hemofilii: hemofilię A powodowaną brakiem lub niedoborem czynnika krzepnięcia krwi VIII oraz hemofilię B, której przyczyną jest brak lub niedobór czynnika krzepnięcia krwi IX. Niedobór lub brak czynnika krzepnięcia krwi wynika z mutacji genu odpowiedzialnego za kodowanie tego czynnika.

Każda postać hemofilii (A i B) jest dziedziczona w sposób recesywny, sprzężony z płcią. Hemofilia na ogół dotyka mężczyzn, których matki były nosicielkami hemofilii, jednakże część przypadków jest wynikiem mutacji spontanicznych, bez wcześniejszej historii rodzinnej. Hemofilia ujawnia się najczęściej na przełomie 1 i 2 r.ż.

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających. Obraz kliniczny obu postaci choroby jest taki sam i można je różnicować jedynie poprzez wykonanie badań laboratoryjnych.

W zależności od poziomu niedoboru czynnika krzepnięcia rozróżnia się hemofilię:

- ciężką (< 1 j.m./dl lub < 1% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – charakteryzują ją samoistne krwawienia do stawów (głównie do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych) i do mięśni oraz nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, zabiegach chirurgicznych, zabiegach stomatologicznych. Dodatkowo, u około 5% chorych występują krwawienia śródczaszkowe. Do krwawień może dochodzić bez wyraźnej przyczyny;
- umiarkowaną (1-5 j.m./dl lub 1-5% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – krwawienia do mięśni i stawów po niewielkich urazach, nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, zabiegach chirurgicznych, ekstrakcjach zębów, zabiegach stomatologicznych;
- łagodną (> 5 j.m./dl lub 5-40% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.

Źródło: PTHTiT 2016, Szczeklik 2016, WFH 2012, Klukowka 2012, Windyga 2010

### Epidemiologia

Hemofilia występuje z częstotliwością 1 na 10 000 urodzeń. Szacuje się, iż na hemofilię B choruje około 15-20% wszystkich chorych na hemofilię, natomiast pozostałe 80-85% pacjentów choruje na hemofilię A. Według danych Światowej Federacji Hemofilii (ang. *World Federation of Haemophilia*, WFH) opublikowanych w 2010 roku, 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.

Od 1991 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie prowadzony jest komputerowy rejestr chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne. Do 17 września 2013 roku w rejestrze znalazło się 4 623 osób, w tym 378 chorych na hemofilię B.

**Tabela 5. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią w Polsce (dorośli i dzieci) – dane z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie aktualne na 13.09.2013 r.**

Rodzaj skazy	Liczba chorych
<b>Hemofilia B</b>	378
ciężka	184
powikłana inhibitorem	4
umiarkowana	85
łagodna	105

Źródło: Narodowy Program 2012-2018

Według danych Narodowego Centrum Krwi, w 2013 roku wśród dzieci z hemofilią B, kwartalnie leczono 74 pacjentów (10,4% wszystkich pacjentów), spośród nich 38 miało ciężką postać hemofilii B i 2 ciężką postać powikłaną obecnością inhibitora.

Źródło: PTHTiT 2016, Narodowy Program 2012-2018, NCK 2013

### Leczenie

Leczenie hemofilii jest leczeniem objawowym, polegającym na uzupełnianiu niedoborów czynnika krzepnięcia krwi (leczenie substytucyjne). Koncentraty podaje się w celu zahamowania aktywnego krwawienia (leczenie „na żądanie”) lub w celu prewencji występowania krwawień (profilaktyka krwawień). Podstawę leczenia stanowi leczenie domowe – pacjent lub rodzice/opiekunowie chorego dziecka zostają odpowiednio przeszkoleni, a następnie zgodnie z ustalonymi zasadami sami podają dożylnie koncentraty czynników krzepnięcia.

Koncentraty są dostarczane bezpośrednio do domu pacjenta albo są przez niego odbierane z ośrodka lub RCKiK (Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa).

Zarówno w leczeniu i profilaktyce stosuje się preparaty zawierające niedoborowy czynnik krzepnięcia:

- koncentrat osoczo pochodny czynnika krzepnięcia IX (ang. *plasma derived factor IX*, pdFIX);
- koncentrat rekombinowany czynnika krzepnięcia IX (ang. *recombinant factor IX*, rFIX);
- koncentraty czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (ang. *extended half-life factor IX*, EHL-FIX).

Ponadto, w leczeniu hemofilii stosuje się również desmopresynę (1-deamino-8-D-arginino-wazopresynę, DDAVP) oraz leki hamujące fibrynolizę (antyfibrynolityki). Obecnie w leczeniu hemofilii B nie zaleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny (ang. *prothrombin complex concentrate*, PCC), ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Źródło: PTHiT 2016, Windyga 2010

#### Powikłania

- Powstanie inhibitora – inhibitor neutralizuje podawany czynnik krzepnięcia i uniemożliwia skuteczne leczenie krwawień: przeciwciała przeciwko czynnikowi IX (inhibitor czynnika IX) pojawiają się u < 5% chorych z ciężką postacią hemofilii B.
- Artropatia hemofilowa, przewlekłe zapalenie błony maziowej – zaawansowana artropatia może być przyczyną kalectwa, stwierdza się ją u większości chorych dorosłych z ciężką postacią hemofilii.
- Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem preparatów krwi – ryzyko zakażenia m.in. HCV, HBV, HIV (dzięki stosowaniu procedur inaktywacji wirusów, od końca lat 80. XX w., ryzyko przeniesienia ich drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome).

Źródło: Szczeklik 2016, WFH 2012

#### Rokowanie

Naturalny przebieg hemofilii, szczególnie jej ciężkiej postaci, prowadzi do poważnego uszkodzenia stawów w następstwie krwawień dostawowych oraz przedwczesnej śmierci w wyniku trudnych do opanowania krwawień. Podawanie chorym preparatów krwi uzupełniających niedobory deficytowego czynnika krzepnięcia poprawia sytuację chorych na hemofilię.

Rokowanie co do życia i zdrowia oraz jakości życia jest korzystne, pod warunkiem zastosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Przeciętny czas życia chorych na ciężką hemofilię B jest obecnie niewiele krótszy niż przeciętny czas życia mężczyzn w populacji ogólnej. Dzięki powszechnie stosowanym programom pierwotnej profilaktyki krwawień pacjenci z ciężką hemofilią są praktycznie wolni od atropatii, a jakość ich życia prawie dorównuje jakości życia osób niechorujących na wrodzone skazy krwotoczne.

Źródło: Klukowska 2016, Szczeklik 2016, Windyga 2011

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji wnioskowanej według opinii eksperta klinicznego**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
Wskazanie	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B	Dzieci do 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczone czynnikami osoczo pochodnymi – profilaktyka pierwotna, w tym dzieci, u których konieczne jest założenie dostępu żylnego
Obecna liczba chorych w Polsce	55 dzieci (w tym 37 otrzymuje profilaktykę czynnikiem osoczo pochodnym, a 17 dostępnym czynnikiem rekombinowanym)	Możliwe: 17 leczonych dotychczas dostępnym czynnikiem rekombinowanym.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	3-4 rocznie	3-4 rocznie
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Okolo 34% (czyli pacjenci otrzymujący pierwotną profilaktykę dostępnym czynnikiem rekombinowanym).	Wszyscy pacjenci otrzymujący pierwotną profilaktykę dostępnym czynnikiem rekombinowanym plus nowi pacjenci.

Wskazana przez pana prof. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, roczna liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, jest zbliżona do oszacowań wnioskodawcy.

Według danych przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), dnia 17.08.2017 r., liczba pacjentów w wieku 0-18 lat, z rozpoznaniem ICD-10: D67 (Dziedziczny niedobór czynnika IX) w Polsce to:

- 137 pacjentów w 2012 r. (dane gromadzone od lipca 2012 r.),
- 129 pacjentów w 2013 r.,
- 127 pacjentów w 2014 r.,
- 122 pacjentów w 2015 r.,
- 128 pacjentów w 2016 r.,
- 97 pacjentów w 2017 r. (dane obejmują I kwartał 2017 r.).

Według danych NFZ, w latach 2012 – 2017 liczba pacjentów, którym zrefundowano nonakog alfa, będący komparatorem dla wnioskowanej technologii oraz refundowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (Załącznik B.15. Obwieszczenia MZ) wyniosła odpowiednio: 9 pacjentów w 2012 r. (dane od lipca), 14 pacjentów w 2013 r., 21 pacjentów w 2014 r., 25 pacjentów w 2015 r., 32 pacjentów w 2016 r. i 23 pacjentów w I kwartale 2017 r.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Dane NFZ – liczba pacjentów, którym zrefundowano nonakog alfa**

Lek	Liczba pacjentów					
	2012 r. (od lipca)	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r. (I kwartał)
BeneFIX (nonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	3	4	7	8	10	6
BeneFIX (nonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	6	9	10	11	13	11
BeneFIX (nonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU	-	1	4	6	8	5
BeneFIX (nonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU	-	-	-	-	1	1
<b>Suma</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>25</b>	<b>32</b>	<b>23</b>



Należy jednak zauważyć, iż przedstawione dane nie uwzględniają faktu, iż jeden pacjent może w danym roku stosować różne opakowania nonakogu alfa. W związku z czym, przedstawione liczebności pacjentów mogą być zawyżone i nie jest możliwe oszacowanie rzeczywistej liczby pacjentów, którzy w poszczególnych latach stosowali nonakog alfa.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących sposobu postępowania w profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią B:

- PTHiT (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów);
- WFH (*World Federation of Hemophilia*);
- EUHANET (*European Haemophilia Network*);
- UKHCDO (*United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organisation*);
- AHCDO (*Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation*);
- NHC (*Nordic Hemophilia Council*);
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*);
- NGC (*National Guideline Clearinghouse*);
- NZGG (*New Zealand Guidelines Group*);
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*);
- GIN (*Guidelines International Network*);
- Trip DataBase.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-22 sierpnia 2017 roku. Odnaleziono 9 wytycznych: polskie (PTHTiT) z 2016 roku, brytyjskie (UKHCDO) z 2016, 2013 i 2011 roku, amerykańskie (MASAC) z 2016 roku, australijskie (AHCDO) z 2016 roku, nordyckie (NGCH) z 2015 roku, europejskie (EUHANET) z 2014 roku oraz światowe (WFH) z 2012 roku.

W czterech wytycznych (*PTHTiT 2016, UKHCDO 2016, MASAC 2016, NGCH 2015*) wśród czynników krzepnięcia IX możliwych do stosowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B wymieniane są rekombinowane czynniki krzepnięcia o przedłużonym czasie półtrwania, z czego dwie wytyczne (*PTHTiT 2016, UKHCDO 2016*) wskazują wnioskowany **eftrenonakog alfa (rFIXFc)**.

W polskich wytycznych podkreślono obiecujące wyniki badań dotyczących rFIXFc i możliwość zmniejszenia liczby dożylnych wstrzyknięć w długoterminowej profilaktyce krwawień o 50-80% przy zachowaniu co najmniej tej samej skuteczności, co obecnie stosowane rFIX. Brytyjskie wytyczne wymieniają rFIXFc jako jeden z dostępnych rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (EHL-FIX). Wskazano na 3-5 krotnie dłuższy czas półtrwania produktów leczniczych EHL-FIX w porównaniu do standardowych koncentratów rFIX, co może pozwolić na zmniejszenie częstotliwości podawania czynnika. Jednakże podkreślono także, iż u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem oraz u dzieci poniżej 12 r.ż. czas półtrwania EHL-FIX może być krótszy niż u młodzieży i dorosłych. Wytyczne amerykańskie rekomendują koncentraty rekombinowanego czynnika IX o przedłużonym okresie półtrwania wraz z koncentratami rekombinowanego czynnika IX jako leczenie z wyboru do stosowania u pacjentów z hemofilią B. Według wytycznych nordyckich, produkty lecznicze o przedłużonym czasie półtrwania mogą wpłynąć na zmianę schematów podawania czynników krzepnięcia, jednakże podkreślono, iż przed wprowadzeniem takich produktów do praktyki klinicznej potrzebne są szczegółowe wyniki badań.

W wytycznych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B rekomendowane jest stosowanie czynników krzepnięcia IX (*EUHANET 2013, WFH 2012*) lub rekombinowanych czynników krzepnięcia IX (*AHCDO 2016, MASAC 2016, NGCH 2015, UKHCDO 2013 i UKHCDO 2011*).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią B**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polska</b> <i>PTHIT 2016</i></p>	<p><b><u>Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX</u></b></p> <p>Podstawę profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii stanowi stosowanie koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi (leczenie substytucyjne). Wytyczne wskazują, iż u pacjentów z hemofilią B stosowane są czynniki krzepnięcia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ osoczo pochodne (wytwarzane z ludzkiego osocza) czynniki krzepnięcia IX (ang. <i>plasma derived</i>, pdFIX),</li> <li>▪ rekombinowane czynniki krzepnięcia IX (rFIX),</li> <li>▪ rekombinowane czynniki krzepnięcia IX o przedłużonym czasie półtrwania – w wytycznych wymieniony jest <b><u>eftrenonakog alfa</u></b> – rekombinowany czynnik IX połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G, zarejestrowany w USA, Kanadzie, Australii i Japonii. W wytycznych wskazuje się na obiecujące wyniki uzyskane u pacjentów z hemofilią B stosujących <b><u>rFIXFc</u></b>, możliwość zmniejszenia liczby dożylnych wstrzyknięć w długoterminowej profilaktyce krwawień o 50-80% przy zachowaniu co najmniej tej samej skuteczności, co obecnie stosowane rFIX wstrzykiwane 2 razy w tygodniu.</li> </ul> <p>Według wytycznych, koncentraty osoczo pochodne i rekombinowane czynniki krzepnięcia charakteryzują się podobną skutecznością w profilaktyce i hamowaniu krwawień w hemofilii. Jednakże ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nieopisanych), sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Do najważniejszych parametrów farmakokinetycznych czynników krzepnięcia należy zaliczyć: końcowy okres półtrwania, maksymalną aktywność czynnika krzepnięcia, odzysk in vivo oraz klirens.</p> <p>W leczeniu hemofilii B nie poleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny (ang. <i>prothrombin complex concentrate</i>, PCC) oraz świeżo mrożonego osocza (niepoddane procedurom inaktywacji wirusów), chyba, że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne.</p> <p>Za najbardziej właściwą formę profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia (w tym czas półtrwania niedoborowego czynnika krzepnięcia), wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta. Sposób podawania długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów.</p>
<p><b>Wielka Brytania</b> <i>UKHCDO 2016</i></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące stosowania koncentratów czynnika o przedłużonym czasie półtrwania</u></b></p> <p>W wytycznych wymienione są rekombinowane czynniki krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (ang. <i>enanced half-life factor IX</i>, EHL-FIX):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N9-GP – rekombinowany czynnik krzepnięcia z glikolem polietylenowym (PEG);</li> <li>▪ <b><u>rFIX-Fc (Alprolix)</u></b> – rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym;</li> <li>▪ rFIX-FP – rekombinowany czynnik krzepnięcia z rekombinowaną ludzką albuminą.</li> </ul> <p>Rekombinowane czynniki krzepnięcia IX wykazują 3-5 krotnie dłuższy czas półtrwania w porównaniu do standardowych koncentratów rFIX, jednakże w wytycznych podkreślona jest duża zmienność osobnicza w odniesieniu do tych produktów. W większości badań odnoszących się do koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie półtrwania, pacjenci z hemofilią powikłaną inhibitorem byli wykluczani z badania. W związku z tym, zgodnie z wytycznymi, istnieje możliwość, iż u niektórych z tych pacjentów czas półtrwania EHL-FIX będzie krótszy niż ten, wynikający z badania.</p> <p>W przypadku dzieci poniżej 12 r.ż. czas półtrwania EHL-FIX może być krótszy niż u młodzieży i dorosłych.</p> <p>Wytyczne wskazują, iż największą zaletą EHL-FIX jest możliwość zmniejszenia częstotliwości podawania czynnika. Zalecane jest podawanie EHL-FIX raz na tydzień, jednakże w przypadku małych dzieci może być wymagana większa częstotliwość podań.</p>
<p><b>Stany Zjednoczone Ameryki</b> <i>MASAC 2016</i></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące stosowania produktów zarejestrowanych do leczenia hemofilii oraz innych wrodzonych zaburzeń krzepnięcia krwi (u dzieci i dorosłych)</u></b></p> <p>Wytyczne wymieniają następujące preparaty możliwe do zastosowania w leczeniu hemofilii typu B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ koncentrat rekombinowanego czynnika IX (rFIX) – rekomendowany jako leczenie z wyboru;</li> <li>▪ <u>koncentrat rekombinowanego czynnika IX o przedłużonym okresie półtrwania – rekomendowany jako leczenie z wyboru;</u></li> <li>▪ koncentrat osoczo pochodnego czynnika IX.</li> </ul> <p><b>Leczenie hemofilii typu B powikłanej inhibitorem czynnika IX</b></p> <p>Rozwój inhibitora jest najczęstszym i najcięższym powikłaniem leczenia hemofilii. Preparatami dopuszczonymi do obrotu w leczeniu epizodów krwawienia u osób z inhibitorami są FEIBA (aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny, zawiera aktywowane czynniki IIa, VIIa i Xa) oraz NovoSeven RT (zawiera rekombinowany czynnik</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	rVIIa). 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.
<p><b>Australia</b> AHCD0 2016</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w hemofilii</b></p> <p>Profilaktyka jest standardem leczenia ciężkiej hemofilii u dzieci. Wytyczne wyróżniają 2 klasy koncentratów czynnik IX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czyste koncentraty FIX: osoczopochodne lub rekombinowane,</li> <li>▪ koncentraty czynnik IX zawierające czynniki II, VII, IX i X (np. koncentraty zespołu protrombiny, PCC).</li> </ul> <p>Leczeniem z wyboru pacjentów z hemofilią B są rekombinowane czynniki krzepnięcia IX.</p> <p>Czyste koncentraty FIX są bardziej preferowane od koncentratów typu PCC w leczeniu pacjentów z hemofilią typu B. Koncentraty zespołu protrombiny powinny być stosowane jedynie w przypadku pacjentów wymagających natychmiastowego leczenia, gdy preparaty rekombinowane nie są dostępne.</p>
<p><b>Kraje nordyckie</b> NGCH 2015</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące hemofilii</b></p> <p>Zgodnie z wytycznymi profilaktyka krwawień powinna zostać rozpoczęta u dzieci w 1 roku życia, przed wystąpieniem pierwszego krwawienia dostawowego. Profilaktyka powinna być stosowana również u pacjentów z umiarkowaną hemofilią. Wytyczne zalecają stosowanie raczej rekombinowanych czynników krzepnięcia niż osoczopochodnych, jeśli tylko są dostępne.</p> <p>Według wytycznych produkty lecznicze o przedłużonym czasie półtrwania mogą wpłynąć na zmianę schematów podawania czynników krzepnięcia, jednakże podkreślono, iż przed wprowadzeniem takich produktów do praktyki klinicznej potrzebne są szczegółowe wyniki badań.</p>
<p><b>Wielka Brytania</b> UKHCD0 2013</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w hemofilii powikłanej inhibitorem</b></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, wszyscy pacjenci z hemofilią B wymagający terapii zastępczymi czynnikami krzepnięcia, włączając uprzednio leczonych pacjentów, powinni być leczeni rekombinowanymi czynnikami IX.</p> <p>Szczególne uwagi 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>
<p><b>Europa</b> EUHANET 2013</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące hemofilii skierowane do ośrodków leczenia</b></p> <p>Wytyczne wskazują, iż pacjenci z hemofilią muszą być leczeni czynnikami krzepnięcia lub desmopresyną (DDAVP), natomiast nie zalecany jest krioprecypitat oraz osocze.</p>
<p><b>Świat</b> WFH 2012</p>	<p><b>Wytyczne leczenia hemofilii</b></p> <p>Podstawowym celem opieki nad pacjentami z hemofilią jest zapobieganie i leczenie krwawień, najlepiej, jeśli tylko jest to możliwe poprzez podawanie koncentratów deficytowych czynników krzepnięcia.</p> <p>WFH rekomenduje stosowanie koncentratów osoczopochodnych wolnych od wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia zamiast krioprecypitatu lub osocza świeżo mrożonego w leczeniu hemofilii i innych wrodzonych zaburzeń krzepnięcia krwi.</p> <p>Koncentraty czynnik IX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ są leczeniem z wyboru w hemofilii B;</li> <li>▪ czyste koncentraty FIX: osoczopochodne lub rekombinowane;</li> <li>▪ koncentraty czynnik IX zawierające czynniki II, VII, IX i X (np. koncentraty zespołu protrombiny, PCC);</li> <li>▪ przy braku inhibitora każda jednostka osoczopochodnego czynnika IX na kilogram m.c. podana we wlewie dożylnym podnosi poziom czynnika IX w osoczu krwi o około 1 IU/dl;</li> <li>▪ okres półtrwania czynnika IX wynosi około 18-24h;</li> <li>▪ rekombinowane czynniki IX (FIX) charakteryzuje niższy odzysk w porównaniu do produktów osoczopochodnych, każda jednostka czynnik IX podawana na kg m.c. we wlewie podwyższa aktywność czynnika IX w przybliżeniu o 0,8 IU/dl u dorosłych i o 0,7 IU/dl u dzieci poniżej 15 r.ż. Przyczyny gorszego odzysku w przypadku rFIX nie zostały do końca wyjaśnione.</li> </ul> <p>Według WFH, w przypadku niedoborów czynnika IX bardziej właściwe jest stosowanie produktów zawierających wyłącznie czynnik IX niż stosowanie koncentratów zespołu protrombiny, które zawierają również czynniki II, VII i X.</p>
<p><b>Wielka Brytania</b> UKHCD0 2011</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia noworodków z hemofilią</b></p> <p>Wytyczne rekomendują rozpoczęcie leczenia hemofilii A i B tak szybko, jak to możliwe. Po dokonaniu rozpoznania należy wdrożyć krótkoterminowe leczenie profilaktyczne u noworodków ze zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz rozważyć krótkoterminowe leczenie profilaktyczne u dzieci urodzonych przedwcześnie.</p> <p>W przypadku hemofilii B, leczenie z wyboru stanowią rekombinowane czynniki krzepnięcia IX.</p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Technologia najskuteczniejsza spośród obecnie stosowanych	„Profilaktyka czynnikiem rekombinowanym”
Technologia najtańsza spośród obecnie stosowanych	„Profilaktyka czynnikiem osoczo pochodnym”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 87), we wskazaniu zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B (ICD-10 D67), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (załącznik B.15.), są:

- rekombinowane czynniki krzepnięcia IX: BeneFIX (nonakog alfa) i Rixubis (nonakog gamma);
- osoczo pochodne (ludzkie) czynniki krzepnięcia IX: Berinin P, Mononine, Immunine, Octanine F.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>Rekombinowane czynniki krzepnięcia IX – Grupa limitowa: 1091.1. Factor IX coagulationis humanus recombinante</b>							
BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. +1 amp.-strz. +1 zestaw	5909990057184	675,00	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	1 350,00	1 417,50	1 417,50	bezpłatny	0
BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. +1 amp.-strz. +1 zestaw	5909990057207	2 700,00	2 835,00	2 835,00	bezpłatny	0
BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. +1 amp.-strz. +1 zestaw	5909990057221	5 400,00	5 670,00	5 670,00	bezpłatny	0
Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	5909991210090	669,60	703,08	703,08	bezpłatny	0
Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	5909991210106	1339,20	1406,16	1406,16	bezpłatny	0
Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	5909991210120	2678,40	2812,32	2812,32	bezpłatny	0
Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	5909991210137	5356,80	5624,64	5624,64	bezpłatny	0
Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	5909991210144	8035,20	8436,96	8436,96	bezpłatny	0
<b>Osoczo pochodne czynniki krzepnięcia – Grupa limitowa: 1091.2. Factor IX coagulationis humanus</b>							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Berinin P 600, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 600 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.zrozp.po 5 ml + 1 zestawtransferowy	5909990930562	1 514,46	1 590,18	1 285,96	bezpłatny	0
Berinin P 1200, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1200 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.zrozp.po 10 ml + 1 zestaw transferowy	5909990930500	3 028,92	3 180,37	2 571,91	bezpłatny	0
Mononine, proszek i rozpuszczalnik do sporządzaniaroztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.zrozp.po 5 ml + 1 zestaw	5909990623549	1 379,61	1 448,59	1 071,63	bezpłatny	0
Mononine, proszek i rozpuszczalnik do sporządzaniaroztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. z prosz. + 1 fiol.zrozp. po 10 ml + 1 zestaw	5909990623563	2 759,23	2 897,19	2 143,26	bezpłatny	0
Immunine 600 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 600 j.m.	1 zestaw: fiol. proszku+ fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	5909990643110	951,48	999,05	999,05	bezpłatny	0
Immunine 1200 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m.	1 zestaw: fiol. proszku+ fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	5909990645220	1 902,96	1 998,11	1 998,11	bezpłatny	0
Octanine F 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol.	5909990799367	1 020,60	1 071,63	1 071,63	bezpłatny	0
Octanine F 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol.	5909990799374	2 041,20	2 143,26	2 143,26	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż od lipca 2012 r. do końca I kwartału 2017 r. pacjentom w wieku 0-18 lat, zrefundowano następującą liczbę opakowań produktów leczniczych zawierających nonakog alfa:

- w 2012 r: 7 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 250 IU i 21 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 500 IU;
- w 2013 r.: 14 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 250 IU, 61 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 500 IU oraz 2 opakowania BeneFIX (nonakog alfa) 1000 IU;
- w 2014 r: 36 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 250 IU, 65 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 500 IU oraz 28 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 1000 IU;
- w 2015 r: 44 opakowania BeneFIX (nonakog alfa) 250 IU, 66 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 500 IU i 43 opakowania BeneFIX (nonakog alfa) 1000 IU;
- w 2016 r.: 48 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 250 IU, 80 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 500 IU, 51 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 1000 IU oraz 4 opakowania BeneFIX (nonakog alfa) 2000 IU;
- w 2017 r.: 11 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 250 IU, 22 opakowania BeneFIX (nonakog alfa) 500 IU, 11 opakowań BeneFIX (nonakog alfa) 1000 IU oraz 2 opakowania BeneFIX (nonakog alfa) 2000 IU.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
nonakog alfa	<p>„Do alternatywnych technologii lekowych, które są najczęściej zalecane i stosowane w zapobieganiu i leczeniu krwawień u dzieci z hemofilią B należą osoczopochodne koncentraty czynnika krzepnięcia IX oraz rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia IX.”</p> <p>„(...) za odpowiedni komparator do porównania z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w analizowanym wskazaniu - zapobieganie krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia IX), wcześniej nie leczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX uznano nonakog alfa - produkt leczniczy BeneFIX, ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, sposób wytwarzania (leki III generacji) oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce w ramach istniejącego programu lekowego.”</p>	patrz komentarz pod tabelą

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B rekomendowanym sposobem postępowania jest stosowanie koncentratów czynnika krzepnięcia IX. Według większości wytycznych, zalecane są rekombinowane czynniki krzepnięcia IX. W 4 wytycznych wśród czynników krzepnięcia IX możliwych do stosowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B wymieniane są rekombinowane czynniki krzepnięcia o przedłużonym czasie półtrwania. Spośród nich, 2 wytyczne wskazują wnioskowany eftrenonakog alfa (rFIXFc), natomiast 1 wytyczne rekomendują koncentraty rekombinowanego czynnika IX o przedłużonym okresie półtrwania wraz z koncentratami rekombinowanego czynnika IX jako leczenie z wyboru do stosowania u pacjentów z hemofilią B.

Zgodnie z opinią prof. dr. hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, grupą pacjentów, którzy mogą skorzystać ze stosowania ocenianej technologii są pacjenci dotychczas otrzymujący pierwotną profilaktykę czynnikiem rekombinowanym. Natomiast grupą pacjentów, którzy nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii są pacjenci dotychczas otrzymujący pierwotną profilaktykę czynnikiem osoczopochodnym. Z powyższej opinii wynika, iż technologią alternatywną dla eftrenonakogu alfa są rekombinowane czynniki krzepnięcia IX.

Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” w ocenianej populacji (pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczonych czynnikiem osoczopochodnym – profilaktyka ciągła, jak i w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu żylnego) możliwe będą do zastosowania: rekombinowane czynniki krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu oraz rekombinowane czynniki krzepnięcia IX minimum drugiej generacji. Wynika z tego, że komparatorem dla ocenianej technologii będzie rekombinowany czynnik krzepnięcia IX minimum drugiej generacji.

Aktualnie finansowanymi ze środków publicznych w Polsce rekombinowanymi czynnikiem krzepnięcia IX są nonakog alfa oraz nonakog gamma. Jednakże ze względu na fakt, iż nonakog gamma został objęty refundacją od dnia 1.09.2017 r. (zgodnie z Obwiedzeniem MZ z dnia 28.08.2017 r.) oraz ze względu na organizowanie w Polsce centralnych przetargów na zakup czynników krzepnięcia wykorzystywanych w profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią A i B finansowanej w ramach programu lekowego, w rzeczywistej praktyce aktualnie jedynym rekombinowanym FIX w Polsce finansowanym ze środków publicznych jest nonakog alfa.

W opinii analityków Agencji, wybór komparatora przez wnioskodawcę jest zasadny.

## 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 przeglądu systematycznego wskazanym przez wnioskodawcę „jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Alprolix (...) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi”.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci do 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wcześniej nielezione czynnikami osoczopochodnymi.	Nie podano.	Według treści ocenianego programu lekowego zaakceptowanego przez wnioskodawcę „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, populacja docelowa to: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>profilaktyka pierwotna długoterminowa</u> – dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nielezione czynnikami osoczopochodnymi,</li> <li>▪ <u>założenie centralnego dostępu dożylnego w ramach profilaktyki pierwotnej</u> - dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nielezione czynnikami osoczopochodnymi.</li> </ul>
Interwencja	Produkt Alprolix (eftrenonakog alfa) podawany zgodnie ze schematami dawkowania opisanym w ChPL Alprolix.	Nie podano.	W ocenianym programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” nie zostało uwzględnione dawkowanie dla dzieci poniżej 12 r.ż. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Alprolix wskazano, że dla dzieci poniżej 12 r.ż. mogą być wymagane większe dawki lub częstsze podawanie, przy czym zalecana dawka początkowa wynosi 50-60 IU/kg m.c. co 7 dni. W ocenianym programie lekowym wskazano również, że dawkowanie w przypadku założenia centralnego dostępu żylnego to 30-60 IU/kg m.c. podczas gdy ChPL Alprolix wskazuje, że w przypadku „ <i>niewielkich zabiegów chirurgicznych z ekstrakcją zęba włącznicie</i> ”, do których według analityków Agencji można zaliczyć także założenie centralnego dostępu żylnego, schemat podawania czynnika obejmuje dawkę 30-60 IU/dl, którą w razie potrzeby należy powtarzać co 24 godziny do czasu zagojenia. Z powyższego wynika, że dawkowanie produktu leczniczego Alprolix zgodne z treścią wnioskowanego programu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			lekowego, nie odpowiada w pełni dawkowaniu opisanemu w Charakterystyce Produktu Leczniczego, które jest podstawą określenia kryteriów włączenia interwencji w wyszukiwaniu przeprowadzonym przez wnioskodawcę.
<b>Komparatory</b>	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX – nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX) podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL BeneFIX.	Nie podano.	Bez uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ częstość krwawień,</li> <li>▪ liczba krwawień,</li> <li>▪ liczba pacjentów z krwawieniami,</li> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień,</li> <li>▪ ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po wstrzyknięciu leku w przypadku wystąpienia krwawienia oceniana przy zastosowaniu 4-stopniowej skali odpowiedzi na leczenie,</li> <li>▪ ogólna ocena lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>, PGA) odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia,</li> <li>▪ roczne zużycie leku,</li> <li>▪ liczba dni od ostatniego wstrzyknięcia leku do wystąpienia krwawienia w trakcie leczenia profilaktycznego,</li> <li>▪ liczba wstrzyknięć leku do opanowania jednego krwawienia,</li> <li>▪ odpowiedź na leczenie okołoperacyjne,</li> <li>▪ liczba dawek leku potrzebna do opanowania jednego krwawienia,</li> <li>▪ nasilenie bólu oceniane za pomocą wizualnej skali analogowej w trakcie trwania krwawienia,</li> <li>▪ redukcja częstości krwawień,</li> <li>▪ skuteczność hemostatyczna,</li> <li>▪ utrata krwi podczas zabiegu,</li> <li>▪ indukcja tolerancji immunologicznej (ITTI),</li> <li>▪ poziom inhibitora po zakończeniu indukcji tolerancji immunologicznej,</li> <li>▪ maksymalny poziom inhibitora w trakcie indukcji tolerancji immunologicznej,</li> <li>▪ czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej,</li> <li>▪ liczba skutecznych indukcji tolerancji immunologicznej,</li> <li>▪ jakość życia.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poszczególne działania/zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>▪ ciężkie, poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem,</li> <li>▪ rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,</li> <li>▪ zgon z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,</li> <li>▪ obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia</li> </ul>	Nie podano.	Bez uwag.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	IX, ▪ istotne klinicznie nieprawidłowości w zakresie czynności życiowych, aktywności fizycznej oraz w wynikach testów laboratoryjnych.		
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności. Wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi.	Nie podano.	Bez uwag.
Inne kryteria	Badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.	Nie podano.	Bez uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach informacji medycznej Medline (przez Pubmed), Embase i *The Cochrane Library* oraz między innymi w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrialregister.eu*. Przeszukano również odniesienia bibliograficzne odnalezionych badań wtórnych oraz pierwotnych. Jako datę wyszukiwania podano 14.11.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Zastosowano filtry tj.: baza PubMed = *Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports*; baza Embase = *Humans*; baza Cochrane = *Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched*. Selekcję abstraktów ograniczono do publikacji wydanych w językach: angielskim, niemieckim, francuskim oraz polskim. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (via Pubmed) z zastosowaniem haseł dotyczących nazwy substancji czynnej (eftrenonakog alfa), nazwy handlowej ocenianego produktu leczniczego (Alprolix) oraz jednostki chorobowej (hemofilia B). Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 01.08.2017 roku.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie *Sommer JM, et al.: Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. Thromb Haemost. 2014; 112(5):932-40*. Badanie to (*Sommer 2014\_2*) zostało opublikowane przed datą odcięcia wskazaną jako data wyszukiwania wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych przedstawił powyższe badanie, jednak w ostatecznej ocenie analityków Agencji nie spełnia ono kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 badania eksperymentalne:
  - ✓ badanie KIDS B-LONG dotyczące zastosowania eftrenonakogu alfa w populacji dzieci poniżej 12 r.ż. z ciężką hemofilią B, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia IX,
  - ✓ badanie B-LONG dotyczące zastosowania eftrenonakogu alfa u pacjentów z ciężką hemofilią B w wieku 12 lat i więcej, wcześniej leczonych innymi preparatami czynnika krzepnięcia IX,

- 1 badanie będące przedłużoną fazą włączonych badań eksperymentalnych: B-YOND dotyczące zastosowania eftrenonakogu alfa u pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu B-LONG oraz KIDS B-LONG,
- 3 badania z randomizacją:
  - ✓ badanie *Andreeva 2015* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u pacjentów z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii B (brak informacji o wieku pacjentów oraz informacji o przebiegu wcześniejszego leczenia),
  - ✓ badanie *Valentino 2014* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u pacjentów płci męskiej w wieku 6-65 lat z umiarkowaną do ciężką lub ciężką postacią hemofilii B, w ramach profilaktyki wtórnej (nie podano informacji czy pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, ale pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne czynnikami krzepnięcia IX byli wykluczani z udziału w badaniu),
  - ✓ badanie *Lambert 2007* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią hemofilii B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX,
- 6 prospektywnych badań eksperymentalnych jednoramiennych:
  - ✓ badanie *Yang 2012* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u pacjentów wieku  $\geq 6$  lat z łagodną, umiarkowaną lub ciężką hemofilią B wcześniej stosujący zastępczą terapię czynnikami krzepnięcia IX,
  - ✓ badanie *Shapiro 2005* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u dzieci w wieku 0-14 lat z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią B wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX,
  - ✓ badanie *Roth 2001* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u pacjentów w wieku 4-56 lat z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią B, wcześniej leczonych osoczopochodnymi czynnikiem krzepnięcia IX,
  - ✓ badanie *Monahan 2010* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u dzieci w wieku  $< 6$  lat chorych na ciężką postać hemofilii B, u których nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX,
  - ✓ badanie *Kavakli 2016* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, u których występowało co najmniej 12 krwawień w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie, a pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX przez co najmniej 100 dni ekspozycji,
  - ✓ badanie *Korth-Bradley 2016* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B (aktywność czynnika krzepnięcia IX  $\leq 2\%$ ), wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX przez co najmniej 150 dni ekspozycji, oraz
- 4 prospektywne badania opisowe:
  - ✓ badanie *Amano 2014* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u pacjentów z hemofilią B (nie podano wieku pacjentów), pochodzących z Japonii, zarówno leczonych jak i nieleczonych wcześniej (przed rozpoczęciem badania) rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX,
  - ✓ badanie *Berntrop 2012* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u pacjentów z hemofilią B (zarówno dzieci jak i dorosłych) skierowanych do leczenia rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (nonakog alfa w formie oryginalnej lub reformuowanej). Do badania włączano zarówno pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX,
  - ✓ badanie *Laws 2011* dotyczące zastosowania nonakogu alfa u pacjentów (zarówno dzieci jak i dorosłych) z hemofilią B (pacjentów włączano niezależnie od nasilenia choroby) leczeni nonakogiem alfa niezależnie od stosowanego schematu leczenia (włączano zarówno pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX),

- ✓ badanie Wu 2013 dotyczące zastosowania nonakogu alfa u dzieci z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B stosujące leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w niskiej dawce (1 pacjent nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również 20 badań o niższej wiarygodności:

- 5 analiz przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania B-LONG dotyczącego stosowania eftrenonakogu alfa: *Auerswald 2013, Powell 2015, Powell 2014, Shapiro 2016, Hermans 2014*;
- 2 analizy farmakokinetyczne porównujące eftrenonakog alfa z nonakogiem alfa: *Luk 2011, Sommer 2014*;
- 3 badania retrospektywne – 2 badania opisowe dotyczące eftrenonakogu alfa: *Croteau 2015, Buckley 2016* oraz 1 badanie z grupą kontrolną dotyczące nonakogu alfa: *Recht 2011*;
- 2 badania prospektywne eksperymentalne: *Goldsmith 1999* (badanie dotyczące profilu farmakokinetycznego nonakogu alfa) i *Ragni 2002* (badanie dotyczy jedynie leczenia okołoperacyjnego, a nie profilaktyki krwawień);
- 3 badania prospektywne opisowe opisane w 4 referencjach dotyczące nonakogu alfa: *Herdewig 2012, Rothschild 2012, Rothschild 2013* i *Poon 2002* – badanie opisujące bezpieczeństwo nonakogu alfa po wprowadzeniu leku do obrotu;
- 3 analizy post-hoc badań dotyczących nonakogu alfa: *Shafer 2014, Korth-Bradley 2015* i *Rendo 2015*, oraz
- 2 opisy przypadku dotyczące nonakogu alfa: *Guilcher 2013* oraz *Soto 2004*.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również 9 przeglądów systematycznych (*Iorio 2015, Iorio 2014, Iorio 2015\_2, Iorio 2015\_3, Mannucci 2013, Mannucci 2015, Wang 2016, Oladapo 2014, Valentino 2011*).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>KIDS B-LONG</b> <i>(publikacje opisujące te badanie zostały wymienione w piśmiennictwie do niniejszej AWA)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Biogen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wielośrodkowe, otwarte, prospektywne, eksperymentalne badanie jednoramienne,</li> <li>▪ interwencja: eftrenonakog alfa w postaci wlewu dożylnego w ramach cotygodniowego leczenia profilaktycznego w dawce 50-60 j.m./kg,</li> <li>▪ okresu obserwacji: 50 ED (ang. <i>exposure day</i>) – 50 tyg. ± 7 dni.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie ciężkiej postaci hemofilii B (poziom endogennego czynnika IX <math>\leq 2</math> j.m./dL [<math>\leq 2\%</math>]),</li> <li>▪ osoby płci męskiej w wieku &lt;12 lat i o masie ciała <math>\geq 13</math> kg,</li> <li>▪ uprzednio stosowanie przez co najmniej 50 dni ekspozycji innego czynnika krzepnięcia IX,</li> <li>▪ brak obecnie lub w historii powikłania inhibitem.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> <u>Grupa I</u> – pacjenci w wieku < 6 lat (N=15 os.) <u>Grupa II</u> – pacjenci w wieku od 6 do 12 lat	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ profil farmakokinetyczny stosowanych leków,</li> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień</li> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień o charakterze samoistnym do stawów,</li> <li>▪ ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu infuzji eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia o charakterze samoistnym oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali odpowiedzi na leczenie,</li> <li>▪ ogólna ocena lekarza odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia,</li> <li>▪ roczne zużycie eftrenonakogu alfa w zależności od powodu wstrzyknięcia (leczenie profilaktyczne, doraźne leczenie krwawień, inne)</li> <li>▪ liczba dni od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa do wystąpienia samoistnego krwawienia,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>B-LONG</b></p> <p>(publikacje opisujące te badanie zostały wymienione w piśmiennictwie do niniejszej AWA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biogen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wielośrodkowe nierandomizowane badanie otwarte prospektywne,</li> <li>▪ interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ cotygodniowe leczenie profilaktyczne (50 j.m./kg eftrenonakogu alfa co 7 dni),</li> <li>✓ profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku (100 j.m./kg eftrenonakogu alfa co 10 dni),</li> <li>✓ leczenie doraźne (20-100 j.m./kg eftrenonakogu alfa);</li> <li>✓ leczenie w ramach opieki okołoperacyjnej (dawkowanie eftrenonakogu alfa zależne od lekarza) z czego 8 pacjentów brało udział w badaniu i przyjmowało I, II lub III schemat leczenia,</li> <li>✓ dawka eftrenonakogu alfa w grupie I i odstępy pomiędzy wstrzyknięciami leku w grupie II mogły być dostosowywane w trakcie badania w sposób pozwalający na utrzymanie stężenia czynnika krzepnięcia o 1-3 j.m./dL powyżej poziomu wyjściowego lub wyższego w razie potrzeby,</li> </ul> </li> <li>▪ okres obserwacji: badanie zostało zakończone kiedy u 53 pacjentów eftrenonakog alfa był podawany przez co najmniej 50 dni ekspozycji (ED-definiowany jako 24-godziny okres czasu, kiedy pacjenci otrzymali jedno lub więcej wstrzyknięć leku) czyli około 52 tygodnie ± 1 tydzień.</li> </ul>	<p>(N=15 os.)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie ciężkiej postaci hemofilii B (poziom endogennego czynnika IX <math>\leq 2</math> j.m./dL [<math>\leq 2\%</math>]),</li> <li>▪ osoby płci męskiej w wieku <math>\geq 12</math> lat i o masie ciała <math>\geq 40</math> kg,</li> <li>▪ uprzednio stosowanie przez co najmniej 100 dni ekspozycji innego czynnika krzepnięcia IX,</li> <li>▪ liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000</math> komórek/<math>\mu</math>l.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p><u>Grupa I</u> – profilaktyka cotygodniowa (N=63)</p> <p><u>Grupa II</u> – profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku (N=29)</p> <p><u>Grupa III</u> – leczenie doraźne w przypadku krwawienia (N=27)</p> <p><u>Grupa IV</u> – leczenie w ramach opieki okołoperacyjnej (N=12)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem,</li> <li>▪ roczny wskaźnik samoistnych krwawień do stawów,</li> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień pourazowych,</li> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień samoistnych,</li> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień w zależności od miejsca krwawienia (do stawów, mięśni, wewnętrzne, skóry/błony śluzowej),</li> <li>▪ ogólne roczne zużycie eftrenonakogu alfa przez jednego pacjenta,</li> <li>▪ ogólna ocena odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia oceniana za pomocą 4-punktowej skali: doskonała; skuteczna, częściowo skuteczna, nieskuteczna,</li> <li>▪ ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana przez pacjenta po wstrzyknięciu eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali: doskonała; dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi,</li> <li>▪ ogólne roczne zużycie eftrenonakogu alfa w zależności od przyczyny podania leku (leczenie profilaktyczne, leczenie doraźne krwawienia, inne),</li> <li>▪ średnia tygodniowa dawka eftrenonakogu alfa w grupie pacjentów otrzymujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne,</li> <li>▪ jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL (ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index for Adults</i>) u pacjentów w wieku <math>&gt; 17</math> lat w okresie obserwacji wynoszącym 26 lub 52 tyg. względem wartości początkowych,</li> <li>▪ jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Haem-QoL (ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index for Children</i>) u pacjentów w wieku 13-17 lat w okresie obserwacji wynoszącym 26 lub 52 tygodnie względem wartości początkowych,</li> <li>▪ długość odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami eftrenonakogu alfa w grupie pacjentów otrzymujących profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku,</li> <li>▪ liczba pacjentów z istotnymi klinicznie nieprawidłowościami lub istotnymi zmianami w parametrach życiowych względem wartości początkowych,</li> <li>▪ profil farmakokinetyczny,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>B-YOND</b></p> <p>(publikacje opisujące te badanie zostały wymienione w piśmiennictwie do niniejszej AWA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biogen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wielośrodkowe badanie otwarte, przedłużona faza badań B-LONG oraz KIDS B-LONG,</li> <li>▪ interwencja: pacjenci biorący udział w badaniu KIDS B-LONG mogli zostać zakwalifikowani do cotygodniowego leczenia profilaktycznego, zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego lub zmodyfikowanego leczenia profilaktycznego, natomiast młodzież i dorośli biorący</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci, którzy ukończyli badania B-LONG lub KIDS B-LONG lub inne badania dotyczące eftrenonakogu alfa,</li> <li>▪ pacjenci rozumiejący cel i ryzyko przeprowadzanego badania, którzy dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (oznaczany przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi <math>\geq 0,6</math> jednostek Bethesda w 1 mililitrze (j.B./ml) potwierdzonego w dwóch oddzielnych próbkach pobranych w odstępie 2–4 tygodni).</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień,</li> <li>▪ roczny wskaźnik samoistnych krwawień do stawów,</li> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień pourazowych i samoistnych,</li> <li>▪ roczna całkowita liczba dni ekspozycji (ED) na</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>udział w badaniu B-LONG mogli oprócz tych trzech schematów leczenia zostać zakwalifikowani do leczenia doraźnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zindywidualizowane leczenie profilaktyczne (100 j.m./kg co 8-16 dni) – 5 pacjentów w wieku od 6 do &lt; 12 lat i 30 pacjentów w wieku ≥ 12 lat;</li> <li>✓ cotygodniowe leczenie profilaktyczne (20-100 j.m./kg co 7 dni) – 9 pacjentów w wieku &lt; 6 lat; 10 pacjentów w wieku od 6 do &lt; 12 lat i 50 pacjentów w wieku ≥ 12 lat;</li> <li>✓ zmodyfikowane leczenie profilaktyczne (w przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali optymalnego dawkowania leku przy zastosowaniu zindywidualizowanego lub cotygodniowego leczenia profilaktycznego) – 1 pacjent w przedziale wiekowym 6 do &lt; 12 lat i 14 pacjentów w wieku ≥ 12 lat;</li> <li>✓ leczenie doraźne (nie podano dawkowania) – 15 pacjentów w wieku ≥ 12 lat.</li> </ul> <p><u>Pacjenci w każdej chwili mogli zmienić stosowany schemat leczenia,</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ okres obserwacji: u pacjentów z badania KIDS B-LONG mediana czasu leczenia i obserwacji w badaniu B-YOND w chwili prezentacji wyników wynosiła 11 miesięcy [zakres: 2,7-13,9 miesięcy], a u pacjentów z badania B-LONG mediana czasu leczenia i obserwacji w badaniu B-YOND w chwili prezentacji wyników wynosiła 27,6 miesięcy [zakres: 3,2-32,7 miesięcy].</li> </ul>	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Łącznie w badaniu wzięło udział 23 pacjentów z badania Kids B-LONG i 93 pacjentów z badania B-LONG, w trakcie leczenia pacjenci mogli zmieniać stosowany schemat leczenia, więc liczebności w danych grupach zmieniały się:</p> <p><u>Grupa I</u> – profilaktyka zindywidualizowana  <u>Grupa II</u> – profilaktyka cotygodniowa  <u>Grupa III</u> – profilaktyka zmodyfikowana  <u>Grupa IV</u> – leczenie doraźne w dawkach ustalanych w zależności od nasilenia i rodzaju krwawienia.</p>	<p>jednego pacjenta,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogólne roczne zużycie eftrenonakogu alfa przez jednego pacjenta,</li> <li>▪ ogólna ocena lekarza odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia oceniana za pomocą 4-punktowej skali: doskonała; skuteczna, częściowo skuteczna, nieskuteczna;</li> <li>▪ ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana przez pacjenta po wstrzyknięciu eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali: doskonała; dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Wu 2013</b> (abstrakt konferencyjny)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jednoośrodkowe prospektywne badanie opisowe, seria przypadków,</li> <li>▪ interwencja: leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w dawce 20 j.m./kg raz w tygodniu,</li> <li>▪ okres obserwacji: średnia 25 tygodni [zakres: 17-27 tygodni].</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie podano,</li> <li>▪ w badaniu udział wzięły dzieci w wieku od 9 miesięcy do 15 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B stosujące leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX) w niskiej dawce (1 pacjent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Redukcja częstości krwawień,</li> <li>▪ poprawa życia codziennego,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa,</li> <li>▪ rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX).  <u>Liczba pacjentów</u> N=11 os.	
<b>Berntrop 2012</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals przejęte przez Pfizer Inc w październiku 2009 roku	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wielośrodkowe badanie opisowe,</li> <li>▪ interwencja: nonakog alfa (oryginalny lub reformuowany) w dawce przepisanej przez lekarza prowadzącego,</li> <li>▪ okres obserwacji: <math>\geq 6</math> lat w przypadku pacjentów stosujących oryginalną wersję nonakog alfa i <math>\leq 1,5</math> roku w przypadku pacjentów otrzymujących reformowaną wersję nonakog alfa.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z hemofilią B zakwalifikowani do leczenia nonakogiem alfa,</li> <li>▪ pacjenci zarówno leczeni jak i nieleczeni wcześniej innymi czynnikami krzepnięcia (dopuszczano włączanie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie reformowaną formą nonakogu alfa przed włączeniem do udziału w badaniu i dostarczyli pełną dokumentację medyczną obejmującą okres czasu od rozpoczęcia terapii nonakogiem alfa).</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> N=218 os.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Monahan 2010</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prospektywne, wielośrodkowe, badanie otwarte, jednoramienne,</li> <li>▪ interwencja: nonakog alfa (BeneFIX) zgodnie z zaleceniami lekarza w ramach doraźnego leczenia krwawień i/lub w ramach profilaktyki (przerwywanej, rutynowej, i/lub okołooperacyjnej) - stosowanie nonakogu alfa raz w tygodniu w dawce 42-105 j.m./kg; stosowanie 1-2 wstrzyknięć nonakogu alfa w tygodniu w dawce 100 j.m./kg, oraz stosowanie dwóch wstrzyknięć nonakogu alfa w tygodniu w dawce 33-87 j.m./kg),</li> <li>▪ okres obserwacji: 6-12 miesięcy, natomiast mediana czasu udziału w badaniu dla wszystkich pacjentów wynosiła 31,3 tygodnie (zakres: 7,9-65,3 tygodnie).</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzieci w wieku <math>&lt; 6</math> lat chore na ciężką postać hemofilii B (aktywność FIX <math>&lt; 1\%</math>),</li> <li>▪ brak obecności inh bitorów czynnika krzepnięcia IX.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nonakogu alfa raz w tygodniu (N=9 os.),</li> <li>▪ 1-2 wstrzyknięcia nonakogu alfa w tygodniu (N=1 os.),</li> <li>▪ dwa wstrzyknięcia nonakogu alfa w tygodniu (N=12 os.).</li> </ul>	<u>Wybrane oceniane w badaniu punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem,</li> <li>▪ częstość występowania krwawień podczas leczenia profilaktycznego – łączna liczba krwawień; liczba krwawień samoistnych i liczba krwawień pourazowych; liczba krwawień do stawów i liczba krwawień do innych miejsc niż stawy,</li> <li>▪ miesięczny wskaźnik krwawień,</li> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień (oszacowany na podstawie miesięcznego wskaźnika krwawień),</li> <li>▪ ogólna odpowiedź kliniczna na leczenie oceniana przez lekarza co 1-3 miesiące za pomocą 5-punktowej skali (bardzo użyteczne, użyteczne, nieznacznie użyteczne, bezużyteczne, niekorzystne),</li> <li>▪ czas od wstrzyknięcia leku podczas profilaktyki do wystąpienia krwawienia,</li> <li>▪ profil farmakokinetyczny,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Shapiro 2005</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z ciężką</li> </ul>	<u>Wybrane oceniane w badaniu punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem,</li> <li>▪ odpowiedź na zastosowane leczenie profilaktyczne</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Research</p>	<p>badanie prospektywne, jednoramienne,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interwencja: w pierwszym dniu badania wszyscy pacjenci, u których nie występowało w danym momencie krwawienie, otrzymali pojedyncze wstrzyknięcie nonakogu alfa (BeneFIX) w dawce 50 j.m./kg na potrzeby przeprowadzenia analizy odzysku i 24-godzinne okresu przetrwania leku. Następnie pacjenci otrzymywali nonakog alfa w ramach leczenia doraźnego krwawień lub w ramach leczenia profilaktycznego. Dawkowanie było ustalane przez lekarza w oparciu o wytyczne, nasilenie i charakter krwawień, rodzaj zabiegu chirurgicznego i dostosowywane w zależności od wagi pacjenta oraz pomiarów aktywności FIX w trakcie trwania badania (nie podano dokładnego dawkowania nonakogu alfa).</li> </ul>	<p>(FIX &lt; 1 j.m./dL) lub umiarkowanie ciężką (FIX 1-3 j.m./dL) hemofilią B wcześniej nie leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>włączono dzieci w wieku 0-14 lat.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci stosujący wcześniej inne preparaty krwi.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> N=63 os.</p>	<p>oceniana przez lekarza w odstępach 3-miesięcznych za pomocą 3-punktowej skali (doskonała, skuteczna, nieadekwatna),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil farmakokinetyczny,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz opis pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 14.4. *Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach* (AKL wnioskodawcy, str. 195-212 oraz 235-241).

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniono w skali *Cochrane Collaboration*. Wyniki oceny zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych wg *Cochrane Collaboration*

Oceniany element	Andreeva 2015	Valentino 2014	Lambert 2007
Zastosowana metoda randomizacji	Niejasne	Niejasne	Niejasne
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji	Niejasne	Niejasne	Niejasne
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego	Wysokie	Wysokie	Niskie
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych	Wysokie	Wysokie	Niskie
Niekompletne dane	Niejasne	Niskie	Niskie
Wybiórcze raportowanie wyników	Niejasne	Niejasne	Niejasne

Badania kliniczne nierandomizowane włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniono w skali NOS. Wyniki oceny zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena jakości badań nierandomizowanych wg skali NOS

Oceniany element	B-LONG	B-YOND	Goldsmith 1999	Recht 2011
<b>Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na dany czynnik.</b>	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji: pacjenci z ciężką hemofilią B.	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji: pacjenci z ciężką hemofilią B.	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B, wcześniej leczenie koncentratami czynnika krzepnięcia IX, u których nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci hemofilii B.
<b>Wybór grupy kontrolnej.</b>	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana.	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana.	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana.	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana.
<b>Ustalenie ekspozycji.</b>	Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup.	Brak danych.	Brak danych.	Pewna dokumentacja medyczna.
<b>Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na dany czynnik.</b>	Tak.	Tak.	Nie.	Nie.
<b>Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy.</b>	Wybór kontroli ze względu na ciężką hemofilią B.	Wybór kontroli ze względu na ciężką hemofilią B.	Wybór kontroli ze względu na umiarkowaną lub ciężką hemofilią B i wcześniejsze leczenie koncentratami czynnika krzepnięcia IX oraz brak występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.	Wybór kontroli ze względu na umiarkowaną do ciężkiej postaci hemofilii i leczenie osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX.
<b>Ocena poszukiwanych punktów końcowych.</b>	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny.	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny.	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny.	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny.
<b>Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić.</b>	Tak.	Tak.	Tak.	Tak.
<b>Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej.</b>	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”.	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji.	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”.	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji.

Badania jednoramienne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniono w skali NICE. Uzyskały:

- badania: KIDS B-LONG, *Kavakli 2016*, *Korth-Bradley 2016*, *Berntrop 2012*, *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, , *Ragni 2002*, *Poon 2002* *Roth 2001*– 7/8 pkt (utrata jednego punktu wynikała z braku wyraźnego zdefiniowania, że pacjenci byli kolejno włączani do badania),
- *Yang 2012*: 6/8 pkt (utrata punktów wynikała z: braku wyraźnego zdefiniowania, że pacjenci byli kolejno włączani do badania oraz braku analizowania punktów końcowych w warstwach),



- *Amano 2014*: 5/8 pkt (utrata punktów wynikała z: braku jasnego opisu kryteriów włączenia/wykluczenia, braku jasnej definicji punktów końcowych oraz braku wyraźnego zdefiniowania, że pacjenci byli kolejno włączani do badania),
- *Laws 2011*: 5/8 pkt (utrata punktów wynikała z: braku jasnego opisu kryteriów włączenia/wykluczenia, braku jasnej definicji punktów końcowych oraz braku analizowania punktów końcowych w warstwach),
- *Herdewig 2012*: 5/8 pkt (utrata punktów wynikała z: braku jasnego opisu kryteriów włączenia/wykluczenia, braku jasnej definicji punktów końcowych oraz braku wyraźnego zdefiniowania, że pacjenci byli kolejno włączani do badania),
- *Rothschild 2012/Rothschild 2013*: 5/8 pkt (powód utraty punktów: w badaniu nie rozpatrywano serii przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka, brak jasnej definicji punktów końcowych oraz brak wyraźnego zdefiniowania, że pacjenci byli kolejno włączani do badania),
- *Wu 2013*: 4/8 pkt (powód utraty punktów: w badaniu nie rozpatrywano serii przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka, brak jasnego opisu kryteriów włączenia/wykluczenia, brak jasnej definicji punktów końcowych oraz z brak wyraźnego zdefiniowania, że pacjenci byli kolejno włączani do badania).

Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniono w skali AMSTAR. Uzyskały:

- przeglądy *lorio 2015*, *lorio 2015\_2*, *lorio 2015\_3*: 1/11 pkt,
- przeglądy *Oladapo 2014*: 2/11 pkt, oraz
- przeglądy *Mannucci 2015*: 3/11 pkt.

**Komentarz analityków Agencji:** w powyższej punktacji nie uwzględniono następujących publikacji: *Wang 2016*, *lorio 2014*, *Mannucci 2013*, *Valentino 2011*. Choć w analizie klinicznej wnioskodawcy zostały one opisane jako przeglądy systematyczne, w opinii analityków Agencji nie są one nimi.

Ocena jakości badań przeprowadzona przez analityków Agencji nie odbiega od tej, przedstawionej w analizie klinicznej wnioskodawcy.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 161-163):**

Badania o najwyższej/średniej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa:

- brak randomizacji w badaniach: KIDS B-LONG, B-LONG, B-YOND, *Kavakli 2016*, *Korth-Bradley 2016*, *Amano 2014*, *Wu 2013*, *Berntrop 2012*, *Yang 2012*, *Laws 2011*, *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Roth 2001*, lub randomizacja dotyczyła tylko etapu oceny profilu farmakokinetycznego leku: *Lambert 2007*,
- brak zaślepienia w badaniach: KIDS B-LONG, B-LONG, B-YOND, *Kavakli 2016*, *Korth-Bradley 2016*, *Andreeva 2015*, *Valentino 2014*, *Amano 2014*, *Wu 2013*, *Yang 2012*, *Berntrop 2012*, *Laws 2011*, *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Roth 2001*,
- brak opisu metody randomizacji: *Andreeva 2015*, *Lambert 2007*,
- brak opisu metody zaślepienia: *Lambert 2007*,
- brak informacji o pacjentach utraconych z okresu obserwacji: *Andreeva 2015*, *Amano 2014*, *Wu 2013*, *Laws 2011*,
- niższa reprezentatywność populacji – uwzględnienie w badaniu zarówno dzieci jak i osób dorosłych – populacja mieszana: B-LONG, B-YOND, *Kavakli 2016*, *Korth-Bradley 2016*, *Valentino 2014*, *Berntrop 2012*, *Yang 2012*, *Laws 2011*, *Lambert 2007*, *Roth 2001*; uwzględnienie w badaniach pacjentów w wieku: < 6 lat *Monahan 2010*, ≤ 12 lat KIDS B-LONG, ≤ 14 lat *Shapiro 2005*, < 15 lat *Wu 2013*, a więc niepełna wnioskowana populacja; brak sprecyzowania wieku pacjentów włączanych do badania: *Andreeva 2015*, *Amano 2014*,
- w badaniach z randomizacją *Andreeva 2015* i *Valentino 2014* nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*),

- w przypadku badań z randomizacją wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *Andreeva 2015, Valentino 2014* i niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *Lambert 2007*,
- różnice w jakości prospektywnych badań jednoramiennych uwzględnionych w zasadniczej części analizy, oceniane za pomocą skali NICE (na 8 punktów możliwych): 7 punktów – badania KIDS B-LONG, *Korth-Bradley 2016, Berntrop 2012, Monahan 2010, Shapiro 2005, Roth 2001*, 6 punktów - badania *Kavakli 2016, Yang 2012*, 5 punktów – badania *Amano 2014, Laws 2011*, 4 punkty – badanie *Wu 2013*,
- brak przedstawienia szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów: KIDS B-LONG, *Andreeva 2015, Amano 2014, Laws 2011*,
- brak szczegółowych informacji dotyczących dawkowania leku: *Korth-Bradley 2016, Berntrop 2012* lub niepełne informacje o zastosowanym dawkowaniu: *Yang 2012*,
- zastosowane dawki nonakogu alfa nie były w pełni zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX: *Kavakli 2016, Valentino 2014*.

#### Badania o niższej wiarygodności:

- analizy przeprowadzone w oparciu o wyniki badań B-LONG: *Shapiro 2016, Powell 2015, Powell 2014, Hermans 2014, Auerswald 2013*;
- wyniki opracowane w formie analizy post-hoc *Korth-Bradley 2015, Rendo 2015, Shafer 2014*;
- badania dotyczące jedynie profili farmakokinetycznych *Sommer 2014, Luk 2011, Goldsmith 1999*,
- badania będące opisem przypadku *Guilcher 2005, Soto 2004*,
- niższa reprezentatywność populacji - uwzględnienie w badaniu zarówno dzieci jak i osób dorosłych – populacja mieszana *Croteau 2015, Rothschild 2013, Herdewig 2012, Rothschild 2012, Recht 2011, Poon 2002, Ragni 2002, Goldsmith 1999*,
- brak precyzyjnej informacji o stosowanym dawkowaniu *Rothschild 2013, Herdewig 2012, Rothschild 2012, Recht 2011, Poon 2002, Ragni 2002*,
- uwzględnienie pacjentów z hemofilią B o różnym stopniu nasilenia choroby (nie tylko pacjenci z ciężką hemofilią B) *Recht 2011, Ragni 2002, Poon 2002, Goldsmith 1999* lub brak informacji o nasileniu choroby u pacjentów *Croteau 2015, Herdewig 2012*.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- przeprowadzona ocena jakości randomizowanych badań klinicznych (*Andreeva 2015, Valentino 2014, Lambert 2007*) wskazuje w przeważającej części na ich niejasne ryzyko błędu systematycznego;
- przeprowadzona ocena jakości badań jednoramiennych (KIDS B-LONG, *Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016, Amano 2014, Wu 2013, Rothschild 2012/Rothschild 2013, Herdewig 2012, Yang 2012, Berntrop 2012, Laws 2011, Monahan 2010, Shapiro 2005, , Ragni 2002, Poon 2002 Roth 2001*) wskazuje, że badania te cechowały się wysoką oraz umiarkowaną jakością;
- przeprowadzona ocena jakości przeglądów systematycznych (*Iorio 2015, Iorio 2015\_2, Iorio 2015\_3, Oladapo 2014, Mannucci 2015*) wskazuje, że badania te cechują się niską jakością.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano żadnego badania umożliwiającego dokonanie bezpośredniego porównania ocenianej technologii z komparatorem (eftrenonakogu alfa z nonakogiem alfa), jak również badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy technologią ocenianą (eftrenonakogiem alfa), a interwencją opcjonalną (nonakogiem alfa), ze względu na brak wspólnego komparatora, za pomocą którego można by porównać wspomniane interwencje. Badania porównujące bezpośrednio eftrenonakog alfa z nonakogiem alfa odnaleziono jedynie w zakresie oceny profilu farmakokinetycznego.

W związku z powyższym, w analizie klinicznej wnioskodawcy podjęto decyzję o zestawieniu danych z poszczególnych badań dotyczących interwencji ocenianej oraz wybranego komparatora, bez obliczeń ilościowych wskaźników różnic pomiędzy nimi.

Przez wzgląd na różnice dotyczące populacji pacjentów włączonych do badań dotyczących eftrenonakogu alfa oraz konstrukcji badania nie przeprowadzono agregacji wyników. Również w przypadku badań dotyczących nonakogu alfa nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników przez wzgląd na istotne różnice obejmujące analizowaną populację, stosowane schematy leczenia i dawki leku, okresów obserwacji, jakości raportowanych wyników, metodologii badań oraz zdefiniowania punktów końcowych.

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) z wybranym komparatorem (rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX – nonakog alfa),
- brak badań dotyczących efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii B, nieleczonych wcześniej żadnymi czynnikami krzepnięcia, w związku z tym w niniejszej analizie uwzględniono również badania dotyczące stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie osoczowymi lub rekombinowanymi czynnikami IX,
- część wyników została przedstawiona dla populacji w wieku > 12 lat, a więc obejmującej również pacjentów dorosłych (powyżej 18. roku życia), którzy nie są uwzględnieni w programie lekowym,
- w analizie klinicznej brakuje danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią B oraz możliwych interakcji z innymi lekami,
- brak możliwości przeprowadzenia agregacji wyników z poszczególnych badań dla ocenianych interwencji ze względu na fakt, że zidentyfikowane badania dotyczyły różnych populacji, schematów dawkowania, odmiennie definiowanych punktów końcowych lub braku wspólnych punktów końcowych, różnic w długości trwania okresu leczenia i obserwacji,
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między ocenianymi interwencjami ze względu na brak wspólnego komparatora w zidentyfikowanych badaniach,
- brak badań klinicznych z randomizacją, w których analizowano by wnioskowaną interwencję (eftrenonakog alfa) – wśród badań dotyczących eftrenonakogu alfa, analizowanych w ramach zasadniczej części analizy zidentyfikowano jedynie dwa wieloośrodkowe prospektywne, otwarte badania eksperymentalne: o akronimie KIDS B-LONG i o akronimie B-LONG oraz jedno badanie stanowiące przedłużoną fazę badań KIDS B-LONG i B-LONG – badanie B-YOND,
- niewielka liczba zidentyfikowanych badań klinicznych z randomizacją o najwyższej wiarygodności, w których analizowano by wybrany komparator (dodatkowo w badaniu *Lambert 2007* randomizacja dotyczyła jedynie fazy, w której przeprowadzono ocenę farmakokinetyczną nonakogu alfa),
- efekty zdrowotne raportowano dla różnych grup wiekowych, co może stanowić ograniczenie w zestawieniu efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych (profile farmakokinetyczne analizowanych leków różnią się w zależności od wieku pacjentów - niemowlęta i dzieci mają większy klirens, większą objętość dystrybucji, krótszy okres półtrwania i niższe wartości odzysku leku niż

młodzież i dorośli) wyniki analizy są oparte głównie na badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 100 osób); ograniczenie to wynika z charakteru analizowanego schorzenia ponieważ hemofilia B jest chorobą występującą stosunkowo rzadko i głównie w populacji mężczyzn,

- w analizie uwzględniono abstrakty konferencyjne oraz dane z rejestrów, mające mniejszą wartość dowodową,
- brak badań oceniających efektywność kliniczną analizowanej interwencji (eftrenonakogu alfa) w populacji kobiet do 18. roku życia z ciężką hemofilią B (jednak należy zaznaczyć, że współczynnik zachorowalności na hemofilię zarówno A jak i B u kobiet jest niski – częstość występowania hemofilii u kobiet wynosi około 1:25 000 000 urodzeń) – wszystkie badania dotyczące analizowanej interwencji włączone do niniejszej analizy dotyczyły populacji mężczyzn,
- badania różniły się pod względem definicji nasilenia choroby – ciężka postać hemofilii B definiowana jako: endogenna aktywność czynnika krzepnięcia IX  $\leq 2$  j.m./dL: KIDS B-LONG, B-LONG, B-YOND, aktywność czynnika krzepnięcia IX  $< 1$  j.m./dL [51], aktywność czynnika krzepnięcia IX  $< 1\%$  normy *Andreeva 2015, Yang 2012, Roth 2001, Monahan 2010*, ciężka lub umiarkowanie ciężka postać hemofilii B definiowana jako: aktywność czynnika krzepnięcia IX  $\leq 2\%$  normy: *Valentino 2014, Lambert 2007, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016* lub nie podano definicji: *Amano 2014, Berntrop 2012, Laws 2011, Wu 2013*,
- w niektórych badaniach dotyczących komparatora (nonakog alfa) analizowaną populację stanowili pacjenci z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii lub pacjenci z hemofilią B niezależnie od nasilenia choroby, a więc analizowana populacja nie była w pełni zgodna z populacją wnioskowaną: *Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016, Andreeva 2015, Amano 2014, Valentino 2014, Wu 2013, Yang 2012, Berntrop 2012, Laws 2011, Lambert 2007, Shapiro 2005, Roth 2001*,
- w niektórych badaniach dotyczących komparatora populację stanowili pacjenci również z innymi niż ciężka postaciami hemofilii B, a wyniki z zakresu efektywności klinicznej przedstawiano łącznie dla ogólnej populacji pacjentów niezależnie od nasilenia choroby: *Andreeva 2015, Valentino 2014, Lambert 2007, Amano 2014, Berntrop 2012, Laws 2011, Wu 2013, Yang 2012, Shapiro 2005, Roth 2001, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016*.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa cechowały się ograniczeniami, tj.:
  - ✓ badanie KIDS B-LONG: nie podano informacji, czy badanie dotyczyło profilaktyki pierwotnej, lub założenia centralnego dostępu dożylnego w ramach profilaktyki pierwotnej (mediana krwawień do stawów wyniosła 0, natomiast średnia wyniosła 1); nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych; do badania włączano osoby wcześniej leczone czynnikami krzepnięcia IX rekombinowanymi lub osoczopochodnymi; badanie obejmowało ciężką hemofilię B (aktywność endogennego czynnika krzepnięcia IX na poziomie  $\leq 2\%$ );
  - ✓ badanie B-LONG: nie wskazano jakiego rodzaju profilaktyki dotyczy badanie; badanie dotyczyło populacji osób w wieku 12 lat i więcej (jedynie ok. 9% uczestników było w wieku 12-17 lat – wyniki dla tej subgrupy podano jedynie dla jednego punktu końcowego – roczny wskaźnik krwawień); nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych; do badania włączano osoby wcześniej leczone czynnikami krzepnięcia IX rekombinowanymi lub osoczopochodnymi; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: ciężka hemofilia B – aktywność endogennego czynnika krzepnięcia IX na poziomie  $\leq 2\%$ );
- w ocenianym programie lekowym dawkowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX, w zakresie profilaktyki pierwotnej ciągłej, zostało określone jako podawanie czynnika w dawce 30-60 IU/kg m.c. 1-2 razy na tydzień, a dawkowanie w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu żylnego w ramach profilaktyki pierwotnej jako podawanie czynnika w następującym schemacie: pierwsza doba – 40-70 IU/kg m.c. co 8 godz., od drugiej do piątej doby – 30-50 IU/kg m.c. co 12 godz., szósta doba –

jednorazowo 30-50 IU/kg m.c. oraz dziesiąta doba (zdjęcie szwów) – jednorazowo 30-50 IU/kg m.c. Natomiast w badaniach opisanych w niniejszej AWA oceniających stosowanie nonakogu alfa, *Wu 2013*, *Berntrop 2012*, *Monahan 2010* oraz *Shapiro 2005*, dawkowanie określone było jako:

- ✓ badanie *Wu 2013*: podawanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX w dawce 20 IU/kg co 7 dni;
- ✓ badanie *Berntrop 2012*: nie wymieniono jak podawano rekombinowany czynnik krzepnięcia IX – do badania włączano pacjentów niezależnie od rodzaju stosowanego schematu leczenia;
- ✓ badanie *Monahan 2010*: rekombinowany czynnik krzepnięcia IX u 9 osób był podawany co 7 dni w dawce 42-105 IU/kg, u 1 osoby był podawany 1-2 razy w tygodniu w dawce 100 IU/kg, a u 12 osób co 2 tygodnie w dawce 33-87 IU/kg;
- ✓ badanie *Shapiro 2005*: nie podano dokładnego dawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX - było ono ustalane przez lekarza w oparciu o wytyczne, nasilenie i charakter krwawień, rodzaj zabiegu chirurgicznego i dostosowywane w zależności od wagi pacjenta oraz pomiarów aktywności czynnika w trakcie trwania badania;
- w przypadku populacji osób do 18 r.ż., z ciężką hemofilią B, nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia, które kwalifikują się do profilaktyki pierwotnej lub założenia centralnego dostępu dożylnego w ramach profilaktyki pierwotnej, według analityków Agencji część z badań dotycząca komparatora nie kwalifikuje się do włączenia do opisu ocenianego problemu zdrowotnego i nie została przedstawiona w niniejszej AWA:
  - ✓ *Andreeva 2015*: nie wskazano w jakim wieku była populacja, która została włączona do badania; nie wskazano czy badanie dotyczyło profilaktyki pierwotnej lub założenia centralnego dostępu dożylnego w ramach profilaktyki pierwotnej; nie wskazano czy pacjenci są nowozdiagnozowani, ani że wcześniej nie byli leczeni czynnikami osoczopochodnymi; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: umiarkowana lub ciężka hemofilia B – aktywność czynnika krzepnięcia IX na poziomie 1-3% lub < 1%);
  - ✓ *Valentino 2014*: w badaniu wskazano, że większość osób włączonych do badania to osoby powyżej 18 r.ż.; badanie dotyczyło profilaktyki wtórnej; nie wskazano czy pacjenci są nowozdiagnozowani; choć wykluczano pacjentów leczonych czynnikami krzepnięcia IX, nie wskazano, że miał to być czynnik osoczopochodny; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: umiarkowanie ciężka lub ciężka hemofilia B – koncentracja czynnika krzepnięcia IX na poziomie ≤ 2%);
  - ✓ *Yang 2012*: badanie dotyczyło populacji osób od 6 r.ż. (średnia wyniosła 26,0 lat (SD=13,6) – nie wskazano jaki odsetek badanych stanowiły osoby poniżej 18 r.ż.); badanie dotyczyło leczenia „na żądanie” rozumianego jako leczenie krwawienia, które wystąpiło u danego pacjenta; nie wskazano czy pacjenci są nowozdiagnozowani; badanie obejmujące osoby wcześniej leczone (nie podano jakim czynnikiem krzepnięcia); stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: łagodna, umiarkowana oraz ciężka hemofilia B);
  - ✓ *Roth 2001*: w badaniu osoby poniżej 15 lat stanowiły ok. 20% badanych, natomiast odsetek osób w wieku 15-40 lat wynosił ok 61% - nie podano jaki odsetek uczestników badania stanowiły osoby poniżej 18 r.ż.; badanie dotyczyło leczenia „na żądanie”, profilaktyki wtórnej oraz profilaktyki związanej z zabiegiem chirurgicznym (nie wskazano czy w ramach profilaktyki pierwotnej, czy wtórnej, dodatkowo wśród wymienionych zabiegów nie wymieniono założenia centralnego dostępu żylnego); nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych; osoby były wcześniej leczone czynnikami osoczopochodnymi; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: umiarkowanie ciężka lub ciężka hemofilia B – aktywność czynnika krzepnięcia IX na poziomie 1-5 IU/dl lub < 1 IU/dl);
  - ✓ *Amano 2014*: nie wskazano w jakim wieku była populacja, która została włączona do badania; uczestnicy badania stosowali leczenie „na żądanie”, profilaktykę ciągłą oraz związaną z zabiegiem chirurgicznym (nie wskazano czy w ramach profilaktyki pierwotnej, czy wtórnej; nie wiadomo, czy

wykonywane zabiegi chirurgiczne obejmowały założenie centralnego dostępu żylnego); nie wskazano czy pacjenci są nowozdiagnozowani, ani że wcześniej nie byli leczeni czynnikami osoczo pochodnymi; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: łagodna, umiarkowana i ciężka hemofilia B);

- ✓ *Lambert 2007*: badanie dotyczyło populacji osób od 12 r.ż. (średnia wyniosła 28,32 lata, a zakres wyniósł od 12 do 61 lat – nie wskazano jaki odsetek badanych stanowiły osoby poniżej 18 r.ż.); w badaniu część osób była leczona „na żądanie”, część przyjmowała tylko profilaktykę ciągłą, część osób zarówno leczenie „na żądanie” i profilaktykę ciągłą, a jedna osoba była leczona „na żądanie”, profilaktyką ciągłą oraz dodatkowo miała leczenie profilaktyczne związane z zabiegiem chirurgicznym (w badaniu nie podano czy była to profilaktyka pierwotna, czy wtórna); nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych; do badania włączano osoby wcześniej leczone, jednak nie wskazano jakimi czynnikami krzepnięcia; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: umiarkowanie ciężka lub ciężka hemofilia B – aktywność czynnika krzepnięcia IX na poziomie  $\leq 2\%$ );
- ✓ *Kavakli 2014*: średnia wieku uczestników badania to 31,1 lat (SD=12,6), zakres 12,1-53,7 lat – nie wskazano jaki odsetek uczestników był poniżej 18 r.ż.; uczestnicy badania stosowali leczenie „na żądanie”, profilaktykę ciągłą oraz związaną z zabiegiem chirurgicznym (nie wskazano czy w ramach profilaktyki pierwotnej, czy wtórnej; nie wiadomo, czy wykonywane zabiegi chirurgiczne obejmowały założenie centralnego dostępu żylnego); nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: umiarkowanie ciężka lub ciężka hemofilia B – skoncentrowanie czynnika krzepnięcia IX na poziomie  $\leq 2\%$ );
- ✓ *Korth-Bradley 2016*: średnia wieku uczestników badania to 27,4 lat (zakres: 12-59 lat) – nie wskazano jaki odsetek uczestników był poniżej 18 r.ż.; uczestnicy badania stosowali leczenie „na żądanie”, profilaktykę ciągłą oraz pojedyncze osoby również profilaktykę związaną z zabiegiem chirurgicznym (nie wskazano czy w ramach profilaktyki pierwotnej, czy wtórnej; zabiegi chirurgiczne nie obejmowały założenia centralnego dostępu żylnego); nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych; osoby były wcześniej leczone czynnikiem krzepnięcia, nie podano jednak jakim; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: umiarkowanie ciężka lub ciężka hemofilia B – aktywność czynnika krzepnięcia IX na poziomie  $\leq 2\%$ );
- ✓ *Laws 2011*: badanie dotyczyło leczenia profilaktycznego, jednak nie określono, czy była to profilaktyka pierwotna lub założenie dostępu żylnego w ramach profilaktyki pierwotnej; nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych; nie określono, czy pacjenci byli wcześniej leczeni czynnikami osoczo pochodnymi; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: hemofilia B);
- w przypadku populacji osób do 18 r.ż., z ciężką hemofilią B (poziom aktywności czynnika krzepnięcia IX  $\leq 1\%$  poziomu normalnego), nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia, które kwalifikują się do profilaktyki pierwotnej lub założenia centralnego dostępu dożylnego w ramach profilaktyki pierwotnej, według analityków Agencji część z badań dla komparatora cechuje się ograniczeniami, tj.:
  - ✓ *Shapiro 2005*: badanie dotyczące zarówno populacji dzieci z profilaktyką pierwotną oraz wtórną (w badaniu wyniki zostały podane łącznie), część z osób miała zakładany centralny dostęp żylny (nie wskazano czy w ramach profilaktyki pierwotnej, czy wtórnej; wyniki dla osób z założeniem centralnego dostępu żylnego nie zostały wyszczególnione); nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: umiarkowanie ciężka lub ciężka hemofilia B – aktywność czynnika krzepnięcia na poziomie 1-3 IU/dl lub  $< 1$  IU/dl);
  - ✓ *Monahan 2010*: część z badanych osób rozpoczęła leczenie „na żądanie”, ale ostatecznie wszyscy pacjenci byli leczeni profilaktyką ciągłą, jednak nie podano informacji czy stosowana profilaktyka była wtórna, czy pierwotna; nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych;

- tylko jedna osoba nie była w ogóle wcześniej leczona czynnikiem krzepnięcia IX, natomiast pozostałe osoby były wcześniej leczone, jednak nie wskazano jakimi czynnikiem krzepnięcia;
- ✓ *Wu 2013*: w badaniu nie podano informacji jaki rodzaj profilaktyki był stosowany; nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych; tylko jedna osoba nie była w ogóle wcześniej leczona czynnikiem krzepnięcia IX, natomiast pozostałe osoby były wcześniej leczone, jednak nie wskazano jakim czynnikiem krzepnięcia; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: umiarkowana lub ciężka hemofilia B);
  - ✓ *Berntrop 2012*: w badaniu brało udział ok. 30% osób poniżej 18 r.ż. (wyniki podane dla tej subpopulacji); część osób była leczona „na żądanie”, część osób była leczona profilaktycznie, a część miała profilaktykę w związku z zabiegiem chirurgicznym (nie podano informacji czy stosowana profilaktyka była wtórna, czy pierwotna); nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych; część osób nie była wcześniej leczona czynnikiem krzepnięcia, natomiast część osób była wcześniej leczona, jednak nie wskazano jakim czynnikiem; stopień ciężkości hemofilii obejmował szerszy zakres niż ten wskazany w ocenianym programie lekowym (badanie: wszystkie stopnie ciężkości hemofilii B);
  - do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 20 badań o niższej wiarygodności. W opinii analityków Agencji nie wszystkie z nich odpowiadają kryteriom włączenia do przeglądu systematycznego. W pierwszej kolejności oparto się na weryfikacji wieku uczestników badań wymienionych przez wnioskodawcę. Według analityków Agencji powinno uwzględnić się jedynie badania dotyczące populacji osób poniżej 18 r.ż., badania dotyczących szerszej populacji w przypadku wyszczególnienia wyników dla dzieci oraz badania, w których zawarto informację o odsetku osób poniżej 18 r.ż. i gdzie był on większy niż 50%. Natomiast wśród badań, które nie powinny być brane pod uwagę przy ocenianym problemie decyzyjnym znajdują się:
    - ✓ badania *Shapiro 2016, Powell 2015, Powell 2014, Hermans 2014, Auerswald 2013, Luk 2011* oraz *Sommer 2014* – publikacje oparte na badaniu B-LONG, bez wyszczególnienia wyników dla populacji uczestników w wieku 12-17 lat;
    - ✓ badania *Korth Bradley 2015, Goldsmith 1999* – brak informacji na temat wieku uczestników;
    - ✓ badanie *Ragni 2002* – odsetek pacjentów w wieku 3-19 lat wyniósł ok. 18% (brak wyników dla tej subpopulacji);
    - ✓ badanie *Croteau 2015* – brak informacji o wieku pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Alprolix;
    - ✓ badanie *Rendo 2015* – metaanaliza badań, w tym badań uznanych przez analityków Agencji za niezwiązane z ocenianym problemem decyzyjnym;
    - ✓ badanie *Shafer 2014* – analiza post hoc badania *Valentino 2014*, które przez analityków Agencji zostało uznane za niezwiązane z ocenianym problemem decyzyjnym (większość uczestników stanowiły osoby powyżej 18 r.ż.),
  - w części badań stosowano m.in. reformułowany nonakog alfa: *Berntrop 2012, Lambert 2007*;
  - wśród przeglądów systematycznych przedstawionych przez wnioskodawcę żaden nie spełnia kryterium włączenia pacjentów pediatrycznych, w związku z tym, w niniejszej AWA nie odniesiono się do wniosków z nich płynących.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W analizie klinicznej wnioskodawcy ocena skuteczności stosowania eftrenonakogu alfa w populacji dzieci z hemofilią B do 12 r.ż. została przedstawiona w oparciu o badanie eksperymentalne KIDS B-LONG oraz jego przedłużoną fazę, badanie B-YOND. Ocena skuteczności stosowania eftrenonakogu alfa w populacji osób z hemofilią B w wieku 12 lat i więcej została przedstawiona w oparciu o badanie eksperymentalne B-LONG oraz jego przedłużoną fazę, badanie B-YOND. Ocena skuteczności stosowania nonakogu alfa w populacji dzieci do 15 r.ż. została przedstawiona w oparciu o 1 prospektywne badanie opisowe (*Wu 2013*) oraz 2 prospektywne badania eksperymentalne jednoramienne (*Monahan 2010, Shapiro 2005*). Ocena skuteczności stosowania nonakogu alfa w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) została przedstawiona w oparciu o: 3 wieloośrodkowe badania z randomizacją (*Andreeva 2015, Valentino 2014, Lambert 2007*) oraz 7 badań prospektywnych (*Amano 2014, Berntrop 2012, Laws 2011, Yang 2012, Roth 2001, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016*).

W ramach AWA przedstawiono jedynie wyniki dotyczące populacji osób poniżej 18 r.ż. (nie rozpatrywano badań, w których nie podano wieku uczestników lub w przypadku gdy odsetek osób poniżej 18 r.ż. nie przekraczał 50%).

Przedstawiono jedynie wyniki dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych. Wyjątkiem jest zestawienie wyników dla eftrenonakogu alfa oraz nonakogu alfa, w którym przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych, według informacji zaprezentowanych w AKL wnioskodawcy.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

#### ❖ Eftrenonakog alfa (dzieci < 12 r.ż.)

##### Roczny wskaźnik krwawień

W badaniu KIDS B-LONG przedstawiono wyniki dotyczące rocznego wskaźnika krwawień. Mediana rocznego wskaźnika krwawień w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniosła 1,97 i była wyższa w starszej grupie wiekowej. Liczba epizodów krwawień na rok wynosiła od 0 do 10.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Roczny wskaźnik krwawień - dane przedstawione dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa w trakcie trwania badania (KIDS B-LONG)

Punkt końcowy	Grupa < 6 lat, N=15 (%)	Grupa ≥ 6 i < 12 lat, N=15 (%)	Razem, N=30
Roczny wskaźnik krwawień w przeliczeniu na jednego pacjenta, mediana [IQR]	1,09 [0,0; 2,9]	2,13 [0,0; 4,17]	1,97 [0,0; 3,13]
Roczny wskaźnik krwawień w przeliczeniu na jednego pacjenta, średnia (SD)	1,72 (1,93)	2,80 (3,17)	2,26 (2,64)
Roczny wskaźnik krwawień samoistnych do stawów, mediana [IQR]	0,00 [0,00; 1,20]	0,00 [0,00; 2,20]	bd
Roczny wskaźnik krwawień – liczba epizodów krwawień na rok, n (%)	0	6 ( 40,0%)	4 ( 26,7%)
	> 0-5	7 ( 46,7%)	9 ( 60,0%)
	> 5-10	2 ( 13,3%)	2 ( 13,3%)
	> 10-20	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	> 20	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Roczny wskaźnik krwawień w przeliczeniu na jednego pacjenta - ostatnie 3 miesiące badania <sup>^</sup> , mediana [IQR]	0,00 [0,00; 4,01] N=13	0,00 [0,00; 4,01] N=15	0,00 [0,00; 4,01] N=28
Roczny wskaźnik krwawień w przeliczeniu na jednego pacjenta - ostatnie 6 miesięcy badania <sup>^^</sup> , mediana [IQR]	2,00 [0,00; 3,99] N=11	2,00 [0,00; 3,99] N=14	2,00 [0,00; 3,99] N=25
Roczny wskaźnik krwawień samoistnych, mediana [IQR]	0,00 [0,00; 1,09]	0,00 [0,00; 2,09]	0,00 [0,00; 1,16]



Punkt końcowy		Grupa < 6 lat, N=15 (%)	Grupa ≥ 6 i < 12 lat, N=15 (%)	Razem, N=30
Roczny wskaźnik krwawień pourazowych, mediana [IQR]		0,00 [0,00; 2,22]	1,06 [0,00; 2,21]	0,53 [0,00; 2,21]
Roczny wskaźnik krwawień do stawów, mediana (zakres)	Ogółem	0,00 (0,0; 2,3)	1,06 (0,0; 8,7)	0,00 (0,0; 8,7)
	Samoistne	0,00 (0,0; 1,2)	0,00 (0,0; 2,2)	0,00 (0,0; 2,2)
	Pourazowe	0,00 (0,0; 1,2)	0,00 (0,0; 8,7)	0,00 (0,0; 8,7)
Roczny wskaźnik krwawień do mięśni, mediana (zakres)	Ogółem	0,00 (0,0; 1,9)	0,00 (0,0; 3,1)	0,00 (0,0; 3,1)
	Samoistne	0,00 (0,0; 1,9)	0,00 (0,0; 1,1)	0,00 (0,0; 1,9)
	Pourazowe	0,00 (0,0; 1,1)	0,00 (0,0; 2,1)	0,00 (0,0; 2,1)
Roczny wskaźnik krwawień wewnętrznych, mediana (zakres)	Ogółem	0,00 (0,0; 3,4)	0,00 (0,0; 1,2)	0,0 (0,0; 3,4)
	Samoistne	0,00 (0,0; 2,9)	0,00 (0,0; 1,2)	0,00 (0,0; 2,9)
	Pourazowe	0,00 (0,0; 3,4)	0,00 (0,0; 0,0)	0,00 (0,0; 3,4)
Roczny wskaźnik krwawień do błon śluzowych skóry, mediana (zakres)	Ogółem	0,00 (0,0; 4,3)	0,00 (0,0; 1,1)	0,0 (0,0; 4,3)
	Samoistne	0,00 (0,0; 2,9)	0,00 (0,0; 0,0)	0,00 (0,0; 2,9)
	Pourazowe	0,00 (0,0; 4,3)	0,00 (0,0; 1,1)	0,00 (0,0; 4,3)

^ dla pacjentów biorących udział w badaniu przez co najmniej 6 miesięcy; ^^ dla pacjentów biorących udział w badaniu przez co najmniej 9 miesięcy

### Redukcja rocznego wskaźnika krwawień

Przeprowadzona analiza wyników badania KIDS B-LONG wykazała, że w porównaniu z liczbą epizodów krwawienia w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania podczas stosowania czynników krzepnięcia IX (na podstawie historycznych danych zgłaszanych przez pacjentów) nastąpiło obniżenie rocznego wskaźnika krwawień w wyniku zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne czynnikiem krzepnięcia IX przed rozpoczęciem badania w grupie osób między 6. a 12. rokiem życia, a u pacjentów w wieku < 6 lat mediana rocznego wskaźnika krwawień w trakcie badania oraz przed rozpoczęciem badania była porównywalna.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Redukcja rocznego wskaźnika krwawień – pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne przed rozpoczęciem badania (KIDS B-LONG)

Punkt końcowy	Grupa < 6 lat, N=15	Grupa ≥ 6 i < 12 lat, N=15	Razem, N=30
Roczny wskaźnik krwawień w trakcie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, mediana [zakres]	3,00 [0,0; 17,0]	2,00 [0,0; 72,2]	2,50 [0,0; 72,0]
Roczny wskaźnik krwawień - w trakcie badania, mediana [zakres]	1,09 [0,0; 5,6]	2,13 [0,0; 10,0]	1,97 [0,0; 10,0]
Różnica - MD mediana [zakres]	0,00 [-14,8; 0,9]	-0,94 [-67,6; 7,0]	-0,47 [-67,6; 7,0]
Roczny wskaźnik krwawień w trakcie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, mediana; [zakres]	3,00 [0,0; 17,0]	2,00 [0,0; 72,0]	2,50 [0,0; 72,0]
Roczny wskaźnik krwawień - w trakcie badania, mediana; [zakres]	1,09 [0,0; 5,6]	2,13 [0,0; 10,0]	1,97 [0,0; 10,0]
Różnica - MD mediana; [zakres]	0,00 [-14,8; 0,9]	-0,94 [-67,6; 7]	-0,47 [-67,6; 7]
Roczny wskaźnik krwawień - w trakcie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, oszacowany za pomocą modelu ujemnej regresji dwumianowej, (95% CI)	3,88 (2,19; 6,87)	7,20 (2,10; 24,66)	5,54 (2,41; 12,72)
Roczny wskaźnik krwawień - w trakcie badania oszacowany za pomocą modelu ujemnej regresji dwumianowej, (95% CI)	1,80 (1,05; 3,10)	2,80 (1,61; 4,85)	2,31 (1,54; 3,47)
Stosunek rocznego wskaźnika krwawień <sup>^</sup> w trakcie badania do rocznego wskaźnika krwawień <sup>^</sup> przed rozpoczęciem badania, (95% CI), p	0,46 (0,25; 0,85) p= 0,0127	0,39 (0,11; 1,36) p= 0,1397	0,42 (0,18; 0,97) p= 0,0419

<sup>^</sup> roczne wskaźniki krwawień oszacowane za pomocą modelu ujemnej regresji dwumianowej

## Odpowiedź na wstrzyknięcie leku w przypadku wystąpienia krwawienia

Dane dotyczące odpowiedzi na wstrzyknięcie leku w przypadku wystąpienia krwawienia zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 45-46.

### Ogólna ocena odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia przeprowadzona przez lekarza

Przeprowadzona analiza wyników badania KIDS B-LONG wykazała, że w obu grupach wiekowych (grupa: wiek < 6 lat oraz grupa: wiek ≥ 6 lat i < 12 lat) ponad 85% odpowiedzi na leczenie eftrenonakogiem alfa została oceniona przez lekarza jako doskonała.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ogólna ocena odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia przeprowadzonej przez lekarza (KIDS B-LONG)

Punkt końcowy		Grupa < 6 lat, N=15	Grupa ≥ 6 i <12 lat, N=15	Razem, N=30
Liczba analizowanych odpowiedzi na leczenie, n		48	59	107
Ogólna ocena odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia oceniana przez lekarza za pomocą 4-punktowej skali	Doskonała	41 (85,4 %)	53 (89,8 %)	94 (87,9 %)
	Skuteczna	7 (14,6 %)	6 (10,2 %)	13 (12,1 %)
	Częściowa skuteczna	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Nieskuteczna	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

### Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX

Dane z badania KIDS B-LONG wskazują, że u żadnego pacjenta, w żadnej z badanych grup, nie stwierdzono obecności inhibitora w okresie obserwacji ≥ 50 ED oraz obecności inhibitora niezależnie od długości okresu obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (KIDS B-LONG)

Punkt końcowy		Grupa < 6 lat, n (%) [95%CI]	Grupa ≥ 6 i < 12 lat, n (%) [95%CI]	Razem, n (%) [95%CI]
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX	Odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora w okresie obserwacji ≥ 50 ED	0 (0,0 %) [0; 30,85]; N=10	0 (0,0%) [0; 23,16]; N=13	0 (0,00 %) [0; 14,25]; N=23
	Odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora niezależnie od długości okresu obserwacji	0 (0,0 %) [0; 21,8]; N=15	0 (0,0 %) [0; 21,8]; N=15	0 (0,0 %) [0; 11,57]; N=30

### Roczne zużycie – w zależności od przyczyny wstrzyknięcia leku

Dane dotyczące rocznego zużycia czynnika krzepnięcia IX w zależności od przyczyny wstrzyknięcia leku zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 47-48.

### Średnia tygodniowa dawka – w zależności od przyczyny wstrzyknięcia leku

Dane dotyczące średniej tygodniowej dawki czynnika krzepnięcia IX w zależności od przyczyny wstrzyknięcia leku zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 47-48.

### Przerwa pomiędzy dawkami

W badaniu KIDS B-LONG podano informacje na temat średniej przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami eftrenonakogu alfa podawanego w leczeniu profilaktycznym, która wynosiła około 7 dni. U 96,7% uczestników badania (N=29 os.) w ciągu trwania badania nie zmieniono początkowo ustalonego schematu podawania leku raz w tygodniu. Natomiast podczas profilaktycznego podawania innych czynników krzepnięcia IX (u 93,3% osób był to rekombinowany czynnik krzepnięcia) przed rozpoczęciem badania, większość (70%) pacjentów raportowała przyjmowanie dwóch wstrzyknięć leku w tygodniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Średnia przerwa pomiędzy dawkami (KIDS B-LONG)

Punkt końcowy	Grupa <6 lat, N=15	Grupa ≥6 i <12 lat, N=15	Wszyscy pacjenci, N=30
Średnia przerwa pomiędzy dawkami podana w dniach, mediana [zakres]	6,99 [6,9; 10,8]	6,99 [5,9; 8,1]	6,99 [5,9; 10,8]

### Czas od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia samoistnego krwawienia

W badaniu KIDS B-LONG zamieszczono informacje na temat czasu od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia samoistnego krwawienia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Czas od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia samoistnego krwawienia (KIDS B-LONG)

Punkt końcowy		Grupa <6 lat, mediana [IQR], średnia (SD)	Grupa ≥6 i <12 lat, mediana [IQR], średnia (SD)	Wszyscy pacjenci, mediana [IQR], średnia (SD)
Czas od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia samoistnego krwawienia; dni	W przeliczeniu na jeden samoistny epizod krwawienia	3,97 [0,71; 4,27] (3,19 ± 2,46) N=15, n=5	5,55 [3,30; 6,04] (4,65 ± 1,93) N=15, n=11	4,90 [2,97; 5,94] (4,20 ± 2,14) N=30, n=16
	W przeliczeniu na jednego pacjenta	4,12 [2,33; 5,30] (3,82 ± 2,34) N=15, n=4	5,52 [4,41; 6,04] (4,84 ± 1,8) N=15, n=6	4,86 [3,97; 6,04] (4,43 ± 1,97) N=30, n=10

### Liczba wstrzyknięć potrzebnych do opanowania krwawienia

Dane dotyczące liczby wstrzyknięć potrzebnej do opanowania krwawienia zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 48-49.

### Całkowita dawka potrzebna do opanowania krwawienia

Dane dotyczące liczby wstrzyknięć potrzebnej do opanowania krwawienia zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 48-49.

### Poziom aktywności fizycznej

Przeprowadzona analiza wyników badania KIDS B-LONG wykazała, że u ponad połowy pacjentów po leczeniu eftrenonakogiem alfa poziom aktywności fizycznej zwiększył się w porównaniu do poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania. W trakcie badania 77% pacjentów utrzymało lub zwiększyło poziom swojej aktywności fizycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Poziom aktywności fizycznej (KIDS B-LONG)

Punkt końcowy		Grupa < 6 lat, N=15	Grupa ≥ 6 i < 12 lat, N=15	Wszyscy pacjenci, n (%), N=30
Poziom aktywności fizycznej względem poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania	Większy	bd	bd	17 (57,0%*)
	Taki sam			6 (20,0%*)
	Mniejszy			3 (10,0%*)
	Nieokreślony			4 (13,0%*)

\* obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

### Roczny wskaźnik krwawień w zależności od zmiany poziomu aktywności fizycznej

Przeprowadzona analiza wyników badania KIDS B-LONG wykazała, że niezależnie od obserwowanej zmiany poziomu aktywności fizycznej, roczny wskaźnik krwawień u pacjentów leczonych eftrenonakogiem alfa utrzymywał się na niskim poziomie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Roczny wskaźnik krwawień w zależności od zmiany poziomu aktywności fizycznej (KIDS B-LONG)

Punkt końcowy		Grupa < 6 lat, N=15	Grupa ≥ 6 i < 12 lat, N=15	Wszyscy pacjenci, mediana (IQR), N=30
Roczny wskaźnik krwawień u pacjentów z wyższym poziomem aktywności fizycznej względem poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania	Przed rozpoczęciem badania	bd	bd	2,00 (0,00; 3,00), N=17
	W trakcie trwania badania			2,09 (0,00; 3,13), N=17
Roczny wskaźnik krwawień u pacjentów z takim samym poziomem aktywności fizycznej względem poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania	Przed rozpoczęciem badania	bd	bd	2,50 (0,00; 3,00), N=6
	W trakcie trwania badania			0,53 (0,00; 2,90), N=6
Roczny wskaźnik krwawień u pacjentów z niższym poziomem aktywności fizycznej względem poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania	Przed rozpoczęciem badania	bd	bd	5,00 (2,00; 6,00), N=3
	W trakcie trwania badania			1,85 (1,06; 5,43), N=3
Roczny wskaźnik krwawień u pacjentów z nieokreślonym poziomem aktywności fizycznej względem poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania	Przed rozpoczęciem badania	bd	bd	7,00 (3,50; 13,00), N=4
	W trakcie trwania badania			2,21 (1,09; 3,92), N=4

### Jakość życia

Wyniki badania KIDS B-LONG wskazują na to, że w przypadku stosowania eftrenonakogu alfa, u pacjentów w wieku <6 lat obserwowano poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat. Również w przypadku jakości życia ocenianej przez pacjentów w wieku co najmniej 5 lat i ich rodziców za pomocą kwestionariusza CHO-KLAT wykazano niewielką poprawę. Natomiast w przypadku pacjentów w wieku od 7 do < 12 lat jakość życia oceniona za pomocą wizualnej skali analogowej EQ-5D-Y nie uległa zmianie względem wartości początkowych.

Szczegóły wyników uzyskanych za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat (KIDS B-LONG)

Punkt końcowy		Grupa < 6 lat, mediana (zakres)	Grupa ≥ 6 i < 12 lat, mediana (zakres)	Wszyscy pacjenci, mediana (zakres)
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat	Na początku badania	9,3 (0; 25), N=13	7,9 (0; 32), N=13	8,3 (0; 32), N=26
	Na końcu badania	5,0 (0; 31), N=13	8,4 (2; 22), N=12	7,1 (0; 31), N=25
Różnica względem wartości początkowych w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat		-2,1 (-11; 19), N=13	0,1 (-13; 3), N=12	-0,7 (-13; 19), N=25

### Profil farmakokinetyczny

Dane na temat profilu farmakokinetycznego eftrenonakogu alfa zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 51-52.

### Wyniki badania B-YOND (przedłużona faza m.in. badania KIDS B-LONG)

W momencie prezentowania wyników badania B-YOND (17 październik 2014 roku) u żadnego z 23 pacjentów nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX. W porównaniu do dawkowania stosowanego na końcu badania KIDS B-LONG u 70% pacjentów całkowita cotygodniowa dawka eftrenonakogu alfa nie zmieniła się lub została zmniejszona w czasie trwania badania B-YOND (mediana całkowitej tygodniowej dawki eftrenonakogu alfa w trakcie badania B-YOND wynosiła 60,0 [IQR: 50,0; 70,0] j.m./kg). W trakcie badania u 22 z 23 pacjentów (96%) nie zmieniono lub wydłużono przerwy pomiędzy kolejnymi profilaktycznymi wstrzyknięciami leku, w tym u 4 pacjentów odstępy te wydłużono do 10 dni (3 pacjentów) lub 14 dni (1 pacjent).

Tabela 25. Skuteczność kliniczna eftrenonakogu alfa analizowana w badaniu B-YOND

Punkt końcowy	Cotygodniowe leczenie profilaktyczne, mediana (IQR)		Zindywidualizowane leczenie profilaktyczne, mediana (IQR)*	Zmodyfikowane leczenie profilaktyczne, mediana (IQR)*
	< 6 lat, N=9	≥ 6 i < 12 lat, N=10	≥ 6 i < 12 lat, N=5	≥ 6 i < 12 lat, N=1
Roczny wskaźnik krwawień	0,0 (0,0; 1,3)	2,7 (1,1; 3,2)	2,4 (2,0; 6,3)	3,1
Roczny wskaźnik krwawień samoistnych	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 3,2)	0,0 (0,0; 0,9)	0,0
Roczny wskaźnik krwawień samoistnych do stawów	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,6)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0

\* żaden z pacjentów w wieku <6 lat nie otrzymał zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego, ani zmodyfikowanego leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa

Mediana rocznego wskaźnika krwawień utrzymywała się na niskim poziomie w obu grupach wiekowych pacjentów. Ogólna mediana rocznego wskaźnika krwawień samoistnych jak i samoistnych krwawień do stawów wynosiła 0,00 we wszystkich analizowanych schematach leczenia.

#### ❖ Eftrenonakog alfa (osoby ≥ 12 r.ż.)

W badaniu B-LONG, w którym przedmiotem oceny było stosowanie eftrenonakogu alfa w grupie osób w wieku 12 i więcej lat, dzieci w wieku 12-17 lat stanowiły jedynie ok. 9% uczestników. W przedstawionych publikacjach źródłowych, dla tej subgrupy pacjentów, odnaleziono jedynie wyniki dotyczące rocznego wskaźnika krwawień (wyniki przedstawiono poniżej). Reszta wyników dotycząca skuteczności, odnosząca się do całej populacji pacjentów, została przedstawiona w AKL wnioskodawcy na str. 60-78.

#### Roczny wskaźnik krwawień

Według wyników badania B-LONG dla pacjentów w przedziale wiekowym 12-17 lat, roczny wskaźnik krwawień dla grupy mającej profilaktykę ciągłą podawaną cotygodniowo wyniósł: mediana – 2,57, średnia – 2,07, natomiast dla grupy osób z profilaktyką zindywidualizowaną: mediana – 3,12, średnia – 4,43.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Roczny wskaźnik krwawień (subpopulacja osób 12-17 lat, badanie B-LONG)

Grupa	n	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	25-ty i 75-ty percentyl
Profilaktyka ciągła stosowana cotygodniowo	6	2,07 (1,738)	2,57 (0,0; 4,2)	0,00; 3,13
Profilaktyka zindywidualizowana	3	4,43 (2,725)	3,12 (2,6; 7,6)	2,61; 7,56

#### ❖ Nonakog alfa (osoby do 18 r.ż.)

#### Całkowita redukcja krwawień – redukcja względem wartości początkowych

Według danych przedstawionych w badaniu *Wu 2013*, obserwowana całkowita redukcja krwawień względem wartości początkowych wyniosła 67,7%. Redukcja krwawienia w porównaniu do stosowanego przed rozpoczęciem badania leczenia doraźnego oraz profilaktycznego wynosiła odpowiednio 78,6% oraz 47,8%.

#### Poprawa życia codziennego

Według danych przedstawionych w badaniu *Wu 2013*, poprawę w zakresie życia codziennego obserwowano u 88,9% pacjentów – poprawę raportowano u 5/6 pacjentów stosujących leczenie doraźne przed włączeniem do badania lub brak leczenia przed rozpoczęciem badania oraz u 3/3 pacjentów leczonych profilaktycznie przed włączeniem do badania.

#### Obecność inhibitora czynnika krzepnięcia IX

Według danych przedstawionych w badaniu *Wu 2013*, tylko u jednego pacjenta wynik testu na obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX wykazał przejściową obecność inhibitorów na poziomie 0,6 jednostek Bethesda/ml, ale stężenie inhibitorów w trakcie badania malało, a na końcu badania u wszystkich pacjentów test nie wykazał obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia.

Według danych przedstawionych w badaniu *Berntrop 2012* dla populacji osób poniżej 18 r.ż., rozwój inhibitorów czynnika krzepnięcia IX zaobserwowano u 1 na 41 uczestników badania (2,4%).

### Roczny wskaźnik krwawień

W badaniu *Monahan 2010* przedstawiono dane dotyczące rocznego wskaźnika krwawień, ogółem oraz z podziałem na poszczególne schematy profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia IX. Wartość rocznego wskaźnika krwawień samoistnych, bez względu na częstość wstrzyknięć czynnika krzepnięcia IX, wyniósł 0,58; roczny wskaźnik krwawień do stawów, bez względu na częstość wstrzyknięć czynnika krzepnięcia IX, wyniósł 1,0; natomiast roczny wskaźnik krwawień ogółem, bez względu na częstość wstrzyknięć czynnika krzepnięcia IX, wyniósł 3,7.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Roczny wskaźnik krwawień z uwzględnieniem częstości wstrzyknięć czynnika krzepnięcia IX (badanie *Monahan 2010*)

Częstość wstrzyknięć	N	Wiek pacjentów (lata) – mediana (zakres)	Czas trwania profilaktyki (miesiące) – średnia (SD)	Roczny wskaźnik krwawień		
				Samoistnych	Do stawów	Ogólnie
1 raz w tygodniu	9	2,5 (0,6; 4,3)	8,0 (2,7)	0,84	1,4	3,1
1-2 razy w tygodniu	1	1,0	2,5	0,0	0,0	4,9
2 razy w tygodniu	12	3,6 (1,2; 4,8)	5,9 (1,1)	0,34	0,69	4,3
<b>Razem</b>	<b>22</b>	<b>2,9 (0,6; 4,8)</b>	<b>6,6 (2,3)</b>	<b>0,58</b>	<b>1,0</b>	<b>3,7</b>

Łącznie odnotowano 44 epizody krwawienia, które wystąpiły podczas leczenia profilaktycznego nonakogiem alfa u 15 pacjentów. Większość krwawień była spowodowana urazem (84%), wystąpiła do innych miejsc niż stawy (73%) i wystąpiła w czasie >48 godzin po wstrzyknięciu leku (61%). Samoistne krwawienia były rzadko obserwowane w ciągu 48 godzin od wstrzyknięcia leku. Pojedyncze samoistne krwawienie do kolana w okresie krótszym niż 48 godzin od podania leku odnotowano u 3-letniego pacjenta, u którego już wcześniej występowały ciężkie epizody krwawień wymagających hospitalizacji, w tym krwawienia właśnie do stawu kolanowego. U tego pacjenta odnotowano aż 5 krwawień do stawów, co stanowiło 42% wszystkich obserwowanych krwawień do stawów w trakcie badania, 3 z 5 (60%) krwawień do stawów, które wystąpiły u chłopca były to krwawienia do stawu kolanowego. Ogólnie u 91% pacjentów odnotowano ≤1 krwawienie do stawu w trakcie leczenia profilaktycznego.

### Odsetek pacjentów bez krwawień

Według danych przedstawionych w badaniu *Monahan 2010*, odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie w trakcie leczenia profilaktycznego wyniósł 32%, odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie samoistne w trakcie leczenia profilaktycznego wyniósł 77%, natomiast odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie do stawów w trakcie leczenia profilaktycznego wyniósł 68%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Odsetek pacjentów bez krwawień (*Monahan 2010*)

Punkt końcowy	Nonakog alfa, N=22
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie w trakcie leczenia profilaktycznego	7 (32%)
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie samoistne w trakcie leczenia profilaktycznego	17 (77%)
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie do stawów w trakcie leczenia profilaktycznego	16 (68%)

Innymi punktami końcowymi z badania *Monahan 2010* przedstawionymi w AKL wnioskodawcy są: liczba wstrzyknięć leku potrzebna do opanowania krwawienia, odpowiedź na wstrzyknięcie leku w przypadku krwawienia oraz liczba wstrzyknięć leku i dawki leku na jedno wstrzyknięcie. Dane dotyczące tych punktów końcowych znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 91-92.

### Krwawienia w trakcie leczenia profilaktycznego

Według danych przedstawionych w badaniu *Shapiro 2005*, u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa łącznie odnotowano 246 epizodów krwawień. Większość krwawień samoistnych (89%) wystąpiła po ponad 48 godzinach od wstrzyknięcia leku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Krwawienia w trakcie leczenia profilaktycznego (*Shapiro 2005*)

Punkt końcowy		Nonakog alfa (rutynowe leczenie profilaktyczne), N=32
Odsetek pacjentów bez krwawień – n (%)		5 (16%)
Odsetek pacjentów, u których odnotowano krwawienie – n (%)		27 (84%)
Liczba krwawień		246
Liczba krwawień w zależności od etiologii** - n (%)	Samoistne	56 (22,8%*)
	Pourazowe	175 (71,1%*)
	Nieznane	15 (6,1%*)

\* obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych; \*\* względem liczby wszystkich krwawień odnotowanych podczas leczenia profilaktycznego

Innymi punktami końcowymi z badania *Shapiro 2005* przedstawionymi w AKL wnioskodawcy są: ekspozycja pacjentów na nonakog alfa w zależności od stosowanego schematu leczenia, liczba krwawień w trakcie leczenia doraźnego oraz odpowiedź na wstrzyknięcie. Dane dotyczące tych punktów końcowych znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 93-94.

#### ❖ Nonakog alfa (populacja mieszana: dzieci i dorośli)

Dane dotyczące wyników skuteczności oraz profil farmakokinetyczny w populacji mieszanej (dzieci oraz dorośli) zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 108-125.

#### ❖ Zestawienie wyników dla eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa dla wspólnych punktów końcowych

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono zestawienie danych dla populacji pediatrycznej (do 14 r.ż.). Ze względu na niewielki odsetek dzieci poniżej 18 r.ż. w badaniach dotyczących mieszanej populacji pacjentów (dzieci i dorośli), zostały one wykluczone z tego zestawienia.

Do zestawienia wykorzystano dane z badań KIDS B-LONG, *Wu 2013*, *Monahan 2010* oraz *Shapiro 2005*. Okresy obserwacji, to: badanie KIDS B-LONG – 50 ED (50 tygodni  $\pm$  7 dni), badanie *Wu 2013* – średnia to 25 tygodni (17-27), badanie *Monahan 2010* – 6-12 miesięcy (mediana czasu udziału w badaniu to 31,3 tygodnie (7,9-65,3)) oraz badanie *Shapiro 2005* – minimalnie 2 lata, maksymalnie 5 lat lub 100 dni ekspozycji (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

Na podstawie tych danych można stwierdzić, że:

- podczas stosowania terapii eftrenonakogiem alfa roczny wskaźnik krwawień był niższy niż podczas leczenia nonakogiem alfa, w analizowanych okresach obserwacji;
- doskonałą lub dobrą odpowiedź na leczenie w przypadku wystąpienia krwawienia obserwowano w przypadku porównywalnego odsetka krwawień (około 90%) podczas leczenia eftrenonakogiem alfa jak i nonakogiem alfa;
- u żadnego z pacjentów stosujących leczenie eftrenonakogiem alfa nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, podczas gdy w czasie terapii nonakogiem alfa u niektórych pacjentów obserwowano występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy na str. 133-138.

Tabela 30. Zestawienie danych w zakresie wspólnych punktów końcowych (eftrenonakog alfa vs nonakog alfa)

Punkt końcowy	Badanie	Eftrenonakog alfa		Nonakog alfa
		Wiek < 6 lat	Wiek 6-12 lat	
Roczny wskaźnik krwawień ogółem	KIDS B-LONG vs Monahan 2010	Me=1,09 [0,0; 2,9]	Me=2,13 [0,0; 4,17]	Średnia=3,7
Doskonała lub dobra odpowiedź na wstrzyknięcie leku w przypadku wystąpienia krwawienia	KIDS B-LONG vs Monahan 2010	17 (89,5%)	30 (88,2%)	39 (89%)
	KIDS B-LONG vs Shapiro 2005			leczenie doraźne: 938 (94,1%); rutynowa profilaktyka: 157 (91,3%)
Umiarkowana odpowiedź na wstrzyknięcie leku w przypadku wystąpienia krwawienia	KIDS B-LONG vs Monahan 2010	1 (5,3%)	4 (11,8%)	5 (11%)
	KIDS B-LONG vs Shapiro 2005			leczenie doraźne: 29 (2,9%); rutynowa profilaktyka: 11 (6,4%)
Brak odpowiedzi na wstrzyknięcie leku w przypadku wystąpienia krwawienia	KIDS B-LONG vs Monahan 2010	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	KIDS B-LONG vs Shapiro 2005			leczenie doraźne: 10 (1,0%); rutynowa profilaktyka: 3 (1,7%)
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX [zakres]	KIDS B-LONG vs Wu 2013	0 (0,0%) [0; 21,8]	0 (0,0%) [0; 21,8]	1 (9,1%)
	KIDS B-LONG vs Monahan 2010			1 (4,0%)
	KIDS B-LONG vs Bernthrop 2012			2 (0,9%)
	KIDS B-LONG vs Shapiro 2005			2 (3%)

❖ **Badania o niższej wiarygodności**

Wyniki zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy, w rozdziale 14.6 Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności, str. 229-235. Przy interpretacji wyników badań o niższej wiarygodności należy mieć na uwadze komentarz analityków Agencji ich dotyczący, przedstawiony w rozdziale 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy niniejszej AWA.

4.2.1.2. **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Ocena bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa w populacji dzieci z hemofilią B do 12 r.ż. została przedstawiona w oparciu o badanie eksperymentalne KIDS B-LONG oraz jego przedłużoną fazę, badanie B-YOND. Ocena bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa w populacji osób z hemofilią B w wieku 12 lat i więcej została przedstawiona w oparciu o badanie eksperymentalne B-LONG oraz jego przedłużoną fazę, badanie B-YOND. Ocena bezpieczeństwa stosowania nonakogu alfa w populacji dzieci do 15 r.ż. została przedstawiona w oparciu o 1 prospektywne badanie opisowe (Wu 2013) oraz 2 prospektywne badania eksperymentalne jednoramienne (Monahan 2010, Shapiro 2005). Ocena bezpieczeństwa stosowania nonakogu alfa w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) została przedstawiona w oparciu o: 3 wielośrodkowe badania z randomizacją (Andreeva 2015, Valentino 2014, Lambert 2007) oraz 7 badań prospektywnych (Amano 2014, Bernthrop 2012, Laws 2011, Yang 2012, Roth 2001, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016).

W ramach AWA przedstawiono jedynie wyniki dotyczące populacji osób poniżej 18 r.ż. (nie rozpatrywano badań, w których nie podano wieku uczestników lub w przypadku gdy odsetek osób poniżej 18 r.ż. nie przekraczał 50%).

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.



❖ **Eftrenonakog alfa (dzieci < 12 r.ż.)****Ciężkie zdarzenia niepożądane**

Liczba pacjentów, u których odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia w badaniu KIDS B-LONG to: 3 z 15 osób (20,0%) w grupie < 6 r.ż. oraz 1 z 15 osób (6,67%) w grupie ≥ 6 i < 12 lat.

W odniesieniu do poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w badaniu KIDS B-LONG, stwierdzono, iż:

- krwotok z wrzodu dwunastnicy nie wystąpił u żadnej z 15 os. w grupie < 6 r.ż., natomiast wystąpił u 1 z 15 osób (6,67%) w grupie ≥ 6 i < 12 lat;
- niedrożność urządzenia do centralnego dostępu żylnego wystąpiła u 1 z 15 osób (6,67%) w grupie < 6 r.ż., natomiast nie wystąpiła u żadnej z 15 osób w grupie ≥ 6 i < 12 lat;
- nieżyt żołądka i jelit wystąpił u 1 z 15 osób (6,67%) w grupie < 6 r.ż., natomiast nie wystąpił u żadnej z 15 osób w grupie ≥ 6 i < 12 lat;
- upadek wystąpił u 2 z 15 osób (13,33 %) w grupie < 6 r.ż., natomiast nie wystąpił u żadnej z 15 osób w grupie ≥ 6 i < 12 lat;
- uraz głowy wystąpił u 2 z 15 osób (13,33 %) w grupie < 6 r.ż., natomiast nie wystąpił u żadnej z 15 osób w grupie ≥ 6 i < 12 lat.

Informacje na temat poważnych zdarzeń niepożądanych były zbierane od dnia świadomej zgody pacjenta na badanie, do 21 dnia po podaniu ostatniej dawki.

**Nieciężkie zdarzenia niepożądane**

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące nieciężkich zdarzeń niepożądanych, ogółem oraz z podziałem na poszczególne zdarzenia, które wystąpiły u pacjentów z badania KIDS B-LONG (w przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, przedstawiono wyłącznie te, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup – wszystkie zdarzenia zostały wymienione w AKL wnioskodawcy, w tabeli 18, na str. 54-55).

U 12 z 15 osób (80,0%) w grupie < 6 r.ż. oraz u 14 z 15 osób (93,33%) w grupie ≥ 6 i < 12 lat odnotowano pozostałe nieciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia.

Najczęściej występującymi nieciężkimi zdarzeniami niepożadanymi były: zaparcia, próchnica zębów, wymioty, gorączka, krup, infekcja ucha, zapalenie żołądka i jelit wywołane norowirusem, zapalenie nosogardzieli, ostre zapalenie ucha środkowego, infekcja wirusowa, uraz twarzy, upadek, bóle głowy, kaszel oraz wysypka.

Informacje na temat poważnych zdarzeń niepożądanych były zbierane od dnia świadomej zgody pacjenta na badanie, do 21 dnia po podaniu ostatniej dawki.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Nieciężkie zdarzenia niepożądane (badanie KIDS B-LONG)**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Grupa &lt; 6 r.ż. (N=15 os); n (%)</b>	<b>Grupa ≥ 6 i &lt; 12 lat (N=15 os); n (%)</b>
<b>Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane, które wystąpiło w trakcie leczenia związane z zastosowanym leczeniem</b>	1 (6,7%)	0 (0,0%)
<b>Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie i/lub udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Odsetek pacjentów, u których odnotowano pozostałe nieciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia</b>	12 (80,0%)	14 (93,33%)
<b>Zaparcia</b>	2 (13,33%)	0 (0,0%)
<b>Próchnica zębów</b>	2 (13,33%)	0 (0,0%)
<b>Wymioty</b>	2 (13,33%)	0 (0,0%)
<b>Gorączka</b>	4 (26,67%)	0 (0,0%)

Punkt końcowy	Grupa < 6 r.ż. (N=15 os); n (%)	Grupa ≥ 6 i < 12 lat (N=15 os); n (%)
Krup	2 (13,33%)	0 (0,0%)
Infekcja ucha	2 (13,33%)	0 (0,0%)
Zapalenie żołądka i jelit wywołane norowirusem	0 (0,0%)	2 (13,33%)
Zapalenie nosogardzieli	1 (6,67%)	6 (40,0%)
Ostre zapalenie ucha środkowego	2 (13,33%)	0 (0,0%)
Infekcja wirusowa	4 (26,67%)	0 (0,0%)
Uraz twarzy	2 (13,33%)	1 (6,67%)
Upadek	2 (13,33%)	2 (13,33%)
Bóle głowy	0 (0,0%)	2 (13,33%)
Kaszel	2 (13,33%)	0 (0,0%)
Wysypka	2 (13,33%)	0 (0,0%)

#### ❖ Wyniki badania B-YOND

W momencie prezentowania wyników badania B-YOND (17 października 2014 roku) z 23 pacjentów biorących udział w badaniu co najmniej jedno zdarzenie niepożądane obserwowano u 17 (74%) pacjentów, a 2 (9%) osoby zgłosiły występowanie co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Wszystkie obserwowane zdarzenia niepożądane były charakterystyczne dla populacji pediatrycznej z hemofilią B. Dodatkowo żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie zostało przez lekarza ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem i nie powodowało konieczności przerwania terapii. Nie odnotowano żadnych poważnych reakcji alergicznych czy anafilaksji związanych z terapią eftrenonakogiem alfa oraz żadnych przypadków występowania zakrzepów czy zgonu u pacjentów.

#### ❖ Eftrenonakog alfa (osoby ≥ 12 r.ż.)

W badaniu B-LONG, w którym przedmiotem oceny było stosowanie eftrenonakogu alfa w grupie osób w wieku 12 lat i więcej, dzieci w wieku 12-17 lat stanowiły jedynie ok. 9% uczestników. W przedstawionych publikacjach źródłowych, dla tej subgroupi pacjentów, nie odnaleziono żadnych informacji na temat bezpieczeństwa. Dane dotyczące wyników bezpieczeństwa w populacji osób ≥ 12 r.ż. zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 78-85.

#### ❖ Nonakog alfa (osoby do 18 r.ż.)

##### **Działania niepożądane**

Według informacji przedstawionych w badaniu *Monahan 2010*, u 2 na 25 pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Były to: łagodna wysypka oraz jeden przypadek reakcji alergicznej, która później okazała się być związana z występowaniem niskiego miana inhibitorów czynnika krzepnięcia IX (pacjent nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX). Odnotowano również dwa przypadki działań niepożądanych charakterystycznych dla hemofilii B – łagodne krwiaki na skórze, które zostały uznane za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. U żadnego z pacjentów nie raportowano wystąpienia zakrzepicy w trakcie trwania badania. U 1 na 9 dzieci z założonym centralnym dostępem dożylnym raportowano zakażenie cewnika o umiarkowanym nasileniu, które wymagało wdrożenia antybiotykoterapii oraz usunięcia urządzenia. Nie obserwowano istotnych klinicznie zmian względem wartości początkowych w zakresie czynności życiowych, aktywności fizycznej czy wyników rutynowych testów laboratoryjnych (badania biochemiczne osocza i krwi). Nie stwierdzono żadnych infekcji wirusowych w trakcie badania. Odnotowano natomiast u jednego pacjenta (u którego występowały inhibitory czynnika krzepnięcia IX) pozytywny wynik testu ELISA na obecność przeciwciał anti-FIX.

##### **Zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem lub dla których brak informacji na temat związku z zastosowanym leczeniem**

Według informacji przedstawionych w badaniu *Shapiro 2005*, u 11 na 63 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane (łącznie było to 22 zdarzeń).

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem lub dla których brak informacji na temat związku z zastosowanym leczeniem

Punkt końcowy	Liczba pacjentów (%)	Liczba działań/zdarzeń niepożądanych
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem lub dla których brak informacji na temat związku z zastosowanym leczeniem	11 (17%)	22

### Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem lub dla których brak informacji na temat związku z zastosowanym leczeniem

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem lub co do których nie ustalono związku z zastosowanym leczeniem, w badaniu *Shapiro 2005*, wystąpiły:

- zakażenia – u 2 z 63 osób (3%), łącznie: 2 epizody,
- dreszcze – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod,
- reakcje nadwrażliwości – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod,
- biegunka – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 5 epizodów,
- obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX – u 2 z 63 osób (3%), łącznie: 2 epizody,
- zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod,
- podwyższony poziom aktywności aminotransferazy asparginianowej – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod,
- podwyższony poziom aktywności aminotransferazy alaninowej – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod,
- duszności – u 2 z 63 osób (3%), łącznie: 2 epizody,
- astma – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod,
- pokrzywka – u 3 z 63 osób (5%), łącznie: 3 epizody, oraz
- wysypka – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod.

### Ciężkie działania niepożądane

Według informacji przedstawionych w badaniu *Shapiro 2005*, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 na 63 pacjentów (łącznie: 4 epizody).

Tabela 33. Ciężkie działania niepożądane

Punkt końcowy	Liczba pacjentów (%)	Liczba działań/zdarzeń niepożądanych
Ciężkie działania niepożądane	3 (5%)	4

### Poszczególne ciężkie działania niepożądane

Wśród poszczególnych ciężkich działań niepożądanych wystąpiły:

- obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX – u 2 z 63 osób (3%), łącznie: 2 epizody,
- duszności – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod, oraz
- dreszcze – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod.

### Reakcje alergiczne

W badaniu *Berntrop 2012* przedstawiono dane dla populacji poniżej 18 r.ż. Wskazano, że u 3 z 41 osób wystąpiła reakcja alergiczna (7,3).

#### ❖ Nonakog alfa (populacja mieszana: dzieci i dorośli)

Dane dotyczące wyników bezpieczeństwa w populacji mieszanej (dzieci oraz dorośli) zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 126-133.

❖ **Zestawienie wyników dla eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa dla wspólnych punktów końcowych**

Ze względu na brak wspólnych punktów końcowych pomiędzy analizowanymi badaniami, przeprowadzenie zestawienia danych w zakresie profilu bezpieczeństwa nie było możliwe.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji zidentyfikowali badanie *Sommer 2014\_2*. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych przedstawił wspomniane badanie. Jednak ostatecznie nie zdecydowano się na prezentację jego wyników w niniejszej AWA, ze względu na fakt, iż cel badania związany był z oceną przydatności dostępnego na rynku jednoetapowych testów krzepnięcia oraz przyrządów do pomiaru aktywności rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania w próbkach osocza krwi, co nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alprolix (ChPL Alprolix), nie zarejestrowano działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ), natomiast często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występowały:

- zaburzenia układu nerwowego w postaci bólu głowy,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci parestezji jamy ustnej, oraz
- zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci uropatii zaporowej.

Wśród specjalnych ostrzeżeń w ChPL Alprolix zamieszczono m.in. informacje tj.:

- możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego – konieczność poinformowania pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości,
- po wielokrotnym leczeniu produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX należy obserwować pacjentów pod kątem rozwoju przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), przy użyciu odpowiednich testów biologicznych. W literaturze istnieją doniesienia wskazujące na związek między występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi, dlatego pacjentów, u których występują reakcje alergiczne należy poddać ocenie pod kątem obecności inhibitora,
- ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w wyniku stosowania produktów zawierających czynnik krzepnięcia IX, należy rozpocząć obserwację kliniczną pod kątem wczesnych objawów koagulopatii zakrzepowej i konsumpcyjnej, przeprowadzając odpowiednie badania biologiczne podczas stosowania tego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, u pacjentów po operacji, u noworodków lub u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych lub zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego,
- u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem krzepnięcia IX może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych,
- jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego, należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań tj. zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika,
- zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu Alprolix zapisać nazwę i numer serii produktu, aby zachować powiązanie między pacjentem a daną serią produktu,
- produkt zawiera sód, więc należy uwzględnić ten fakt w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Dnia 02.08.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa, które nie byłyby ujęte w ChPL Alprolix.

### 4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badania, które pozwalałyby na porównanie bezpośrednio lub pośrednio eftrenonakogu alfa z nonakogiem alfa. W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki badań dla eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa oraz częściowo zestawiono te wyniki dla wspólnych punktów końcowych, dla populacji pediatrycznej. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono żadnego badania dotyczącego eftrenonakogu alfa lub nonakogu alfa, które odpowiadałoby populacji dzieci z ciężką postacią hemofilii B, nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia, u których czynnik IX krzepnięcia byłby stosowany w ramach profilaktyki pierwotnej lub założenia centralnego dostępu dożylnego w ramach profilaktyki pierwotnej. W niniejszej AWA pominięto przedstawienie wyników badań, które dotyczyły populacji osób powyżej 18 r.ż., badań dotyczących szerszej populacji w przypadku braku wyszczególnienia wyników dla dzieci oraz badań gdzie zawarto informację o odsetku osób poniżej 18 r.ż. i gdzie był on mniejszy niż 50%.

Żaden z przedstawionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych nie obejmował populacji określonej przez oceniany program lekowy – wszystkie z przeglądów opierały się na badaniu B-LONG, do którego włączano osoby w wieku 12 lat i więcej, a dzieci w wieku 12-17 lat stanowiły jedynie około 9% uczestników. W przeglądach nie podano również wyników dla wspomnianej subpopulacji pacjentów, w związku z tym w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono wyników z tych przeglądów.

## 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 jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Alprolix w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B w wieku poniżej 18 roku życia.”

##### Technika analityczna

- analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*)

**Komentarz analityków Agencji:** Według wnioskodawcy, w analizie podstawowej AE wnioskodawcy przedstawiono zestawienie: kosztów-konsekwencji, bezwzględnych współczynników kosztów-konsekwencji dla porównywanych technologii oraz przedstawiono cenę zbytu netto zgodną z zapisami § 5. ust. 4. Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań i cenę zbytu netto zgodną z zapisami zawartymi w § 5. ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Ponadto, przedstawiono różnicę w koszcie pomiędzy porównywanymi interwencjami, w związku z czym analitycy Agencji uznali, iż w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę minimalizacji kosztów.

##### Porównywane interwencje

- Alprolix (eftrenonakog alfa, rFIXFc)
- BeneFIX (nonakog alfa, rFIX)

##### Perspektywa

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)
- perspektywa wspólna, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz pacjenta

Według wnioskodawcy, nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego istotnego z perspektywy świadczeniobiorcy, w związku z czym wyniki dla obu perspektyw w analizie ekonomicznej wnioskodawcy są tożsame.

##### Horizont czasowy

- 1 rok (365,25 dni)

##### Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu 32-bitowej wersji programu *Microsoft Excel 2016*.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dane odnoszące się do skuteczności klinicznej eftrenonakogu alfa zaczerpnięto z analizy klinicznej wnioskodawcy. Uwzględniono dane odnoszące się do zmniejszenia wskaźnika występowania krwawień w trakcie profilaktyki, które zaczerpnięto z badań Kids B-LONG oraz B-LONG: porównanie wyników w okresie przed rozpoczęciem stosowania leku Alprolix, w trakcie stosowania innych czynników oraz w trakcie stosowania leku Alprolix w okresie obserwacji.

W ramach analizy wrażliwości w modelu wnioskodawcy testowano alternatywne wartości zmniejszenia wskaźnika występowania krwawień.

### Zużycie czynników krzepnięcia

Dane odnoszące się do dawkowania i sumarycznego zużycia wnioskowanej technologii oraz odsetków pacjentów stosujących tygodniowy schemat dawkowania i interwałowy schemat dawkowania eftrenonakogu alfa, zaimplementowano z badań Kids B-LONG oraz B-LONG. W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnie wartości tych parametrów raportowane w ww. badaniach.

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości alternatywne odnoszące się do dawkowania i sumarycznego zużycia eftrenonakogu alfa oraz do odsetków pacjentów stosujących poszczególne schematy dawkowania (schemat tygodniowy i schemat interwałowy).

Dawkowanie nonakogu alfa (BeneFIX, komparator wskazany przez wnioskodawcę) określono na podstawie zestawienia danych odnoszących się do dawkowania i zużycia standardowych rekombinowanych czynników IX w badaniach Kids B-LONG i B-LONG. Według wnioskodawcy, przyjęte dawkowanie komparatora jest zgodne z informacjami w załączniku B.15 do Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Założono, iż dawka nonakogu alfa na podanie będzie tożsama z jednorazową dawką eftrenonakogu alfa stosowanym w schemacie tygodniowym.

Szczegóły dotyczące zużycia czynników krzepnięcia w profilaktyce i leczeniu krwawień przedstawiono w rozdz. 3.5.2.1. i 3.5.2.2. AE wnioskodawcy.

### Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne:

- koszt stosowania porównywanych technologii (leku Alprolix i leku BeneFIX) w profilaktyce krwawień;
- koszt stosowania porównywanych technologii (Alprolix vs BeneFIX) w leczeniu krwawień występujących w trakcie profilaktyki.

Dane kosztowe zebrano w listopadzie 2016 r. (z datą odcięcia: 25.11.2016 r.).

Koszt eftrenonakogu alfa określono na podstawie wniosku refundacyjnego. Uwzględniono finansowanie leku Alprolix w ramach:

- istniejącej grupy limitowej (1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate; wariant A analizy wnioskodawcy): założono brak zmiany leku wyznaczającego limit w tej grupie;
- osobnej nowej grupy limitowej (wariant B analizy wnioskodawcy).

Koszt refundowanej technologii opcjonalnej (lek BeneFIX, nonakog alfa) oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z 25.10.2016 r. oraz komunikatów DGL z 23.11.2016 r. za styczeń-sierpień 2016 r. oraz z 21.06.2016 r. za styczeń-grudzień 2016 r.

Pominięto inne kategorie kosztów, nieróżniące się pomiędzy porównywanymi technologiami (Alprolix vs BeneFIX), tj.: koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszt świadczeń diagnostycznych w programie, koszt wizyt.

### Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził systematyczne wyszukiwanie w bazie Medline via PubMed, Embase via embase.com, *Cochrane Library*, *NIHR Health Technology Assessment programme*, *The Cost-Effectiveness*

*Analysis Registry* (CEAR), zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej, zasoby superbazy DIMDI oraz portale internetowe AOTMiT i zagranicznych agencji HTA.

Ostatecznie w analizie wnioskodawcy wartości użyteczności dla wnioskowanej populacji zaczerpnięto z badania *Neufeld 2012*. Uwzględniono wagi użyteczności odnoszące się do dni bez krwawień oraz absolutną redukcję wagi użyteczności dla dni z krwawieniem.

### Dyskontowanie

W ramach analizy podstawowej wnioskodawcy nie przeprowadzono dyskontowania, gdyż horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza 1 roku.

### Inne założenia

Zgodnie z analizą ekonomiczną wnioskodawcy, ze względu na brak innych źródeł informacji, masa ciała pacjentów została oszacowana na podstawie badań: Kids B-LONG i B-LONG. Należy jednak zauważyć, iż do badania B-LONG były włączane dzieci oraz osoby dorosłe.

Wybrane parametry modelu wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy**

Parametr	Wartość			Źródło
	Dzieci < 12 lat	Dzieci ≥ 12 lat; schemat tygodniowy	Dzieci ≥ 12 lat; schemat ze zmiennym interwałem	
Cena zbytu netto leku Alprolix za IU				wniosek refundacyjny
Cena hurtowa brutto leku Alprolix za IU				założenie
Limit finansowania – włączenie leku Alprolix do wspólnej grupy limitowej		2,8350 zł		założenie
Limit finansowania – włączenie leku Alprolix do nowej, osobnej grupy limitowej				założenie
Oficjalna cena leku BeneFIX za IU		2,8350 zł		Obwieszczenie MZ
Przetargowa cena leku BeneFIX za IU		1,9656 zł		komun katy DGL, strona internetowa Zakładu Zamówień Publicznych przy MZ
Odsetek grup wieku	73,3%		26,7%	Opinia eksperta wnioskodawcy
Masa ciała (m.c.)	25,01 kg		75,10 kg	Badana: Kids B-LONG i B-LONG
Zużycie leku Alprolix w profilaktyce, na 1 podanie	59,98 IU/kg m.c.	46,26 IU/kg m.c.	103,74 IU/kg m.c.	Badana: Kids B-LONG i B-LONG
Zużycie leku BeneFIX w profilaktyce, na 1 podanie	59,98 IU/kg m.c.		46,26 IU/kg m.c.	Badana: Kids B-LONG i B-LONG
Średnia liczba dni pomiędzy kolejnymi dawkami leku Alprolix w profilaktyce	7,1	7	12,2	Badana: Kids B-LONG i B-LONG
Średnia liczba dni pomiędzy kolejnymi dawkami leku BeneFIX w profilaktyce	4,2		4,3	Badana: Kids B-LONG i B-LONG
Waga użyteczności, dzień bez krwawienia		0,91		<i>Neufeld 2012</i>
Absolutna redukcja wagi użyteczności w dniu z krwawieniem		0,20		<i>Neufeld 2012</i>
Horyzont czasowy modelu		1 rok		założenie

Skróty: IU – jednostki międzynarodowe (ang. *international units*)



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej, z perspektywy NFZ

Parametr	Alprolix		BeneFIX
	Wspólna grupa limitowa	Osobna grupa limitowa	
Roczne zużycie czynnika IX [IU]	122 578,54		206 161,82
Lata życia [LY]	1,000		1,000
Efekt [QALY]	0,907		0,903
Koszt jednostkowy porównywanych czynników	2,8350 zł	████████ zł	2,8350 zł
Koszt stosowania czynników z perspektywy NFZ	347 510,15 zł	████████ zł	584 468,77 zł
Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności, CER	383 117 zł/QALY	████████ zł/QALY	646 908 zł/QALY
Różnica w koszcie całkowitym: Alprolix vs BeneFIX	- 236 958,61 zł	████████ zł	-

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie leku Alprolix w miejsce leku BeneFIX jest tańsze w przypadku włączenia wnioskowanego produktu leczniczego do wspólnej grupy limitowej, natomiast stosowanie leku Alprolix w miejsce leku BeneFIX jest droższe w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii. Oszacowane wartości CER dla porównywanych interwencji wyniosły dla leku Alprolix dostępnego w ramach wspólnej grupy limitowej: 383 117 zł/QALY, dla leku Alprolix dostępnego w ramach osobnej grupy limitowej: █████████ zł/QALY oraz dla leku BeneFIX: 646 908 zł/QALY.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości eftrenonakogu alfa nad obecnie refundowanym nonakogiem alfa, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5. ust. 4. Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Alprolix, eftrenonakog alfa) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (produktów leczniczych zawierających nonakog alfa), jest równa zero. Uwzględniono włączenie wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej oraz utworzenie osobnej grupy limitowej:

- Alprolix, wspólna grupa limitowa: > 2,5 zł za IU (progowa cena wyższa od ceny zbytu netto leku wyznaczającego limit w grupie);
- Alprolix, osobna grupa limitowa: █████████ zł za IU.

Ceny progowe za poszczególne opakowania, przy założeniu utworzenia osobnej grupy limitowej, zostały oszacowane następująco:

- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273897: █████████ zł\*;
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273903: █████████ zł\*;
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273910: █████████ zł\*;
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273927: █████████ zł\*;
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273934: █████████ zł\*.

\* Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie oszacowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto za IU wnioskowanej technologii.

Oszacowane ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych w ramach wniosków refundacyjnych.

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5. ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której CER wnioskowanej technologii nie jest wyższy od CER komparatora, uwzględniono włączenie wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej oraz utworzenie osobnej grupy limitowej.

- Alprolix, wspólna grupa limitowa: > 2,5 zł za IU (progowa cena wyższa od ceny zbytu netto leku wyznaczającego limit w grupie);
- Alprolix, osobna grupa limitowa: [ ] zł za IU.

**Komentarz analityków Agencji:** Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości eftrenonakogu alfa nad obecnie refundowanym nonakogiem alfa, należy przyjąć takie same efekty zdrowotne dla obu analizowanych interwencji. W związku z tym, oszacowana cena progowa zgodna z zapisami § 5. ust. 4. Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań powinna być tożsama z oszacowaną ceną progową zgodną z zapisami zawartymi w § 5. ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono 44 scenariusze. Testowano wpływ różnorodnych parametrów na wyniki analizy (szczegółowy wykaz parametrów znajduje się w tabeli 11. na str. 24 AE wnioskodawcy), tj.:

- horyzont czasowy analizy,
- stopy dyskontowe,
- odsetek pacjentów w wieku 12 lat i starszych,
- masa ciała pacjentów,
- dawkowanie oraz zużycie eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa w profilaktyce i w leczeniu,
- wagi użyteczności,
- ABR dla porównywanych czynników,
- wpływ występowania krwawień oraz schematu podawania czynników na jakość życia,
- pominięcie zużycia czynników w leczeniu krwawień.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy dla większości wariantów są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Zmianę wnioskowania stwierdzono w przypadku 3 wariantów:

- wariant SA17 (odstępy pomiędzy podawaniem kolejnych dawek – scenariusz pesymistyczny): w przypadku włączenia eftrenonakogu alfa do wspólnej grupy limitowej, wnioskowana technologia jest droższa niż terapia komparatorem;
- wariant SA18 (odstępy pomiędzy podawaniem kolejnych dawek – scenariusz optymistyczny): w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla eftrenonakogu alfa, wnioskowana technologia jest tańsza niż terapia komparatorem;
- wariant SA24 (dawka na podanie standardowego czynnika w profilaktyce wyższa od dawki eftrenonakogu alfa o 50%): w przypadku włączenia eftrenonakogu alfa do wspólnej grupy limitowej, wnioskowana technologia jest droższa niż terapia komparatorem.

Parametrami, które w największym stopniu wpływają na wynik analizy ekonomicznej wnioskodawcy są: długość horyzontu czasowego, masa ciała pacjentów, roczny wskaźnik występowania krwawień oraz ilość zużytych czynników IX w profilaktyce krwawień.

Wybrane wyniki analizy wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Wybrane wyniki analizy wrażliwości [zł]**

Parametr	Różnica kosztów terapii		Progowa CZN za IU zapewniająca zrównanie kosztów	
	Wspólna grupa limitowa	Osobna grupa limitowa	Wspólna grupa limitowa	Osobna grupa limitowa
<b>Wariant SA0:</b> horyzont czasowy: 18 lat	- 2 908 445,71	7 857 329,61	> 2,5	■
<b>Wariant SA8:</b> masa ciała pacjentów: maksymalna	- 554 341,06	1 497 583,54	> 2,5	■
<b>Wariant SA17:</b> odstępy pomiędzy podawaniem kolejnych dawek – scenariusz pesymistyczny	43 465,82	1 086 608,84	2,24	■
<b>Wariant SA18:</b> odstępy pomiędzy podawaniem kolejnych dawek – scenariusz optymistyczny	- 1 035 248,22	- 393 159,26	> 2,5	■
<b>Wariant SA20:</b> zużycie eftrenonakogu alfa w profilaktyce: maksymalna dawka na podanie	- 562 643,77	1 609 404,06	> 2,5	■
<b>Wariant SA24:</b> dawka na podanie standardowego czynnika w profilaktyce wyższa od dawki eftrenonakogu alfa o 50%	12 195,68	889 311,31	2,41	■
<b>Wariant SA26:</b> ABR dla porównywanych czynników – scenariusz optymistyczny	- 690 149,20	132 230,62	> 2,5	■

IU – jednostki międzynarodowe, CZN – cena zbytu netto

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W probabilistycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano prawdopodobieństwo zdarzeń oraz zakres niepewności punktów końcowych analizy ekonomicznej: roczne zużycie czynnika IX, zmianę oraz różnicę rocznego zużycia wnioskowanej technologii względem standardowych czynników IX, koszt oraz różnicę w kosztach stosowania czynników z perspektywy NFZ w horyzoncie czasowym analizy, lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz różnicę z QALY w horyzoncie czasowym analizy, bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności (CER), kryteria organizowanych przetargów, a także progową cenę zbytu netto dla leku Alprolix zapewniającą zrównanie CER-ów oraz progową cenę zbytu netto dla leku Alprolix zapewniającą zrównanie kosztów. Szczegóły zamieszczono w rozdz. 4.2.2. AE wnioskodawcy.

Wyniki probabilistycznej analizy potwierdziły wnioski płynące z analizy podstawowej wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W odniesieniu do pacjentów wymagających założenia centralnego dostępu żylnego wnioskowany program lekowy nie zakłada ograniczenia stopnia ciężkości hemofilii B do ciężkiej postaci choroby.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Dawkowanie wnioskowanej technologii przedstawione w AE wnioskodawcy różni się od dawkowania przedstawionego we wnioskowanym programie lekowym – w AE wnioskodawcy nie uwzględniono odmiennego dawkowania eftrenonakogu alfa u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego. Zgodnie z treścią pisma wnioskodawcy w sprawie uzupełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, schemat dawkowania eftrenonakogu alfa (rFIXFc) u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego powinien być tożsamy ze schematem dawkowania rFIX.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		z wybranym komparatorem oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego oraz pacjenta). Jednakże, nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego istotnego z perspektywy pacjenta, w związku z czym wyniki dla obu perspektyw w analizie ekonomicznej wnioskodawcy są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Bez uwag.
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	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Nie przeprowadzono dyskontowania, ze względu na przyjęty horyzont czasowy (1 rok).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego źródła zestawu użyteczności spośród odnalezionych.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W przeprowadzonym przez wnioskodawcę przeglądzie analiz ekonomicznych, wyszukiwanie przeprowadzono w bazach medycznych: *Cochrane Library*, Embase via embase.com, Medline via PubMed, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), NIHR Health Technology Assessment programme, ISPOR Scientific Presentation Database, The Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEAR), Web Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL), bazę raportów HTA przy DIMDI oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych. Zidentyfikowano 2 publikacje: raport kanadyjskiej agencji HTA (*CADTH 2015*), w którym dokonano porównania eftrenonakogu alfa z nonakogiem alfa oraz analizę ekonomiczną opublikowaną w postaci streszczenia konferencyjnego (*Iannazzo 2016*).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikujące w dniu 11 sierpnia 2017 roku, w bazach Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz *Cochrane Library*. Nie odnaleziono innych niż wnioskodawca analiz ekonomicznych odpowiadających ocenianemu problemowi decyzyjnemu.

#### Technika analityczna

Wnioskodawca dla porównania eftrenonakogu alfa z nonakogiem alfa wybrał analizę minimalizacji kosztów. Ze względu na brak badań pozwalających na bezpośrednie oraz porównanie ww. technologii lub pośrednie porównanie ww. technologii z wykorzystaniem wspólnego komparatora, podejście to w opinii analityków Agencji jest właściwe. Wybór ten jest zgodny z pozostałymi analizami wnioskodawcy.

W analizach ekonomicznych zidentyfikowanych przez wnioskodawcę, w analizie kanadyjskiej agencji HTA (*CADTH 2015*) zastosowano analizę minimalizacji kosztów, natomiast w publikacji *Iannazzo 2016* (streszczenie konferencyjne) zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-efektywności (ang. *cost effectiveness analysis*, CEA), nie przedstawiono jednak uzasadnienia wyboru takiej techniki analitycznej.

#### Struktura modelu

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę minimalizacji kosztów.

Podobne podejście zastosowano w odnalezionej analizie ekonomicznej *CADTH 2015*, w oparciu o założenie podobnej skuteczności i bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa, w modelu porównywano wyłącznie koszty obu porównywanych technologii.

#### Komparator

W modelu ekonomicznym, wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanego eftrenonakogu alfa wskazał jedyny obecnie refundowany rekombinowany czynnik krzepnięcia IX: nonakog alfa, zachowując zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej.

W kanadyjskiej analizie ekonomicznej *CADTH 2015* wskazanym komparatorem dla eftrenonakogu alfa również był nonakog alfa, jako alternatywny komparator wskazano dodatkowo osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX: produkt leczniczy Immunine. Natomiast w analizie *Iannazzo 2016* eftrenonakog alfa porównywano z innymi, standardowo stosowanymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia IX, jednakże nie wskazano z którymi konkretnie.

#### Horyzont czasowy

W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto roczny horyzont czasowy. Podejście to jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT w odniesieniu do długości horyzontu czasowego w analizach mających charakter minimalizacji kosztów.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano alternatywne warianty horyzontu czasowego: 6 miesięcy oraz 18 lat.

W analizie ekonomicznej *Iannazzo 2016* przyjęto dożywotni oraz roczny horyzont czasowy, natomiast w analizie *CADTH 2015* nie podano długości horyzontu czasowego przeprowadzonej analizy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci w wieku poniżej 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B. Do oszacowań wykorzystano dane z badań Kids B-LONG i B-LONG, co jest spójne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

W odniesieniu do pacjentów wymagających założenia centralnego dostępu żylnego wnioskowany program lekowy nie zakłada ograniczenia stopnia ciężkości hemofilii B do ciężkiej postaci choroby.

Zgodnie z treścią programu lekowego, populacja włączana do leczenia eftrenonakogiem alfa obejmuje pacjentów stosujących profilaktykę pierwotną (w tym dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego).

Szczegółowe uwagi dotyczące populacji uwzględnionej w analizach wnioskodawcy: patrz rozdział 4.1.3.1. *Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy* oraz 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy* niniejszej AWA.

Odsetki pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych (0-12 lat oraz 12-18 lat) zostały oszacowane na podstawie danych przekazanych wnioskodawcy przez [REDACTED].

#### Masa ciała

Według wnioskodawcy, z braku innych informacji, dane dotyczące masy ciała pacjentów poniżej 12 r.ż. zaimplementowano z badania Kids B-LONG, natomiast dane odnoszące się do masy ciała pacjentów od 12 r.ż. zaczerpnięto z badania B-LONG.

Należy podkreślić, na co zwrócił również uwagę wnioskodawca, iż do badania B-LONG włączano również dorosłych pacjentów. W badaniu B-LONG pacjenci w wieku 12-17 lat stanowili jedynie 8,9% populacji. W związku z tym, przyjęta przez wnioskodawcę średnia masa ciała pacjentów w wieku 12-18 lat (75,1 kg) oraz wartości minimalne i maksymalne testowane w ramach analizy wrażliwości (odpowiednio 45 kg i 189,7 kg), w opinii analityków Agencji zostały zawyżone, jednakże oszacowana masa ciała pacjentów w wieku 12-18 lat

została wykorzystana do obliczenia zużycia i kosztów zarówno wnioskowanej technologii i komparatora, w związku z czym nie wpływa na wynik analizy.

Nie uwzględniono danych odnoszących się do masy ciała dzieci dla populacji polskiej (dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny, GUS).

### Skuteczność

Modelowanie danych dotyczących skuteczności eftrenonakogu alfa względem nonakogu alfa opiera się na danych nieporównawczych, co wiąże się z niepewnością uzyskanych w modelu efektów zdrowotnych. W analizie podstawowej wykorzystano dane zaczerpnięte z badań Kids B-LONG i B-LONG, porównano wyniki z okresu przed rozpoczęciem stosowania eftrenonakogu alfa i stosowania innych czynników krzepnięcia z wynikami z okresu stosowania eftrenonakogu alfa. W badaniach tych określono jedynie, iż pacjenci byli wcześniej leczeni, czynnikami rekombinowanymi lub osoczopochodnymi (w badaniu Kids B-LONG: 93,3% pacjentów było wcześniej leczonych czynnikami rekombinowanymi; w badaniu B-LONG: nie podano informacji o odsetku pacjentów leczonych wcześniej rekombinowanymi czynnikami).

W modelu uwzględniono dane odnoszące się do wydłużonego okresu półtrwania wnioskowanej technologii względem komparatora: zmniejszenie zużycia czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce i/lub zmniejszenie wskaźnika występowania krwawień (ang. *annualized bleeding rate*, ABR) w trakcie profilaktyki.

### Zużycie czynników krzepnięcia

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy zużycie eftrenonakogu alfa w profilaktyce oszacowano na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-LONG. Natomiast zużycie nonakogu alfa określono na podstawie wyników porównania zużycia czynników przed i po włączeniu do stosowania eftrenonakogu alfa w ramach badań Kids B-LONG i B-LONG. Założono tożsame dawki na podanie wnioskowanej technologii i komparatora.

Założono, iż u dzieci poniżej 12 r.ż. eftrenonakog alfa będzie podawany w dawce 50-60 IU/kg m.c. co tydzień (co jest zgodne z ChPL Alprolix), natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego dawkowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu obejmuje stosowanie 50 IU/kg mc.c. co tydzień lub 100 IU/kg m.c. co 10 dni, bez podziału na grupy wiekowe.

W odnalezionej analizie ekonomicznej *CADTH 2015* uwzględniono dawkowanie eftrenonakogu alfa: 50 IU/kg mc.c. co tydzień lub 100 IU/kg m.c. co 10-14 dni.

W analizie podstawowej modelu wnioskodawcy uwzględniono leczenie krwawień. Należy jednak zauważyć, iż program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” obejmuje stosowanie czynników krzepnięcia IX wyłącznie w ramach profilaktyki krwawień, natomiast nie obejmuje leczenia krwawień, które finansowane jest w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Inne Skazy Krwotoczne.

### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wnioskodawcy, informacje dotyczące wag użyteczności w dniu bez krwawienia oraz redukcji wag użyteczności w dniu z krwawieniem zaimplementowano z publikacji *Neufeld 2012* odnoszącej się do jakości życia pacjentów z hemofilią.

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano wzrost wagi użyteczności wynikający z mniejszej częstotliwości dawkowania wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem. Dane zaczerpnięte z badań, dotyczących wpływu częstotliwości dawkowania technologii lekowych na jakość życia pacjentów, nieodnoszących się do pacjentów z hemofilią (pacjenci z cukrzycą typu II, pacjenci chorzy na schizofrenię), na co zwrócił uwagę wnioskodawca.

### Koszty

Dane dotyczące kosztów rekombinowanych czynników krzepnięcia IX we wnioskowanej populacji w ramach wnioskowanego programu lekowego, zaczerpnięte z komunikatów DGL za okres styczeń-sierpień 2016 r. i styczeń-grudzień 2015 r. oraz z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 25 października 2016 roku, aktualnego na dzień złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku opublikowano nowe Obwieszczenia MZ, z dnia 25.10.2017 r. Koszty wynikające ze stosowania technologii opcjonalnej, tj. nonakogu alfa, nie uległy zmianie.

Zgodnie oszacowaniami wnioskodawcy, koszt jednostkowy technologii opcjonalnej (nonakogu alfa) wynikający z Obwieszczenia MZ jest tożsamy z kosztem wynikającym z komunikatów DGL.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej (1091.1 Factor IX coagulationis humanus recombinate) oraz w ramach nowej, osobnej grupy limitowej. Uwzględniono wyłącznie wnioskowaną cenę eftrenonakogu alfa za IU. Wnioskodawca podkreślił jednak, iż ze względu na organizowanie centralnych przetargów na zakup czynników wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu, zaproponowana cena produktu leczniczego Alprolix może być inna.

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

#### **Ograniczenia analizy ekonomicznej wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 5. AE wnioskodawcy):**

- „Do podstawowych ograniczeń niniejszej analizy należy poziom wiarygodności dowodów naukowych potwierdzających dodatkowe efekty wnioskowanej technologii. Zostały one wykazane zarówno w ramach oceny wyników wśród pacjentów włączonych do badań Kids B-LONG i B-LONG (porównanie efektów profilaktyki krwawień w okresach przed włączeniem do badań i w ich trakcie) jak i w ramach porównania pośredniego wyników opublikowanych badań klinicznych (**komentarz analityków Agencji**: w ramach AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego wyników). Niemniej jednak nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych wykazujących *superiority* wnioskowanej technologii nad innymi czynnikami IX krzepnięcia.”
- „Wszystkie założenia przedstawione w rozdz. 3.10. (**komentarz analityków Agencji**: AE wnioskodawcy) można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonej analizy.”

#### **Inne ograniczenia analizy ekonomicznej zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Kluczowym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania eftrenonakogu alfa z nonakogiem alfa, a także brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskowanej technologii z wybranym komparatorem;
- Do oszacowań wielkości populacji docelowej wykorzystano dane z badań Kids B-LONG i B-LONG. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w badaniu B-LONG jedynie 8,9% populacji stanowili pacjenci w wieku 12-17 lat;
- Ze względu na organizowanie w Polsce centralnych przetargów na zakup czynników krzepnięcia wykorzystywanych w profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią A i B finansowanej w ramach programu lekowego, oszacowania odnoszące się do kosztów jednostkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej charakteryzują się niepewnością.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono:

- walidację wewnętrzną, która polegała na wprowadzaniu dozwolonych skrajnych wartości wejściowych i uzyskiwaniu oczekiwanych wyników symulacji, testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (**Komentarz analityków Agencji**: w AE wnioskodawcy nie wskazano, które skrajne wartości i z jakiego powodu uznano za dozwolone);
- walidację konwergencji, która polegała na wyszukaniu analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem eftrenonakogu alfa w ocenianej populacji.

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących służyć do walidacji zewnętrznej wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy w warunkach polskich.

W analizie przedstawiono wyniki przeprowadzonej walidacji (rozdz. 6. AE wnioskodawcy).

W opinii analityków Agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

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

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

#### 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnalazł 2 analizy ekonomiczne: raport kanadyjskiej agencji HTA (*CADTH 2015*) oraz analizę ekonomiczną opublikowaną wyłącznie w postaci streszczenia konferencyjnego (*Iannazzo 2016*). W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy dotyczące wyboru techniki analitycznej, struktury modelu są zbieżne z założeniami analizy *CADTH 2015*. Uwzględnienie w analizie jedynie kosztów czynników krzepnięcia jest zbieżne z podejściem zastosowanym w obu odnalezionych analizach.

Należy zwrócić uwagę, iż w Polsce organizowane są centralne przetargi na zakup czynników krzepnięcia stosowanych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (załącznik B.15. do Obwieszczenia MZ). W związku z tym, koszty jednostkowe zadeklarowane w przetargu zarówno wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej mogą się różnić od kosztów uwzględnionych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy oraz niniejszej AWA. Ponadto, jak zaznaczył wnioskodawca, „wnioskowana technologia przy wyższym koszcie od komparatora nie zwycięży w przetargu i nie będzie stosowana”.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

„Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Alprolix (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B w wieku poniżej 18. roku życia.”

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B. *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* umożliwiając realizację wnioskowanego programu lekowego.

##### Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa, rFIXFc) stanowią dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wcześniej nieleczone czynnikami osoczo pochodnymi, zakwalifikowane do programu lekowego *„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”*.

##### Perspektywa

- Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

##### Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, obejmującego lata 2018-2019.

##### Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty medyczne bezpośrednie, tj.:

- koszt produktu Alprolix (eftrenonakog alfa)
- koszt produktu BeneFIX (nonakog alfa)

##### Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji leku Alprolix;
- scenariusza „nowego”, w którym lek Alprolix zostanie objęty refundacją i będzie stosowany w ramach programu lekowego *„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”*.

W scenariuszu „nowym” założono umieszczenie produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa) w osobnej, nowej grupie limitowej lub w ramach istniejącej grupy limitowej 1091.1. *„Factor IX coagulationis humanus recombinante”*. Wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Wykorzystanie wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji określono na 0% (przegrana w przetargu), 50% (remis w przetargu) lub 100% (zwycięstwo w przetargu). Wnioskodawca założył realizację scenariusza

„nowego”, w którym wnioskowana technologia będzie wykorzystywana u części (połowy) pacjentów z analizowanej populacji w przypadku takiej samej liczby punktów dla ofert BeneFIX i Alprolix w przetargu centralnym.

W ramach scenariusza „istniejącego” uwzględniono aktualne kryteria przetargowe na zakup rekombinowanych czynników IX stosowanych w analizowanym wskazaniu (95 pkt dla ceny, 5 pkt dla terminu ważności). W ramach scenariusza „nowego” wnioskodawca uwzględnił modyfikację obecnych kryteriów przetargowych, poprzez zaproponowanie dodatkowego kryterium umożliwiającego uwzględnienie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii cechującej się przedłużonym okresem półtrwania (67,60 pkt dla ceny, 27,40 pkt dla przedłużonego okresu, 5 pkt dla terminu ważności). W scenariuszu „nowym” założono, że w 2. letnim horyzoncie czasowym, zorganizowane będą dwa przetargi centralne w celu zakupu czynników IX krzepnięcia, zapewniających realizację programu lekowego u pacjentów, którzy spełniają jego kryteria włączenia. W ramach scenariusza „istniejącego” nie wskazano częstotliwości przeprowadzania przetargów centralnych.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty oceny wielkości populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne – minimalny i maksymalny.

Zestawienie wszystkich założeń porównywanych scenariuszy znajduje się na str. 20 w tabeli 2 w BIA wnioskodawcy.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

W modelu wnioskodawcy, uwzględniono populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją Alprolix.

Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów z hemofilią B, u których wnioskowana technologia może być stosowana, określono na podstawie liczby pacjentów stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia IX (rFIX), określoną na podstawie danych raportowanych w 2016 roku przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii przedstawionych na IX Konferencji „*Postępy w hemostazie*”. Uzyskane informacje ekstrapolowano na horyzont czasowy analizy z wykorzystaniem regresji klasycznej.

W analizie wpływu na budżet, obliczenia wnioskodawcy opierają się na liczbie pacjentów. Jako bezpośrednie dane wejściowe modelu wnioskodawca uwzględnił tylko masę ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia w badaniach.

### Masa ciała pacjentów

Średnią masę pacjentów w analizowanej populacji oszacowano na podstawie zużycia rekombinowanych czynników krzepnięcia IX w aktualnie realizowanym programie lekowym, liczby pacjentów stosujących rFIX w danym roku oraz średniego rocznego zużycia rFIX w analizowanym wskazaniu.

### Zużycie czynników krzepnięcia

Roczne zużycie rekombinowanych czynników krzepnięcia IX (ilość IU) oszacowano na podstawie komunikatów DGL za okres: styczeń-grudzień 2013 r., styczeń-grudzień 2014 r., styczeń-grudzień 2015 r. oraz styczeń-grudzień 2016 r.

### Koszty

W BIA wnioskodawcy, w odniesieniu do kosztów wnioskowanej technologii (lek Alprolix, eftrenonakog alfa) uwzględniono oszacowaną w AE wnioskodawcy cenę progową eftrenonakogu alfa włączonego do nowej, osobnej grupy limitowej, z uwzględnieniem VAT i marży hurtowej.

Dane kosztowe refundowanej technologii opcjonalnej (lek BeneFIX, nonakog alfa) w aktualnie realizowanym programie lekowym, zaczerpnięto z komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami DGL za okres styczeń - grudzień 2015 roku oraz styczeń - sierpień 2016 roku. Dane kosztowe zaczerpnięto również z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Realny koszt komparatora określono na podstawie wyników ostatniego przetargu na zakup koncentratu rekombinowanych czynników IX krzepnięcia co najmniej II generacji w ramach istniejącego programu.

W analizie BIA określono całkowity koszt stosowania rekombinowanych czynników IX co najmniej II generacji w programie na podstawie rocznego zużycia (IU na kg m.c.) w profilaktyce oraz leczeniu krwawień na 1 pacjenta w trakcie profilaktyki (wyniki zaimplementowano z AE wnioskodawcy), liczby pacjentów, ich średniej masy ciała i kosztu jednostkowego leku.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*		

\* Przy uwzględnieniu remisu ofert dla Alprolix i BeneFIX (wnioskowana technologia wykorzystana u części (połowy) pacjentów z analizowanej populacji - analiza podstawowa).

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszty wnioskowanego leku	0	0
Koszty komparatora	4 938 192	5 788 535
Koszty sumaryczne	<b>4 938 192</b>	<b>5 788 535</b>
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszty wnioskowanego leku	2 469 096	2 894 267
Koszty komparatora	2 469 096	2 894 267
Koszty sumaryczne	<b>4 938 192</b>	<b>5 788 534</b>
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty wnioskowanego leku	2 469 096	2 894 267
Koszty komparatora	2 469 096	2 894 267
Koszty sumaryczne	<b>0</b>	<b>0</b>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Alprolix w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na profilaktykę krwawień u dzieci z hemofilią B określonych zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, nie ulegną zmianie, przy założeniu przedstawienia oferty Alprolix równie korzystnej jak oferty dla BeneFIX.

Wyniki w ramach analizy podstawowej dla wariantu minimalnego przedstawiono na str. 37, tabela nr. 13, natomiast dla wariantu maksymalnego na str. 39, tabela nr. 14.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Bez uwag.
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	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek Alprolix nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada bezpłatny dla świadczeniobiorcy poziom odpłatności, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji. (BIA wnioskodawcy str. 12-16).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla eftrenonakogu alfa. Natomiast w analizach wnioskodawcy zaproponowano dwa sposoby refundacji wnioskowanej technologii: w ramach osobnej, nowej grupy limitowej oraz w ramach grupy 1091.1. utworzenie nowej grupy limitowej (BIA wnioskodawcy str. 14-15).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach BIA wnioskodawca przedstawił analizę podstawową w trzech wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym. Ponadto wnioskodawca przedstawił 17 wariantów w ramach dodatkowej analizy wrażliwości, każdy przeprowadzony w trzech wariantach zgodnych z analizą podstawową.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano żadnych błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca zakłada, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy za porównywane czynniki IX krzepnięcia.

Wnioskodawca przedstawił dwa sposoby refundacji wnioskowanej technologii: w ramach osobnej, nowej grupy limitowej oraz w ramach grupy 1091.1 „*Factor IX coagulationis humanus recombinata*”. Kwalifikacja wnioskowanej technologii do osobnej lub wspólnej grupy limitowej zależy wyłącznie od poziomu akceptacji dostępnych dowodów naukowych potwierdzających dłuższy okres półtrwania wnioskowanej technologii i związane z nim dodatkowe efekty (niższa częstotliwość podawania, mniejsze zużycie czynnika i/lub niższe

ryzyko występowania krwawień). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, niezależnie od sposobu refundacji (osobna lub wspólna grupa limitowa), refundacja produktu leczniczego Alprolix nie spowoduje wzrostu wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

### Populacja

Liczebność populacji docelowej, wnioskodawca określił na podstawie danych z rejestru Instytutu Hematologii i Transfuzjologii. Nie odnaleziono alternatywnego źródła danych dotyczących populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Oszacowana liczebność populacji dotyczy pacjentów stosujących profilaktykę pierwotną (w tym dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego). Jest to zbieżne z treścią wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

### Koszty

W analizie BIA dane kosztowe refundowanej technologii opcjonalnej (lek BeneFIX, nonakog alfa) w aktualnie realizowanym programie lekowym, zaczerpnięto z komunikatów DGL oraz z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r.). Nie nastąpiła zmiana cen lub struktury grup limitowych odnosząca się do komparatora, w związku z powyższym, wykonanie obliczeń własnych w tym zakresie nie było konieczne.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszt jednostkowy technologii opcjonalnej (nonakogu alfa) wynikający z Obwieszczenia MZ jest zbliżony do kosztu wynikającego z komunikatów DGL.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono scenariusz zakładający cenę produktu Alprolix proponowaną do przetargu na poziomie progowej ceny zbytu netto, wynikającej z analizy ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne koszty wnioskowanej technologii. Szczegóły przyjętych założeń odnośnie rozpatrywanych wariantów cenowych wnioskowanej technologii, znajdują się w BIA wnioskodawcy na str. 29-30, tabela nr 9.

### **Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 8 AWB wnioskodawcy):**

- „Ze względu na brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach niniejszej analizy dane wejściowe dotyczące kosztów określono na podstawie wyników modelu opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym część ograniczeń modelu ekonomicznego dotyczy również niniejszego opracowania, w tym przede wszystkim poziom dostępnych dowodów naukowych potwierdzających dodatkowe efekty wnioskowanej technologii.”
- „Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wykorzystano opublikowane informacje, ale przy braku możliwości oceny średniego okresu profilaktyki wśród pacjentów uwzględnionych w istniejącym programie lekowym (nie wszyscy pacjenci). Niemniej jednak na uwagę zasługuje, iż wyniki analizy w zadowalającym stopniu odzwierciedlały wyniki prognozy danych NFZ (por. rozdziały 3.1. i 3.2.).”

### **Inne ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Oszacowanie wielkości populacji docelowej wykonano na podstawie danych z badań Kids B-LONG i B-LONG, jednak należy zwrócić uwagę, iż w badaniu B-LONG jedynie 8,9% populacji stanowili pacjenci w wieku 12-17 lat;
- Oszacowania odnoszące się do kosztów jednostkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej charakteryzują się niepewnością, ze względu na organizowanie w Polsce centralnych przetargów na zakup czynników krzepnięcia wykorzystywanych w profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią A i B finansowanej w ramach programu lekowego;
- Dodatkowy efekt wnioskowanej technologii uwzględniono poprzez modyfikację kryteriów przetargu i dodanie dla czynnika o przedłużonym okresie półtrwania wagi równej 27,40 pkt. Założenie to przyjęto arbitralnie i nie zostało skomentowane w analizie wnioskodawcy.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił trzy warianty wielkości populacji: wariant najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne – minimalny i maksymalny. Testowano wszystkie możliwe permutacje wariantów: ceny produktu leczniczego Alprolix, dodatkowego efektu Alprolix i kryteriów przetargowych w nowym scenariuszu. Szczegóły przyjętych założeń w ramach analizy wrażliwości znajdują się w BIA wnioskodawcy na str. 31, tabela nr 10. oraz na str. 32, tabela nr 11.

Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził 17 wariantów analizy wrażliwości (każdy przedstawiony w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym analizy podstawowej). W ramach większości scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy, finansowanie wnioskowanej technologii nie powodowało wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego, w przypadku 7 wariantów refundacja wnioskowanej technologii wiąże się z oszczędnościami dla NFZ. Jednakże w dwóch wariantach analizy wrażliwości wnioskowanie ulega zmianie i objęcie refundacją eftrenonakogu alfa wiąże się ze wzrostem wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych:

- **SA16** – scenariusz zakładający zwycięstwo produktu Alprolix w przetargu przy wyższej cenie od BeneFIX, ale braku efektów dotyczących niższego zużycia czynnika IX w profilaktyce krwawień w praktyce klinicznej;
- **SA18** – scenariusz, w którym pominięte zostaje zużycie czynników krzepnięcia IX w leczeniu krwawień występujących w trakcie profilaktyki.

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie scenariusze, które wykazują największy wpływ na wnioskowanie.

**Tabela 41. Wyniki scenariuszy skrajnych: oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok 2018	II rok 2019
Analiza podstawowa	0	0
Wariant minimalny	0	0
Wariant maksymalny	0	0
<b>Scenariusze dodatkowe</b>		
SA3 – w. maksymalny	- 2 895 517	- 3 542 016
SA5 – w. maksymalny	- 2 895 517	- 3 542 016
SA6 – w. maksymalny	- 1 447 758	- 1 771 008
SA9 – w. maksymalny	- 1 447 758	- 1 771 008
SA16 – w. maksymalny	2 163 478	2 646 532
SA18 – w. maksymalny	77 436	94 726

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, nie będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego. Refundacja

produktu leczniczego Alprolix nie spowoduje wzrostu wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, niezależnie od sposobu refundacji (osobna lub wspólna grupa limitowa).

Należy zwrócić uwagę, iż w Polsce organizowane są centralne przetargi na zakup czynników krzepnięcia wykorzystywanych w profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią A i B, finansowanej w ramach programu lekowego. Z tego względu oszacowania wnioskodawcy odnoszące się do kosztów jednostkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej charakteryzują się niepewnością. Wnioskodawca może bowiem zaproponować dowolną cenę do przetargu niższą od limitu finansowania i dostosowaną do aktualnych na okres organizacji przetargów warunków. Jednocześnie należy podkreślić, że według wnioskodawcy, procedura realizacji zapotrzebowania na rekombinowane czynniki IX stosowane w analizowanym wskazaniu, uwzględniająca przetarg centralny dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji, może stanowić zabezpieczenie przed wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Wnioskodawca uwzględnił dodatkowy efekt wnioskowanej technologii wynikający z przedłużonego okresu półtrwania, który ma wpływ na ograniczenie częstotliwości podawania czynników krzepnięcia stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji i zmniejszenie częstotliwości występowania u nich krwawień. Według wnioskodawcy, uwzględnienie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii poprzez modyfikację kryteriów przetargu (dodanie dla czynnika o przedłużonym okresie półtrwania wagi równej: 27,40 pkt) nie spowodowało wzrostu wydatków z budżet płatnika publicznego. Jednak należy podkreślić, iż powyższe założenie przyjęto arbitralnie i nie zostało skomentowane w analizie wnioskodawcy.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### ❖ Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z treścią ChPL Alprolix, „u dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą być wymagane większe dawki lub częstsze podawanie, przy czym zalecana dawka początkowa wynosi 50-60 IU/kg co 7 dni. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych.” Natomiast wnioskowany program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” nie uwzględnia wyższej dawki początkowej stosowanej u dzieci poniżej 12 roku życia.

Zapisy wnioskowanego programu lekowego uwzględniają, iż można dostosować odstęp pomiędzy dawkami i wielkość dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi pacjenta zarówno w przypadku dawki 50 IU/kg m.c. podawanej co 7 dni, jak i dawki 100 IU/kg m.c. podawanej co 10 dni. Natomiast w ChPL Alprolix możliwość dostosowania dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi w profilaktyce krwawień dotyczy stosowania wnioskowanej technologii w dawce 50 IU/kg podawanej co tydzień, natomiast dostosowywanie odstępów pomiędzy dawkami możliwe jest w przypadku dawki 100 IU/kg podawanej co 10 dni. W ChPL Alprolix wskazano największą zalecaną dawkę wnioskowanej technologii stosowaną w profilaktyce (wynoszącą 100 IU/kg), co nie zostało uwzględnione w zapisach wnioskowanego programu lekowego.

We wnioskowanym programie lekowym wskazano, że dawkowanie czynnika IX o przedłużonym działaniu (rFIXFc) u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego wynosi 30-60 IU/kg m.c. W ChPL Alprolix natomiast przedstawiono wytyczne dotyczące dawkowania produktu Alprolix w przypadku krwawień i zabiegów chirurgicznych, wyszczególniając „niewielkie zabiegi chirurgiczne z ekstrakcją zęba włączanie”, do których według analityków Agencji można zaliczyć także założenie centralnego dostępu żylnego. Zgodnie z ChPL, schemat podawania czynnika obejmuje dawkę 30-60 IU/dl, którą w razie potrzeby należy powtarzać co 24 godziny do czasu zagojenia.

### ❖ Uwagi ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych, do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano jedną odpowiedź.

W opinii prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, „w przyszłości można rozważyć zastosowanie programu u pacjentów > 18 r.ż.”.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Belgia – <https://kce.fgov.be/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.tga.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10 sierpnia 2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Alprolix”, „eftrenonakog alfa”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje: francuską (HAS) z 2016 roku oraz nowozelandzką (PTAC) z 2016 roku.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dłuższy okres półtrwania eftrenonakogu alfa w porównaniu z innymi rekombinowanymi czynnikami IX, co pozwala na zmniejszenie częstotliwości podawania czynników IX. W rekomendacji *HAS 2016* stwierdzono małą korzyść terapeutyczną eftrenonakogu alfa, natomiast w rekomendacji *PTAC 2016* wskazano, że siła i jakość dowodów odnoszących się do efektywności rFIXFc są umiarkowane. W obu rekomendacjach zaznaczono brak badań bezpośrednio porównujących eftrenonakog alfa z innymi produktami leczniczymi zawierającymi czynnik IX.

W rekomendacji nowozelandzkiej wskazano, iż warunkiem objęcia refundacją leku Alprolix jest zrównanie kosztów leczenia eftrenonakogiem alfa z kosztami leczenia aktualnie refundowanymi krótko działającymi rekombinowanymi czynnikami IX.

Dodatkowo, odnaleziono informację o wyłączeniu z dniem 11.04.2016 r. produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa) przez AWMSG, jednakże nie przedstawiono uzasadnienia ani implikacji tej decyzji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p><b>HAS 2016</b></p> <p><i>Haute Autorité de Santé</i></p> <p>Francja</p>	<p><u>Wskazanie:</u> Leczenie hemofilii B</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b>, Alprolix (eftrenonakog alfa) rekomendowany do stosowania w warunkach szpitalnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazuje się, iż ocena rzeczywistej korzyści (ang. <i>actual benefit</i>) stosowania leku Alprolix jest znaczna. W skali CAV (ang. <i>clinical added value</i>) Alprolix oceniono na IV (mała korzyść terapeutyczna stosowania leku Alprolix w porównaniu z komparatorami (czynnikami osoczopochodnymi i rekombinowanymi). Eftrenonakog alfa różni się od innych czynników IX pod względem właściwości farmakokinetycznych, w szczególności przedłużonym okresem półtrwania, co pozwala na zmniejszenie częstotliwości podawania czynnika IX. U młodych pacjentów z ciężką postacią hemofilii B wpływa na poprawę jakości życia. W badaniach obejmujących pacjentów wcześniej leczonych, nie zaobserwowano powstawania inhibitora czynnika IX lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Zwraca się uwagę na konieczność ustalenia optymalnego schematu dawkowania, zwłaszcza u pacjentów z lekką postacią hemofilii i ryzykiem zakrzepicy. U pacjentów leczonych w warunkach domowych nie można wykluczyć przedawkowania. Wydaną rekomendację oparto na 2 badaniach jednoramiennych. Wskazano na brak badań porównujących eftrenonakog alfa z innymi produktami leczniczymi zawierającymi czynnik IX.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p><b>PTAC 2016</b></p> <p><i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i></p> <p>Nowa Zelandia</p>	<p><u>Wskazanie:</u> Kontrola i prewencja krwawień u dzieci i dorosłych z wrodzoną hemofilią B</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b>, warunek: zrównanie kosztów leczenia eftrenonakogiem alfa z kosztami leczenia aktualnie refundowanymi krótko działającymi rekombinowanymi czynnikami IX.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> rFIXFc wykazuje dłuższy okres półtrwania niż standardowe rekombinowane czynniki IX, co może pozwolić na zmniejszenie częstotliwości podawania czynników IX. Wskazano, iż największe korzyści ze stosowania rFIXFc mogą odnieść pacjenci z utrudnionym dojściem żylnym i/lud dzieci. U dzieci wymagających dostępu żylnego, stosowanie rFIXFc może zmniejszyć ryzyko zakażeń związanych z cewnikiem. Mniejsza częstotliwość podawania czynnika IX może wpływać na poprawę jakości życia pacjenta i jego rodziny. Wskazano, iż istnieją wystarczające pośrednie dowody, że stosowanie rFIXFc wiąże się z mniejszą częstotliwością podań czynnika FIX. Jednakże siła i jakość dowodów odnoszących się do efektywności rFIXFc są umiarkowane. Ze względu na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, siła dowodów odnoszących się do porównania rFIXFc ze FIX jest słaba.</p>
<p><b>AWMSG 2016</b></p> <p><i>All Wales Medicines Strategy Group</i></p> <p>Walia</p>	<p><u>Wskazanie:</u> Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX)</p> <p><u>Rekomendacja:</u> informacja o wyłączeniu z dnia 11.04.2016 r. produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa) przez AWMSG.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> brak</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Alprolix (eftrenonakog alfa) jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Holandii, Niemczech i Wielkiej Brytanii. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 7.07.2017 r., znak PLA.4604.553.2017.MA (data wpływu do AOTMiT 7.07.2017 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, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273897,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273903,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273910,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273927,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273934,

w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (eftrenonakog alfa – Alprolix – rFIXFc).

Postępowanie w sprawie produktu leczniczego Alprolix było zawieszono od 22.09.2017 r. (postanowienie MZ z dnia 22.09.2017 r., pisma znak: PLR.4600.2036.2016.10.KG, PLR.4600.2036.2016.11.KG, PLR.4600.2036.2016.12.KG, PLR.4600.2036.2016.13.KG, PLR.4600.2036.2016.14.KG) do 25.10.2017 r. (postanowienie MZ z dnia 25.10.2017 r., pisma znak: PLR.4600.2036.2017.20.KG, PLR.4600.2036.2017.17.KG, PLR.4600.2036.2017.18.KG, PLR.4600.2036.2017.19.KG, PLR.4600.2036.2017.20.KG).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej.

Produkt leczniczy Alprolix (eftrenonakog alfa) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### Problem zdrowotny

Hemofilia B (choroba Christmаса) to choroba należąca do grupy wrodzonych skaz krwotocznych, polegająca na zaburzeniach krzepnięcia krwi spowodowanych zmniejszeniem aktywności czynnika IX (ang. *factor IX*, *FIX*).

W zależności od poziomu niedoboru czynnika krzepnięcia rozróżnia się hemofilię:

- ciężką (< 1 j.m./dl lub < 1% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – charakteryzują ją samoistne krwawienia do stawów (głównie do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych) i do mięśni oraz nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, zabiegach chirurgicznych, zabiegach stomatologicznych. Dodatkowo, u około 5% chorych występują krwawienia śródczaszkowe. Do krwawień może dochodzić bez wyraźnej przyczyny;
- umiarkowaną (1-5 j.m./dl lub 1-5% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – krwawienia do mięśni i stawów po niewielkich urazach, nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, zabiegach chirurgicznych, ekstrakcjach zębów, zabiegach stomatologicznych;
- łagodną (> 5 j.m./dl lub 5-40% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.

Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. Szacuje się, iż na hemofilię B choruje około 15-20% wszystkich chorych na hemofilię. Według danych Narodowego Centrum

Krwi, w 2013 roku wśród dzieci z hemofilią B, kwartalnie leczono 74 pacjentów (10,4% wszystkich pacjentów), spośród nich 38 miało ciężką postać hemofilii B i 2 ciężką postać powikłaną obecnością inhibitora.

Rokowanie co do życia i zdrowia oraz jakości życia jest korzystne, pod warunkiem zastosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Przeciętny czas życia chorych na ciężką hemofilią B jest obecnie niewiele krótszy niż przeciętny czas życia mężczyzn w populacji ogólnej.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B rekomendowanym sposobem postępowania jest stosowanie koncentratów czynnika krzepnięcia IX. Według większości wytycznych, zalecane są rekombinowane czynniki krzepnięcia IX (rFIX). W 4 wytycznych wśród czynników krzepnięcia IX możliwych do stosowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B wymieniane są rekombinowane czynniki krzepnięcia o przedłużonym czasie półtrwania. Spośród nich, 2 wytyczne wskazują wnioskowany eftrenonakog alfa (rFIXFc), natomiast 1 wytyczne rekomendują koncentraty rekombinowanego czynnika IX o przedłużonym okresie półtrwania wraz z koncentratami rekombinowanego czynnika IX jako leczenie z wyboru do stosowania u pacjentów z hemofilią B.

Aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (załącznik B.15.), są:

- rekombinowane czynniki krzepnięcia IX: BeneFIX (nonakog alfa) i Rixubis (nonakog gamma);
- osoczo pochodne (ludzkie) czynniki krzepnięcia IX: Berinin P, Mononine, Immunine, Octanine F.

Jednakże ze względu na fakt, iż nonakog gamma został objęty refundacją od dnia 1.09.2017 r. (zgodnie z Obwiedzeniem MZ z dnia 28.08.2017 r.) oraz ze względu na organizowanie w Polsce centralnych przetargów na zakup czynników krzepnięcia wykorzystywanych w profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią A i B finansowanej w ramach programu lekowego, w rzeczywistej praktyce aktualnie jedynym rekombinowanym FIX w Polsce finansowanym ze środków publicznych jest nonakog alfa.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano żadnego badania umożliwiającego dokonanie bezpośredniego porównania ocenianej technologii z komparatorem (eftrenonakogu alfa z nonakogiem alfa), jak również badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy technologią ocenianą (eftrenonakogiem alfa), a interwencją opcjonalną (nonakogiem alfa), ze względu na brak wspólnego komparatora, za pomocą którego można by porównać wspomniane interwencje. Badania porównujące bezpośrednio eftrenonakog alfa z nonakogiem alfa odnaleziono jedynie w zakresie oceny profilu farmakokinetycznego.

Badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odpowiadają w pełni populacji określonej kryteriami włączenia od ocenianego programu lekowego (rozdział 4.1.4. *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy niniejszego opracowania*).

W analizie klinicznej wnioskodawcy ocena skuteczności stosowania eftrenonakogu alfa w populacji dzieci z hemofilią B do 12 r.ż. została przedstawiona w oparciu o badanie eksperymentalne KIDS B-LONG oraz jego przedłużoną fazę, badanie B-YOND. Ocena skuteczności stosowania eftrenonakogu alfa w populacji osób z hemofilią B w wieku 12 lat i więcej została przedstawiona w oparciu o badanie eksperymentalne B-LONG oraz jego przedłużoną fazę, badanie B-YOND. Ocena skuteczności stosowania nonakogu alfa została przedstawiona w oparciu o badania *Wu 2013, Monahan 2010, Shapiro 2005, Andreeva 2015, Valentino 2014, Lambert 2007, Amano 2014, Berntrop 2012, Laws 2011, Yang 2012, Roth 2001, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016*.

W ramach AWA przedstawiono jedynie wyniki dotyczące populacji osób poniżej 18 r.ż. (nie rozpatrywano badań, w których nie podano wieku uczestników lub w przypadku gdy odsetek osób poniżej 18 r.ż. nie przekraczał 50%).

Przedstawiono jedynie wyniki dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych. Wyjątkiem jest zestawienie wyników dla eftrenonakogu alfa oraz nonakogu alfa, w którym przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych, według informacji zaprezentowanych w AKL wnioskodawcy.

#### **❖ Eftrenonakog alfa (dzieci < 12 r.ż.)**

##### *Roczny wskaźnik krwawień*

W odniesieniu do eftrenonakogu alfa stwierdzono, iż mediana rocznego wskaźnika krwawień w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniosła 1,97 i była wyższa w starszej grupie wiekowej ( $\geq 6$  i  $< 12$  lat) niż w młodszej ( $< 6$  lat). Liczba epizodów krwawień na rok wynosiła od 0 do 10.

#### *Redukcja rocznego wskaźnika krwawień*

W porównaniu z liczbą epizodów krwawienia w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania podczas stosowania czynników krzepnięcia IX (na podstawie historycznych danych zgłaszanych przez pacjentów) nastąpiło obniżenie rocznego wskaźnika krwawień w wyniku zastosowania eftrenonakogu alfa u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne czynnikiem krzepnięcia IX przed rozpoczęciem badania w grupie osób w wieku 6-12 lat, a u pacjentów w wieku  $< 6$  lat mediana rocznego wskaźnika krwawień w trakcie badania oraz przed rozpoczęciem badania była porównywalna.

#### *Ogólna ocena odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia przeprowadzona przez lekarza*

Wykazano, iż zarówno u dzieci w wieku  $< 6$  lat oraz dzieci w wieku  $\geq 6$  lat i  $< 12$  lat ponad 85% odpowiedzi na leczenie eftrenonakogiem alfa została oceniona przez lekarza jako doskonała.

#### *Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX*

U żadnego pacjenta stosującego eftrenonakog alfa nie stwierdzono obecności inhibitora w okresie obserwacji  $\geq 50$  ED oraz obecności inhibitora niezależnie od długości okresu obserwacji.

#### *Przerwa pomiędzy dawkami*

Średnia przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami eftrenonakogu alfa podawanego w leczeniu profilaktycznym wynosiła około 7 dni. U 96,7% uczestników badania KIDS B-LONG (N=29 os.) w ciągu trwania badania nie zmieniono początkowo ustalonego schematu podawania leku. Natomiast podczas profilaktycznego podawania innych czynników krzepnięcia IX (u 93,3% osób był to rekombinowany czynnik krzepnięcia) przed rozpoczęciem badania, większość (70%) pacjentów raportowała przyjmowanie dwóch wstrzyknięć leku w tygodniu.

#### *Czas od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia samoistnego krwawienia*

Mediana czasu od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia samoistnego krwawienia u pacjentów stosujących eftrenonakog alfa wyniosła 4,90 dnia [IQR: 2,97; 5,94].

W trakcie przedłużonej fazy badania KIDS B-LONG, u 22 z 23 pacjentów (96%) nie zmieniono lub wydłużono przerwy pomiędzy kolejnymi profilaktycznymi wstrzyknięciami leku, w tym u 4 pacjentów odstępy te wydłużono do 10 dni (3 pacjentów) lub 14 dni (1 pacjent).

#### *Roczny wskaźnik krwawień w zależności od zmiany poziomu aktywności fizycznej*

Wykazano, że niezależnie od obserwowanej zmiany poziomu aktywności fizycznej, roczny wskaźnik krwawień u pacjentów leczonych eftrenonakogiem alfa utrzymywał się na niskim poziomie.

#### *Jakość życia*

W przypadku stosowania eftrenonakogu alfa, u pacjentów w wieku  $< 6$  lat obserwowano poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat. Również w przypadku jakości życia ocenianej przez pacjentów w wieku co najmniej 5 lat i ich rodziców za pomocą kwestionariusza CHO-KLAT wykazano niewielką poprawę. Natomiast w przypadku pacjentów w wieku od 7 do  $< 12$  lat jakość życia oceniona za pomocą wizualnej skali analogowej EQ-5D-Y nie uległa zmianie względem wartości początkowych.

#### ❖ Eftrenonakog alfa (osoby $\geq 12$ r.ż.)

##### *Roczny wskaźnik krwawień*

Według wyników badania B-LONG dla pacjentów w przedziale wiekowym 12-17 lat, roczny wskaźnik krwawień dla grupy mającej profilaktykę ciągłą podawaną cotygodniowo wyniósł: mediana – 2,57, średnia – 2,07, natomiast dla grupy osób z profilaktyką zindywidualizowaną: mediana – 3,12, średnia – 4,43.

#### ❖ Nonakog alfa (osoby do 18 r.ż.)

##### *Całkowita redukcja krwawień – redukcja względem wartości początkowych*

Według danych przedstawionych w badaniu Wu 2013, obserwowana całkowita redukcja krwawień względem wartości początkowych wyniosła 67,7%. Redukcja krwawienia w porównaniu do stosowanego przed rozpoczęciem badania leczenia doraźnego oraz profilaktycznego wynosiła odpowiednio 78,6% oraz 47,8%.

### *Poprawa życia codziennego*

Według danych przedstawionych w badaniu *Wu 2013*, poprawę w zakresie życia codziennego obserwowano u 88,9% pacjentów – poprawę raportowano u 5/6 pacjentów stosujących leczenie doraźne przed włączeniem do badania lub brak leczenia przed rozpoczęciem badania oraz u 3/3 pacjentów leczonych profilaktycznie przed włączeniem do badania.

### *Obecność inhibitora czynnika krzepnięcia IX*

Według danych przedstawionych w badaniu *Wu 2013*, tylko u jednego pacjenta wynik testu na obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX wykazał przejściową obecność inhibitorów na poziomie 0,6 jednostek Bethesda/ml, ale stężenie inhibitorów w trakcie badania malało, a na końcu badania u wszystkich pacjentów test nie wykazał obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia.

Według danych przedstawionych w badaniu *Berntrop 2012* dla populacji osób poniżej 18 r.ż., rozwój inhibitorów czynnika krzepnięcia IX zaobserwowano u 1 na 41 uczestników badania (2,4%).

### *Roczny wskaźnik krwawień*

W badaniu *Monahan 2010* przedstawiono dane dotyczące rocznego wskaźnika krwawień, ogółem oraz z podziałem na poszczególne schematy profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia IX. Wartość rocznego wskaźnika krwawień samoistnych, bez względu na częstość wstrzyknięć czynnika krzepnięcia IX, wyniósł 0,58; roczny wskaźnik krwawień do stawów, bez względu na częstość wstrzyknięć czynnika krzepnięcia IX, wyniósł 1,0; natomiast roczny wskaźnik krwawień ogółem, bez względu na częstość wstrzyknięć czynnika krzepnięcia IX, wyniósł 3,7.

### *Odsetek pacjentów bez krwawień*

Według danych przedstawionych w badaniu *Monahan 2010*, odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie w trakcie leczenia profilaktycznego wyniósł 32%, odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie samoistne w trakcie leczenia profilaktycznego wyniósł 77%, natomiast odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie do stawów w trakcie leczenia profilaktycznego wyniósł 68%.

### *Krwawienia w trakcie leczenia profilaktycznego*

Według danych przedstawionych w badaniu *Shapiro 2005*, u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa łącznie odnotowano 246 epizodów krwawień. Większość krwawień samoistnych (89%) wystąpiła po ponad 48 godzinach od wstrzyknięcia leku.

### ❖ *Zestawienie wyników dla eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa dla wspólnych punktów końcowych*

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono zestawienie danych dla populacji pediatrycznej (do 14 r.ż.). Na podstawie tych danych można stwierdzić, że:

- podczas stosowania terapii eftrenonakogiem alfa roczny wskaźnik krwawień był niższy niż podczas leczenia nonakogiem alfa, w analizowanych okresach obserwacji;
- doskonałą lub dobrą odpowiedź na leczenie w przypadku wystąpienia krwawienia obserwowano w przypadku porównywalnego odsetka krwawień (około 90%) podczas leczenia eftrenonakogiem alfa jak i nonakogiem alfa;
- u żadnego z pacjentów stosujących leczenie eftrenonakogiem alfa nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, podczas gdy w czasie terapii nonakogiem alfa u niektórych pacjentów obserwowano występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Ocena bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa w populacji dzieci z hemofilią B do 12 r.ż. została przedstawiona w oparciu o badanie eksperymentalne KIDS B-LONG oraz jego przedłużoną fazę, badanie B-YOND. Ocena bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa w populacji osób z hemofilią B w wieku 12 lat i więcej została przedstawiona w oparciu o badanie eksperymentalne B-LONG oraz jego przedłużoną fazę, badanie B-YOND. Ocena bezpieczeństwa stosowania nonakogu alfa została przedstawiona w oparciu o badania *Wu 2013*, *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Andreeva 2015*, *Valentino 2014*, *Lambert 2007*, *Amano 2014*, *Berntrop 2012*, *Laws 2011*, *Yang 2012*, *Roth 2001*, *Kavakli 2016*, *Korth-Bradley 2016*.



W ramach AWA przedstawiono jedynie wyniki dotyczące populacji osób poniżej 18 r.ż. (nie rozpatrywano badań, w których nie podano wieku uczestników lub w przypadku gdy odsetek osób poniżej 18 r.ż. nie przekraczał 50%).

❖ Eftrenonakog alfa (dzieci < 12 r.ż.)

*Ciężkie zdarzenia niepożądane*

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia eftrenonakogiem alfa stwierdzono u 3 z 15 osób (20,0%) w grupie < 6 r.ż. oraz 1 z 15 osób (6,67%) w grupie ≥ 6 i < 12 lat.

W trakcie przedłużonej fazy badania z 23 pacjentów biorących udział w badaniu co najmniej jedno zdarzenie niepożądane obserwowano u 17 (74%) pacjentów, a 2 (9%) osoby zgłosiły występowanie co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie zostało przez lekarza ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem i nie powodowało konieczności przerwania terapii. Nie odnotowano żadnych poważnych reakcji alergicznych czy anafilaksji związanych z terapią eftrenonakogiem alfa oraz żadnych przypadków występowania zakrzepów czy zgonu u pacjentów.

*Nieciężkie zdarzenia niepożądane*

U 12 z 15 osób (80,0%) stosujących eftrenonagog alfa w grupie < 6 r.ż. oraz u 14 z 15 osób (93,33%) w grupie ≥ 6 i < 12 lat odnotowano nieciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia.

Najczęściej występującymi nieciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zaparcia, próchnica zębów, wymioty, gorączka, krup, infekcja ucha, zapalenie żołądka i jelit wywołane norowirusem, zapalenie nosogardzieli, ostre zapalenie ucha środkowego, infekcja wirusowa, uraz twarzy, upadek, bóle głowy, kaszel oraz wysypka.

❖ Eftrenonakog alfa (osoby ≥ 12 r.ż.)

W badaniu B-LONG, w którym przedmiotem oceny było stosowanie eftrenonakogu alfa w grupie osób w wieku 12 lat i więcej, dzieci w wieku 12-17 lat stanowiły jedynie ok. 9% uczestników. W przedstawionych publikacjach źródłowych, dla tej subgrupy pacjentów, nie odnaleziono żadnych informacji na temat bezpieczeństwa

❖ Nonakog alfa (osoby do 18 r.ż.)

*Działania niepożądane*

Według informacji przedstawionych w badaniu *Monahan 2010*, u 2 na 25 pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Były to: łagodna wysypka oraz jeden przypadek reakcji alergicznej, która później okazała się być związana z występowaniem niskiego miana inhibitorów czynnika krzepnięcia IX (pacjent nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX). Odnotowano również dwa przypadki działań niepożądanych charakterystycznych dla hemofilii B – łagodne krwiaki na skórze, które zostały uznane za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. U żadnego z pacjentów nie raportowano wystąpienia zakrzepicy w trakcie trwania badania. U 1 na 9 dzieci z założonym centralnym dostępem dożylnym raportowano zakażenie cewnika o umiarkowanym nasileniu, które wymagało wdrożenia antybiotykoterapii oraz usunięcia urządzenia. Nie obserwowano istotnych klinicznie zmian względem wartości początkowych w zakresie czynności życiowych, aktywności fizycznej czy wyników rutynowych testów laboratoryjnych (badania biochemiczne osocza i krwi). Nie stwierdzono żadnych infekcji wirusowych w trakcie badania. Odnotowano natomiast u jednego pacjenta (u którego występowały inhibitory czynnika krzepnięcia IX) pozytywny wynik testu ELISA na obecność przeciwciał anti-FIX.

*Zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem lub dla których brak informacji na temat związku z zastosowanym leczeniem*

Według informacji przedstawionych w badaniu *Shapiro 2005*, u 11 na 63 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane (łącznie było to 22 zdarzeń).

*Ciężkie działania niepożądane*

Według informacji przedstawionych w badaniu *Shapiro 2005*, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 na 63 pacjentów (łącznie: 4 epizody).

*Poszczególne ciężkie działania niepożądane*

Wśród poszczególnych ciężkich działań niepożądanych wystąpiły:

- obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX – u 2 z 63 osób (3%), łącznie: 2 epizody,
- duszności – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod, oraz
- dreszcze – u 1 z 63 osób (2%), łącznie: 1 epizod.

#### Reakcje alergiczne

W badaniu *Berntrop 2012* przedstawiono dane dla populacji poniżej 18 r.ż. Wskazano, że u 3 z 41 osób wystąpiła reakcja alergiczna (7,3).

#### ❖ Zestawienie wyników dla eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa dla wspólnych punktów końcowych

Ze względu na brak wspólnych punktów końcowych pomiędzy analizowanymi badaniami, przeprowadzenie zestawienia danych w zakresie profilu bezpieczeństwa nie było możliwe.

#### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Alprolix w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilii B w wieku poniżej 18 roku życia.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej w rocznym horyzoncie czasowym. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego istotnego z perspektywy świadczeniobiorcy, w związku z czym wyniki dla obu perspektyw w analizie ekonomicznej wnioskodawcy są tożsame. W ramach analizy ekonomicznej dokonano porównania stosowania eftrenonakogu alfa ze stosowaniem nonakogu alfa.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, stosowanie leku Alprolix w miejsce leku BeneFIX jest tańsze w przypadku włączenia wnioskowanego produktu leczniczego do wspólnej grupy limitowej, natomiast stosowanie leku Alprolix w miejsce leku BeneFIX jest droższe w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii. Oszacowane wartości CER dla porównywanych interwencji wyniosły dla leku Alprolix dostępnego w ramach wspólnej grupy limitowej: 383 117 zł/QALY, dla leku Alprolix dostępnego w ramach osobnej grupy limitowej: [redacted] zł/QALY oraz dla leku BeneFIX: 646 908 zł/QALY.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości brywaracetamu nad obecnie refundowanym lakoamidem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa, z perspektywy NFZ, wynosi:

- Alprolix, wspólna grupa limitowa: > 2,5 zł za IU (progowa cena wyższa od ceny zbytu netto leku wyznaczającego limit w grupie);
- Alprolix, osobna grupa limitowa: [redacted] zł za IU.

Ceny progowe za poszczególne opakowania, przy założeniu utworzenia osobnej grupy limitowej (Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie oszacowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto za IU wnioskowanej technologii), zostały oszacowane następująco:

- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273897: [redacted] zł\*;
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273903: [redacted] zł\*;
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273910: [redacted] zł\*;
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273927: [redacted] zł\*;
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273934: [redacted] zł\*.

\* Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie oszacowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto za IU wnioskowanej technologii.

Oszacowane ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych w ramach wniosków refundacyjnych.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Alprolix (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B w wieku poniżej 18 roku życia.

Populację docelową dla produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa, rFIXFc) stanowią dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wcześniej nieleczone czynnikami osoczo pochodnymi, zakwalifikowane do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dla dwuletniego horyzontu czasowego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Alprolix w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na profilaktykę krwawień u dzieci z hemofilią B określonych zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, nie ulegną zmianie, przy założeniu przedstawienia oferty Alprolix równie korzystnej jak oferty dla BeneFIX.

Należy zwrócić uwagę, iż w Polsce organizowane są centralne przetargi na zakup czynników krzepnięcia wykorzystywanych w profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią A i B, finansowanej w ramach programu lekowego. Z tego względu oszacowania wnioskodawcy odnoszące się do kosztów jednostkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej charakteryzują się niepewnością. Wnioskodawca może bowiem zaproponować dowolną cenę do przetargu niższą od limitu finansowania i dostosowaną do aktualnych na okres organizacji przetargów warunków. Jednocześnie należy podkreślić, że według wnioskodawcy, procedura realizacji zapotrzebowania na rekombinowane czynniki IX stosowane w analizowanym wskazaniu, uwzględniająca przetarg centralny dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji, może stanowić zabezpieczenie przed wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi analityków Agencji

- Wnioskowany program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” nie uwzględnia wyższej dawki początkowej stosowanej u dzieci poniżej 12 roku życia, która została wskazana w ChPK Alprolix;
- W zapisach wnioskowanego programu lekowego nie uwzględniono wielkości największej zalecanej dawki wnioskowanej technologii stosowanej w profilaktyce, która zgodnie z treścią ChPL Alprolix wynosi 100 IU/kg;
- Zgodnie z treścią programu, dawkowanie czynnika IX o przedłużonym działaniu (rFIXFc) u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego wynosi 30-60 IU/kg m.c. W ChPL Alprolix natomiast przedstawiono wytyczne dotyczące dawkowania produktu Alprolix w przypadku krwawień i zabiegów chirurgicznych, wyszczególniając „niewielkie zabiegi chirurgiczne z ekstrakcją zęba włącznie”, do których według analityków Agencji można zaliczyć także założenie centralnego dostępu żylnego. Zgodnie z ChPL, schemat podawania czynnika obejmuje dawkę 30-60 IU/dl, którą w razie potrzeby należy powtarzać co 24 godziny do czasu zagojenia.

### Uwagi ekspertów klinicznych

W opinii prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, „w przyszłości można rozważyć zastosowanie programu u pacjentów > 18 r.ż.”.

## Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje: francuską (HAS) z 2016 roku oraz nowozelandzką (PTAC) z 2016 roku.

W odnalezionych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na dłuższy okres półtrwania eftrenonakogu alfa w porównaniu z innymi rekombinowanymi czynnikami IX, co pozwala na zmniejszenie częstotliwości podawania czynników IX. W rekomendacji HAS 2016 stwierdzono małą korzyść terapeutyczną eftrenonakogu alfa, natomiast w rekomendacji PTAC 2016 wskazano, że siła i jakość dowodów odnoszących się do efektywności rFIXFc są umiarkowane. W obu rekomendacjach zaznaczono brak badań bezpośrednio porównujących eftrenonakog alfa z innymi produktami leczniczymi zawierającymi czynnik IX.

W rekomendacji nowozelandzkiej wskazano, iż warunkiem objęcia refundacją leku Alprolix jest zrównanie kosztów leczenia eftrenonakogiem alfa z kosztami leczenia aktualnie refundowanymi krótko działającymi rekombinowanymi czynnikami IX.

Dodatkowo, odnaleziono informację o wyłączeniu z dniem 11.04.2016 r. produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa) przez AWMSG, jednakże nie przedstawiono uzasadnienia ani implikacji tej decyzji.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Kryterium charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania nie jest zgodne z populacją docelową wskazaną we wniosku – treść zaakceptowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10, D66, D67)” w zakresie nieuwzględnienia, że dla populacji dzieci z profilaktyką wtórną stosowaną przy zakładaniu dostępu dożylnego nie ma warunku braku wcześniejszego leczenia czynnikami krzepnięcia osoczo pochodnymi oraz nie wskazano, że dzieci te mają mieć ciężką postać hemofilii B, a jedynie hemofilię B (niezgodność z § 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);	TAK	W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia oraz skorygowany program lekowy. Po uzgodnieniu tej kwestii pomiędzy wnioskodawcą, a MZ, dnia 11.10.2017 r. wpłynęła do Agencji modyfikacja zlecenia MZ, wraz z nową treścią programu lekowego. Z jego treści wynika, że leczenie czynnikiem krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu obejmuje jedynie populację dzieci z nowozdiagnozowaną, ciężką hemofilią B (w ramach profilaktyki ciągłej oraz w razie konieczności założenia centralnego dostępu żylnego).
Kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach nie jest zgodne z charakterystyką wnioskowanej technologii w zakresie nieuwzględnienia podziału na pierwotną profilaktykę krwawień, pierwotną profilaktykę krwawień w przypadku konieczności założenia dostępu dożylnego i wtórną profilaktykę krwawień w przypadku konieczności założenia dostępu dożylnego. Wskazane dawkowanie również nie jest zgodne z treścią programu lekowego ponieważ zakłada dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Alprolix (ChPL Alprolix), podczas gdy dawki przedstawione w ChPL Alprolix nie są zbieżne z tymi przedstawionymi w zaakceptowanym przez Wnioskodawcę programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10, D66, D67)” w zakresie dawek dla dzieci poniżej 12 r.ż. oraz w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu dożylnego (niezgodność z § 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);	TAK/?	W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia oraz skorygowany program lekowy. Po uzgodnieniu tej kwestii pomiędzy wnioskodawcą, a MZ, dnia 11.10.2017 r. wpłynęła do Agencji modyfikacja zlecenia MZ, wraz z nową treścią programu lekowego. Z jego treści wynika, że leczenie czynnikiem krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu obejmuje jedynie populację dzieci z nowozdiagnozowaną, ciężką hemofilią B (w ramach profilaktyki ciągłej oraz w razie konieczności założenia centralnego dostępu żylnego). W przedstawionym programie lekowym nie zostały uwzględnione: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dawkowanie dla dzieci poniżej 12 r.ż. (ChPL wskazuje, że w tej populacji mogą być wymagane większe dawki lub częstsze podawanie, przy czym zalecana dawka początkowa wynosi 50-60 IU/kg m.c. co 7 dni), oraz</li> <li>▪ możliwość podawania czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu u dzieci z koniecznością założenia centralnego dostępu żylnego w ramach profilaktyki pierwotnej, w razie potrzeby co 24 godziny do czasu zagojenia.</li> </ul>
Nie przeprowadzono porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną w przypadku dzieci z hemofilią B u których w ramach profilaktyki wtórnej ma być przeprowadzone założenie dostępu dożylnego – wg treści zaakceptowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10, D66, D67)” technologia opcjonalną dla technologii wnioskowanej jest wyłącznie podawanie koncentratu osoczo pochodnego czynnika krzepnięcia (niezgodność z § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);	TAK	W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia oraz skorygowany program lekowy. Po uzgodnieniu tej kwestii pomiędzy wnioskodawcą, a MZ, dnia 11.10.2017 r. wpłynęła do Agencji modyfikacja zlecenia MZ, wraz z nową treścią programu lekowego. Z jego treści wynika, że leczenie czynnikiem krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu obejmuje jedynie populację dzieci z nowozdiagnozowaną, ciężką hemofilią B (w ramach profilaktyki ciągłej oraz w razie konieczności założenia centralnego dostępu żylnego).
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia – zidentyfikowano jedno badanie: Sommer JM, et al.:	TAK	Uzupełniono niezgodność, zatem analizy spełniają wymagania w tym zakresie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. <i>Thromb Haemost.</i> 2014; 112(5):932-40 (niezgodność z § 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);		
Analiza kliniczna nie zawiera opisu w postaci tabelarycznej każdego z badań włączonych do przeglądu, tj. <i>Luk 2011, Auerswald 2013, Powell 2015, Powell 2014, Shapiro i wsp. 2016, Hermans 2014, Sommer 2014, Shafer i wsp. 2014, Korth-Bradley i wsp. 2015</i> oraz <i>Rendo i wsp. 2015</i> (niezgodność z § 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);	TAK	Uzupełniono niezgodność, zatem analizy spełniają wymagania w tym zakresie.
W przypadku niektórych badań włączonych do przeglądu w analizie klinicznej, charakterystyka w postaci tabelarycznej nie przedstawia, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, czy też wskazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (niezgodność z § 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);	TAK	Uzupełniono niezgodność, zatem analizy spełniają wymagania w tym zakresie.
Analiza ekonomiczna nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych w analizie wrażliwości w szczególności w zakresie obejmującym przyjęte długości horyzontu czasowego analizy (niezgodność z § 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);	TAK	Uzupełniono niezgodność, zatem analizy spełniają wymagania w tym zakresie.
Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku. Oszacowania opierają się na wskazaniach do stosowania zgodnych z programem lekowym początkowo przedstawionym przez Wnioskodawcę, a nie na wskazaniach objętych ostateczną treścią programu lekowego zaakceptowanego przez Wnioskodawcę – zaakceptowany program lekowy stosowanie wnioskowanej technologii w zakresie profilaktyki wtórnej, dopuszcza jedynie w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu dożylnego. Dodatkowo, jedyną opcją terapeutyczną dla ocenianej technologii w zakresie założenia centralnego dostępu dożylnego w ramach profilaktyki wtórnej są osoczopochodne czynniki krzepnięcia (niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);	TAK	W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia oraz skorygowany program lekowy. Po uzgodnieniu tej kwestii pomiędzy wnioskodawcą, a MZ, dnia 11.10.2017 r. wpłynęła do Agencji modyfikacja zlecenia MZ, wraz z nową treścią programu lekowego. Z jego treści wynika, że leczenie czynnikiem krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu obejmuje jedynie populację dzieci z nowozdiagnozowaną, ciężką hemofilią B (w ramach profilaktyki ciągłej oraz w razie konieczności założenia centralnego dostępu żylnego).
Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie zastosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, gdyż oszacowania te oparto na obliczeniach rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku, które to obliczenia, zgodnie z przedstawioną wyżej uwagą nie spełniają wymagań wskazanych w Rozporządzeniu MZ w spr. minimalnych wymagań (niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);	TAK	W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia oraz skorygowany program lekowy. Po uzgodnieniu tej kwestii pomiędzy wnioskodawcą, a MZ, dnia 11.10.2017 r. wpłynęła do Agencji modyfikacja zlecenia MZ, wraz z nową treścią programu lekowego. Z jego treści wynika, że leczenie czynnikiem krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu obejmuje jedynie populację dzieci z nowozdiagnozowaną, ciężką hemofilią B (w ramach profilaktyki ciągłej oraz w razie konieczności założenia centralnego dostępu żylnego).
Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii w przypadku ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);	TAK	W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia oraz skorygowany program lekowy. Po uzgodnieniu tej kwestii pomiędzy wnioskodawcą, a MZ, dnia 11.10.2017 r. wpłynęła do Agencji modyfikacja zlecenia MZ, wraz z nową treścią programu lekowego. Z jego treści wynika, że leczenie czynnikiem krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu obejmuje jedynie populację dzieci z nowozdiagnozowaną, ciężką hemofilią B (w ramach profilaktyki ciągłej oraz w razie konieczności założenia centralnego dostępu żylnego).

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii w przypadku oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę między prognozami (niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);</p>	TAK	<p>W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia oraz skorygowany program lekowy. Po uzgodnieniu tej kwestii pomiędzy wnioskodawcą, a MZ, dnia 11.10.2017 r. wpłynęła do Agencji modyfikacja zlecenia MZ, wraz z nową treścią programu lekowego. Z jego treści wynika, że leczenie czynnikiem krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu obejmuje jedynie populację dzieci z nowozdiagnozowaną, ciężką hemofilią B (w ramach profilaktyki ciągłej oraz w razie konieczności założenia centralnego dostępu żylnego).</p>
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1 lit. a i c (niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań);</p>	TAK	<p>W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia oraz skorygowany program lekowy. Po uzgodnieniu tej kwestii pomiędzy wnioskodawcą, a MZ, dnia 11.10.2017 r. wpłynęła do Agencji modyfikacja zlecenia MZ, wraz z nową treścią programu lekowego. Z jego treści wynika, że leczenie czynnikiem krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu obejmuje jedynie populację dzieci z nowozdiagnozowaną, ciężką hemofilią B (w ramach profilaktyki ciągłej oraz w razie konieczności założenia centralnego dostępu żylnego).</p>
<p>Nie zawarto danych bibliograficznych, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację w przypadku informacji o opublikowanych wynikach przetargów w analizie ekonomicznej (niezgodność z § 8. pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań).</p>	TAK	<p>Uzupełniono niezgodność, zatem analizy spełniają wymagania w tym zakresie.</p>

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

**Analiza kliniczna:**

Populacja włączona do badań nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w ramach programu lekowego – w części badań nie podano wieku uczestników badania, w związku z czym nie było wiadomo, czy obejmowały one pacjentów pediatrycznych bądź odsetek pacjentów pediatrycznych był niewielki (w badaniu B-LONG: ok. 9% uczestników było w wieku 12-17 lat – wyniki dla tej subgrupy podano jedynie dla jednego punktu końcowego – roczny wskaźnik krwawień).

.



## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne		
KIDS B-LONG	Kulkarni 2013	Kulkarni R., et al.: Pharmacokinetics of recombinant factor IX FC fusion protein (RFIXFC) in pediatric subjects with hemophilia B: An interim analysis of the kids B-long study. <i>Blood</i> . 2013; 122(21): 3599
	Fischer 2015	Fischer K., et al.: Safety, efficacy and pharmacokinetics of recombinant factor IX FC fusion protein in children with haemophilia B (KIDS B-LONG). <i>J Thromb Haemost</i> . 2015; 13: 87
	Kulkarni 2015	Kulkarni R., et al.: Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor ix fc fusion protein (rFIXFc) in the B-long and kids B-long studies. <i>Blood</i> . 2015; 126(23): 2307
	CSR B-LONG_Kids	Clinical Study Report. An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B. Biogen Idec. 2015
		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440946">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440946</a>
	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003076-36/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003076-36/results</a>	
B-LONG	Buyue 2014	Buyue Y., et al.: Evaluation of the thrombin generation potential of a recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in a phase 3 multi-national clinical trial. <i>Haemophilia</i> . 2014; 20 (3): 29
	Diao 2013	Diao L., et al.: Population pharmacokinetic analysis of a longacting recombinant factor IX-FC fusion protein (RFIXFC) in patients with severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> . 2013; 19(2): 33.
	Shapiro 2015	Shapiro A.D., et al.: Analysis of target joint bleeding with prophylactic use of recombinant factor IX FC fusion protein in patients with severe hemophilia B. <i>Blood</i> . 2015; 126; 23: 2294
	Powell 2013a	Powell J., et al.: B-LONG: Results from a Phase 3 study of safety, efficacy, and pharmacokinetics of long-lasting recombinant factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc). <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2013; 11(2): 240.
	Powell 2013b	Powell J.S., et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. <i>N.Engl.J.Med</i> . 2013; 369(24): 2313-2323
	Powell 2015a	Powell J.S., et al.: Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. <i>Br.J.Haematol</i> . 2015; 168(1): 124-134
	Klamrot h2014	Klamroth R., et al.: Maintenance of haemostasis in subjects undergoing major surgery in the phase 3 ALONG and B-LONG studies of recombinant factor VIII and factor IX FC fusion proteins. <i>Haemophilia</i> . 2014; 20:76
	Negrier 2014a	Negrier C., et al.: Recombinant factor IX Fc fusion protein dosing conversion: Extended interval dosing yields low bleeding rates and a reduction in factor consumption. <i>Haemophilia</i> . 2014(20): 187
	Negrier 2014b	Negrier C., et al.: Dosing intervals and bleeding rates before and following treatment with recombinant factor IXFc fusion protein in patients with severe haemophilia B: Experience from the phase 3 B-LONG clinical study. <i>Haemophilia</i> . 2014; 20: 84-85
	Pasi 2013	Pasi J., et al.: Treatment of bleeding episodes in subjects with haemophilia B with the long-lasting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the phase 3 BLONG study. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2013; 11: 359
	Pasi 2014	Pasi J., et al.: Recombinant factor IX Fc fusion protein as episodic treatment for bleeding: Analysis from the B-LONG Study. <i>Haemophilia</i> . 2014; 20: 15-16
	Powell 2013c	Powell J., et al.: Long-lasting recombinant factor FIX Fc fusion (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2013; 11: 358
	Powell 2013d	Powell J., et al.: Safety, efficacy, and improved pharmacokinetics (PK) demonstrated in a phase 3 clinical trial of extended half-life recombinant FC fusion factor IX (B-LONG). <i>Haemophilia</i> . 2013;19:76-77
	Powell 2014a	Powell J.S., et al.: Analysis of clinical target joint bleeding on prophylactic regimens with recombinant Factor IX Fc fusion protein in patients with severe hemophilia B. <i>Haemophilia</i> . 2014;20:94
	Powell 2014b	Powell J.S., et al.: Maintenance of hemostasis in subjects undergoing major surgery in the phase 3 A-long and B-long studies of recombinant factor VIII and factor IX Fc fusion proteins. <i>American Journal of Hematology</i> . 2014; 89(6): E92
Windyga 2015	Windyga J., et al.: Subject-reported changes in physical activity during the B-long study of recombinant factor IX FC fusion protein (RFIXFC) for severe haemophilia B. <i>Haemophiliaa</i> . 2015; 21:29	

	Wyrwich 2014	Wyrwich K.W., et al.: Health-related quality of life data changes over time using Haem-A-QoL scores in the B-LONG clinical study of recombinant factor IX Fc fusion protein. <i>Haemophilia</i> . 2014; 20: 173
	CSR B-LONG	Clinical Study Report. B-LONG: An Open-label, Multi-center Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects with Severe Hemophilia B. 2012
		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027364">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027364</a>
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014295-21/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014295-21/results</a>
B-YOND	Kulkarni 2015a	Kulkarni R, et al.: Clinical outcomes in children with hemophilia b treated long term with rFIXFc: Interim results of the b-yond extension study. <i>Blood</i> . 2015; 126(23): 1093
	Mahlang u 2015	Mahlang J, et al.: Extended-interval prophylaxis with rfixfc in adults and adolescents with hemophilia B: Interim results of the B-yond extension study. <i>Blood</i> . 2015; 126(23): 1088.
	Ozelo 2015	Ozelo MC, et al.: Perioperative management of hemostasis with recombinant fix FC fusion protein in subjects undergoing surgery in the B-YOND study. <i>Blood</i> . 2015; 126(23): 1083
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003075-11/GB">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003075-11/GB</a> <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01425723">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01425723</a>
Amano 2014	Amano 2014a	Amano K, et al.: Evaluation of the safety and efficacy of arecombinant Factor IX (nonacog alfa) in Japanese patients with hemophilia B-The second interim analysis of 304 patients in a post-marketing surveillance study. <i>Haemophilia</i> . 2014; 20: 22
	Suzuki 2012	Suzuki T, et al.: Evaluation of the safety, efficacy of recombinant factor ix (nonacog alfa) in japanese patients with hemophilia B-interim result of post marketing surveillance study. <i>Blood</i> . 2012; 120(21).
Andreev a 2015	Andreev a 2015a	Andreeva T, et al.: Safety and efficacy of new nonacog alfa drug (Innonafactor) in prophylactic treatment in patients with severe and moderate hemophilia B. <i>Blood</i> . 2015; 126(23): 3532
	Davydki n 2015	Davydki I, et al.: Safety and efficiency of new nonacog alfa drug in the treatment of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B. <i>Blood</i> . 2015; 126(23): 4690.
Auserwald 2013		Auserwald G, et al.: Clinical evaluation of longer-lasting recombinant Factor IX Fc fusion protein in patients with haemophilia B. <i>Hamostaseologie</i> . 2013; 33(1): A8-A9
Berntrop 2012	Berntrop 2012a	Berntrop E, et al.: A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. <i>Haemophilia</i> . 2012;18(4): 503-509
	Rendo 2010a	Rendo P, Berntrop E.: Safety of BeneFIXT« (nonacog alfa, recombinant human factor IX) for usual use in pediatric patients: Results from a prospective registry of European hemophilia B patients. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 2010; 54(6): 811
	Rendo 2010b	Rendo P, et al.: Safety of recombinant human factor IX, nonacog alfa, for usual use in pediatric patients: Results from a prospective registry of european hemophilia B patients. <i>Blood</i> . 2010; 116(21)
Buckley 2016		Buckley BC, Hagberg B.: Real-world dosing of rFVIII Fc and rFIX Fc in children with haemophilia. <i>American Journal of Hematology</i> . 2016;91(9):E419
Croteau 2005		Croteau SE, et al.: Regional data supports need for uniform approach to Extended Half-Life (EHL) product transition. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015; 13(2): 594
Goldsmith 1999		Goldsmith JC, et al.: Clinical study comparing the factor IX recovery of a plasma derived and a recombinant factor IX concentrate (Mononine® vs. Benefix?) in previously treated subjects with moderate or severe hemophilia B [abstract]. <i>Blood</i> . 1999; 94:238a
Guilcher 2005		Guilcher GM et al.: Treatment of intracranial and extracranial haemorrhages in a neonate with severe haemophilia B with recombinant factor IX infusion. <i>Haemophilia</i> . 2005; 11(4): 411-414
Herdewig 2012		Hardewig J, et al.: Four-year interim results of a non-interventional trial to assess the safety and efficacy of treatment with recombinant factor IX, BeneFIXT. <i>Haemophilia</i> . 2012; 18:24
Hermans 2014		Hermans C, et al.: Recombinant factor IXFc fusion protein in severe haemophilia B: Association between fix activity and bleeding in B-LONG. <i>Haemophilia</i> . 2014; 20: 83
lorio 2014	lorio 2014a	lorio A, et al.: IndiQRect comparison of the efficacy of recombinant factor IX Fc fusion protein and other factor IX products for prophylaxis: Simulating the effect of compliance on real-world effectiveness. <i>Value in Health</i> . 2014; 17(3): A230. – abstrakt konferencyjny
	lorio 2014b	lorio A, et al.: An indiQRect comparison of the efficacy of prophylactic use of rFIXFc and other rFIX products and simulation of the effect of compliance on effectiveness. <i>Haemophilia</i> . 2014;20 (3):117-118
lorio 2015		lorio A., et al.: Factor consumption for prophylaxis and treatment of bleeding: Recombinant factor IX FC fusion protein compared with conventional recombinant factor IX. <i>Value in Health</i> . 2015; 18(7): A660. – abstrakt konferencyjny
lorio 2015_2		lorio A., et al.: Modeling the impact of potential differences in real-wolrld adherence with extended-half-life vs. Conventional factor Viii and IX on bleeding. <i>Value in Health</i> . 2015; 18(7): A660-A661

lorio 2015_3		lorio A, et al.: IndiQRect comparisons of factor consumption, bleeding rates, and infusion frequencies during routine prophylaxis with recombinant factor IX FC fusion protein and other recombinant factor IX products. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015; 13:324
Kavakli 2016	Kavakli 2016a	Kavakli K, 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(3):381-388 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01335061">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01335061</a>
	Kavakli 2014a	Kavakli K, et al.: Once-weekly prophylactic treatment versus on-demand treatment of nonacog alfa in patients with moderately severe to severe hemophilia B. <i>Blood</i> . 2014; 124(21).
Korth Bradley 2015		Korth-Bradley J et al.: Pharmacokinetic (PK) and clinical data support for effectiveness of once-weekly recombinant coagulation factor IX (RFIX) dosing for prophylaxis in patients with moderately severe or severe hemophilia B [abstract]. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH</i> , 2015, 13 Suppl 2, 322
Korth Bradley 2016		Korth-Bradley JM, et al.: Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Nonacog Alfa in Previously Treated Patients with Moderately Severe to Severe Hemophilia B. <i>Clinical Therapeutics</i> . 2016; 38(4): 936-944
Lambert 2007		Lambert T , et al.: Reformulated BeneFix: Efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> . 2007; 13(3): 233-243
Laws 2011	Laws 2011a	Laws HJ, et al.: Non-interventional trial to assess the safety and efficacy of recombinant factor IX: Interim analysis of patients < 6 years. <i>Hamostaseologie</i> .2011; 31(1): A38
	Westfeld 2010	Westfeld M, Pollmann H, Oldenburg J.: Non-interventional trial to assess the safety and efficacy of treatment with recombinant factor IX: Interim analysis after two years of study duration. <i>Hamostaseologie</i> . 2010;30(1): A63
Luk 2011		Luk A, et al.: Clinical trial for long-lasting recombinant factor IX-FC (rFIXFc) in subjects with haemophilia B (B-LONG). <i>Haemophilia</i> . 2011; 17(2): 355
Mannucci 2013		Mannucci PM, Mancuso ME.: Investigational drugs for coagulation disorders. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> . 2013;22(8): 945-953
Mannucci 2015		Mannucci PM.: Half-life extension technologies for haemostatic agents. <i>Thromb.Haemost.</i> 2015;113(1): 165-176
Monahan 2010		Monahan PE, et al.: Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX« prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> .2010;16(3): 460-468
Oladapo 2014		Oladapo A, Ito D, Epstein J.: Systematic review of clinical trials results assessing health-related quality of life in hemophilia patients receiving prophylaxis. <i>Haemophilia</i> . 2014; 20(3):173
Poon 2002		Poon MC, Lillcrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. <i>Thromb Haemost.</i> 2002 Mar;87(3):431-5.
Powell 2014		Powell JS, et al.: Predicting fix activity in prophylaxis patients using recombinant fix FC fusion protein for treatment of bleeding episodes. <i>Blood</i> . 2014; 124:21.
Powell 2015		Powell J, et al.: Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. <i>Br.J.Haematol.</i> 2015; 168(1): 113-123.
Ragni 2002		Ragni MV, et al.: Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. <i>Haemophilia</i> . 2002; 8(2):91-97
Recht 2011		Recht M, et al.: A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. <i>Haemophilia</i> . 2011;17(3): 494-499
Rendo 2015		Rendo P, Smith L, Lee HY, Shafer F.: Nonacog alfa: an analysis of safety data from six prospective clinical studies in different patient populations with haemophilia B treated with different therapeutic modalities. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> . 2015;26(8):912-918
Roth 2001		Roth DA, et al.: Recombinant Factor IX Study Group. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. <i>Blood</i> . 2001; 98(13):3600-3606
Rothschild 2012		Rothschild C, et al.: Interim results (2-year) of a French non-interventional study to assess the long-term safety and efficacy of BeneFIX. <i>Haemophilia</i> . 2012; 18:23-24
Rothschild 2013		Rothschild C, et al.: Interim results (3-year) of a French non-interventional study to assess the long-term safety and efficacy of BeneFIX. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2013; 11:428
Shafer 2014		Shafer F, et al.: Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy. <i>Haemophilia</i> . 2014; 20(3):349-353
Shapiro 2005		Shapiro AD, et al.: 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> . 2005; 105(2): 518-525
Shapiro 2016		Shapiro AD, et al.: Analysis of annualized bleeding rates and baseline characteristics in subjects with a 14-day or longer dosing interval in the phase 3 B-long study of recombinant factor IX Fc fusion protein. <i>American Journal of Hematology</i> .2016;91(9):E406
Sommer 2014_2		Sommer JM, et al.: Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. <i>Thromb Haemost.</i> 2014; 112(5): 932-40

Sommer 2017		Sommer JM, et al.: Evaluation of whole-blood clotting activity of recombinant factor IX Fc fusion protein by ROTEM analysis in a multi-centre Phase III clinical trial. <i>Haemophilia</i> . 2014; 20(3):21
Soto 2004		Soto I, et al.: Successful induction of immune tolerance with FIX recombinant in a patient with haemophilia B with inhibitor. <i>Haemophilia</i> . 2004; 10(4): 401-404
Valentino 2011		Valentino LA.: Recombinant FIXFc: a novel therapy for the royal disease? <i>Expert Opin.Biol.Ther.</i> 2011; 11(10): 1361-1368
Valentino 2014	Valentino 2011a	Valentino LA, et al.: A multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in subjects with hemophilia B. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2011; 9: 357
	Valentino 2014a	Valentino LA, et al.: 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> . 2014; 20(3): 398-406.
		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364182">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364182</a>
	Rendo 2012	Rendo P, et al.: Evaluation of two secondary prophylaxis regimens of recombinant factor ix(r-ix) in moderately severe to severe( FIX $\leq$ 2%) hemophilia b patients. <i>Blood</i> . 2012; 120:21
	Rendo 2013	Rendo P, et al.: Evaluation of two secondary prophylaxis regimens of recombinant factor IX (r-fix) in moderately severe to severe (fix <2%) hemophilia B patients. <i>Haemophilia</i> . 2013; 19:20
Wang 2016		Wang M, et al.: Physical activity in individuals with haemophilia and experience with recombinant factor VIII Fc fusion protein and recombinant factor IX Fc fusion protein for the treatment of active patients: a literature review and case reports. <i>Blood Coagulation and Fibrinolysis</i> . 2016
Wu 2013		Wu R, et al.: The efficacy and safety of Benefix in severe and moderate Hemophilia children in China: A signal centre observation study. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2013; 11: 1089-1090
Yang 2005	Yang 2012	Yang R, et al.: Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with haemophilia B. <i>Haemophilia</i> . 2012; 18(5): 374-378
		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00866606?sect=X30156#evnt">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00866606?sect=X30156#evnt</a>
	Renchi 2011	Renchi Y, et al.: Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with hemophilia B. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2011; 9
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>		
AHCDO 2016		Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation: Guidelines for the management of haemophilia in Australia. 2016
AWMSG 2016		All Wales Medicines Strategy Group: Medicines excluded by AWMSG (November 2016).
EUHANET 2013		European Haemophilia Network: European guidelines for the certification of Haemophilia Centres. 7 June 2013
HAS 2016		Haute Autorité de Santé: Alprolix (eftrenonacog alpha), Idelvion (albutrepenonacog alpha), antihemophilic factors (factor IX). Brief summary of the transparency committee opinion. October 2016
MASAC 2016		National Hemophilia Foundation: MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders (Revised February 2016).
NGCH 2015		Nordic Hemophilia Council Guideline Working Group: Nordic Hemophilia Guidelines. Version 1; 23 June, 2015
PTAC 2016		PTAC meeting held on 11 & 12 August 2016 (minutes for web publishing)
PTHTiT 2016		Windyga J., et al. Część I: Wytuczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). <i>Acta Haematol Pol</i> 2016; 47: 86-114
UKHCDO 2011		United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation: Chalmers E., et al.: Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. <i>Br J Haematol</i> 2011; 154: 208-215
UKHCDO 2013		United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation: Collins P.W., et al.: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4 <sup>th</sup> edition). <i>Br J Haematol</i> 2013; 160: 153-170
UKHCDO 2016		United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation: Collins P., et al.: The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. <i>Haemophilia</i> 2016; 22: 487-498
WFH 2012		Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia: Guidelines for the Management of Hemophilia. 2 <sup>nd</sup> edition. WFH 2012
<b>Pozostałe publikacje</b>		

CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Coagulation Factor IX FC Fusion Protein (Alprolix): Treatment Cost Comparison and Budget Impact Analysis. Ottawa: CADTH; 2015 Nov. (CADTH technology review; no. 1)
ChPL Alprolix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix (dostęp dnia: 21.07.2017 r.)
ChPL BeneFIX	Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX (dostęp dnia: 21.07.2017 r.)
Iannazzo 2016	Iannazzo S., et al.: Extended Half-life Coagulation Factor IX in Haemophilia B Prophylaxis: A Cost-effectiveness Analysis. ISPOR 19th Annual European Congress; Venna, Austria; 29 October - 2 November 2016
Klukowska 2012	Klukowska A.: Hemofilia u dzieci. <i>Pediatr Dypl.</i> 2012; tom 16; nr 3: 9-15
Klukowska 2016	Klukowska A.: Zmiany rodzaju koncentratu czynnika krzepnięcia u chorego na hemofilię – korzyść czy ryzyko?. <i>Acta Haematol Pol</i> 2016; 47: 115-120
Narodowy Program 2012-2018	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018
NCK 2013	Narodowe Centrum Krwi: Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. 2013
Neufeld 2012	Neufeld E.J., et al.: Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: observations from the dosing observational study in hemophilia. <i>Value Health.</i> 2012; 15(6): 916-25
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Postępy w hemostazie	Materiały z IX Konferencji „Postępy w hemostazie”. Sopot, 12-13 Maja 2016 r.
Szczeklik 2016	Zawilska K., Windyga J., Undas A.: Zaburzenia hemostazy. W: Gajewski P., red.: <i>Interna Szczeklika</i> 2016. Wyd. Medycyna Praktyczna; Kraków 2016: 1851-1852
Windyga 2010	Windyga J.: Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. <i>Acta Haematol Pol</i> 2010; 41(2): 183-199
Windyga 2011	Windyga J.: Hemofilie A i B. W: Dmoszyńska A., red.: <i>Wielka Interna. Hematologia</i> . Wyd. Medical Tribune Polska; Warszawa 2011: 624-630
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. <i>health technology assessment</i> ). Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016
<b>Strony internetowe</b>	
ICD-10:	<a href="http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/D50-D89/D65-D69/D67-">http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/D50-D89/D65-D69/D67-</a> (dostęp dnia: 28.08.2017 r.)
Strona EMA:	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a> (dostęp dnia: 29.08.2017 r.)
Strona URPL:	<a href="http://www.urpl.gov.pl/pl">http://www.urpl.gov.pl/pl</a> (dostęp dnia: 2.08.2017 r.)

## 15. Załączniki

- Zał. 1. ██████████: Analiza problemu decyzyjnego; *Alprolix (eftrenonakog alfa – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B*; Kraków, listopad 2016 r.
- Zał. 2. ██████████: Analiza efektywności klinicznej; *Alprolix (eftrenonakog alfa – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B*; Kraków, listopad 2016 r.
- Zał. 3. ██████████: Analiza ekonomiczna; *Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Alprolix (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię B w ramach programu lekowego w warunkach polskich*; Kraków, listopad 2016 r.
- Zał. 4. ██████████: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; *Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Alprolix (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię B w ramach programu lekowego*; Kraków, listopad 2016 r.
- Zał. 5. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Zał. 6. Uzupełnienie wymagań minimalnych