



Rekomendacja nr 70/2017

z dnia 7 listopada 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw; Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw; Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw, Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw, Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw;
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw;
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw,
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw,



- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw,

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix.

Analiza kliniczna nie dostarcza pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu z komparatorem. Do analizy włączono szereg badań o niskiej jakości, które nie zawierały porównania bezpośredniego. Niemożliwe było również przeprowadzenie porównania pośredniego, ze względu na brak badań ze wspólnym dla porównywanych technologii komparatorem. Analiza opiera się zatem na zestawieniu wyników dla dwóch substancji, co znacząco utrudnia wnioskowanie w zakresie skuteczności wnioskowanej technologii. W zakresie bezpieczeństwa natomiast niemożliwe było zestawienie wyników, zatem brak jest danych klinicznych w tym zakresie dla omawianego porównania. Ponadto należy mieć na uwadze, że włączone do analizy badania charakteryzowały się szeregiem ograniczeń, jak np. niską wiarygodnością, czy też odmienną populacją, która nie odpowiada kryteriom kwalifikacji do programu lekowego.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, która wskazała, że wnioskowana technologia medyczna jest tańsza w przypadku włączenia wnioskowanego produktu leczniczego do wspólnej grupy limitowej, natomiast droższa w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że ograniczenia analizy klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej. Ponadto warto mieć na uwadze, że nie znane są ostateczne dokładne koszty jednostkowe zakupu danych preparatów, ze względu na zakup czynników krzepnięcia w ramach centralnych przetargów.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na brak dodatkowych wydatków po stronie płatnika publicznego. Jest to wynikiem założenia, że w którym zarówno preparat Alprolix jak i produkt BeneFix złożą taką samą ofertę w przetargu. Niemniej jednak założenie to obarczone jest niepewnością.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273897, cena zbytu netto: [REDACTED],
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273903, cena zbytu netto: [REDACTED],
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273910:, cena zbytu netto: [REDACTED],
- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273927, cena zbytu netto: [REDACTED],

- Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw, kod EAN 5909991273934, cena zbytu netto:

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. W ramach wniosku nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Hemofilia B (choroba Christmаса, ICD-10 D67) to choroba należąca do grupy wrodzonych skaz krwotocznych, polegająca na zaburzeniach krzepnięcia krwi spowodowanych zmniejszeniem aktywności czynnika IX (ang. factor IX, FIX).

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.

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.

Alternatywna technologia medyczna

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. Ponadto w 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.

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.

W ramach analiz wnioskodawca jako terapię opcjonalną do wnioskowanej wskazał nonakog alfa, co uznać należy za wybór zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Alprolix jest wskazany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

Lek ma być stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, do którego kwalifikowani byłiby pacjenci nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczone czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

W analizie klinicznej ocena skuteczności stosowania wnioskowanej interwencji - eftrenonakogu alfa została przedstawiona w oparciu o badanie eksperymentalne B-LONG oraz jego przedłużoną fazę, badanie B-YOND, w zależności od wieku chorych: w populacji dzieci z hemofilią B do 12 r.ż. oraz w populacji osób z hemofilią B w wieku 12 lat i więcej. Liczba pacjentów włączona do badań wynosiła 30, 116, 131 osób.

Ocena skuteczności stosowania komparatora - nonakogu alfa została przedstawiona:

- dla populacji dzieci do 15 r.ż. - w oparciu o 1 prospektywne badanie opisowe (Wu 2013) oraz 2 prospektywne badania eksperymentalne jednoramienne (Monahan 2010, Shapiro 2005). Liczba pacjentów w badaniach wynosiła 11, 22 i 63 osoby.
- dla populacji mieszanej (dorośli i dzieci) - w oparciu o: 3 wieloośrodkowe badania z randomizacją, w których liczba pacjentów w badaniach wynosiła 34-50 osób (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). Liczba pacjentów wynosiła 304, 218, 51, 35, 56, 25, 23 osoby.

Okresy obserwacji wynosiły: 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).

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniono w skali Cochrane Collaboration. Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego odnotowano w badaniach Andreeva 2015, Valentino 2014, ze względu na brak zaślepienia uczestników i personelu medycznego i niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Lambert 2007.

Badania kliniczne nierandomizowane (B-LONG, B-YOND) oceniono w skali NOS. Dla badania B-YOND, brak jest danych dot. ustalenie ekspozycji. W pozostałych parametrach badania włączone do analizy zostały ocenione pozytywnie.

Badania jednoramienne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniono w skali NICE. Uzyskały one od 4-7/8 punktów.

Skuteczność

Na podstawie zestawionych ze sobą wyników (dla populacji dzieci do 14 r. ż) z badań KIDS B-LONG, Wu 2013, Monahan 2010 oraz Shapiro 2005 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.

Bezpieczeństwo

Ze względu na brak wspólnych punktów końcowych pomiędzy analizowanymi badaniami, przeprowadzenie zestawienia danych w zakresie profilu bezpieczeństwa nie było możliwe. Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla eftrenonakogu alfa.

W odniesieniu do poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w populacji dzieci <12 r.ż. 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;
- niezbyt 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.

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.

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.

W momencie prezentowania wyników badania B-YOND 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.

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.

Na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejska Agencja Leków oraz Agencja ds. Żywności i Leków) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa, które nie byłyby ujęte w ChPL Alprolix.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) z wybranym komparatorem (rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX – nonakog alfa). Ponadto włączone do analizy klinicznej badania nie pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego między ocenianymi interwencjami ze względu na brak wspólnego komparatora w zidentyfikowanych badaniach.
- Część wyników uwzględnionych w analizie klinicznej 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 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 (do programu lekowego kwalifikowana jest populacja z ciężką postacią choroby). Ponadto wyniki z zakresu efektywności klinicznej przedstawiano łącznie dla ogólnej populacji pacjentów niezależnie od nasilenia choroby.
- 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. Nie odnaleziono także badań dotyczących efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii B, nieleczonych wcześniej żadnymi czynnikami krzepnięcia, w ramach profilaktyki pierwotnej ciągłej lub w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu żylnego.
- W badaniu 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 oraz czy do badania włączano osoby wcześniej leczone czynnikami krzepnięcia IX rekombinowanymi lub osoczopochodnymi (badanie obejmowało pacjentów z aktywnością endogennego czynnika krzepnięcia IX na poziomie $\leq 2\%$)

- Badanie B-LONG dotyczyło populacji osób w wieku 12 lat i więcej (jedynie ok. 9% uczestników było w wieku 12-17 lat – wyniki dla tej subgroupy podano jedynie dla jednego punktu końcowego – roczny wskaźnik krwawień). Nie wskazano, czy badanie dotyczyło populacji osób nowozdiagnozowanych oraz czy do badania włączano osoby wcześniej leczone czynnikami krzepnięcia IX rekombinowanymi lub osoczopochodnymi badanie obejmowało pacjentów z aktywnością endogennego czynnika krzepnięcia IX na poziomie $\leq 2\%$
- W części badań stosowano m.in. reformułowany nonakog alfa: Berntrop 2012, Lambert 2007, a więc inną interwencję niż wybrana jako komparator dla ocenianej technologii;

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Większość z włączonych do analizy badań stanowiła badania o niższej jakości (badania jednoramienne, dane z rejestrów, abstrakty konferencyjne).
- Efekty zdrowotne w badaniach raportowano dla różnych grup wiekowych, co może stanowić ograniczenie w zestawieniu efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych. Ponadto wyniki analizy są oparte głównie na badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 100 osób) i dotyczyły one jedynie populacji mężczyzn.
- Badania różniły się pod względem definicji nasilenia choroby:
 - ciężka postać hemofilii B definiowana jako endogenna aktywność czynnika krzepnięcia IX ≤ 2 j.m./dL w badaniach KIDS B-LONG, B-LONG, B-YOND,
 - ciężka postać hemofilii B definiowana jako aktywność czynnika krzepnięcia IX < 1 j.m./dL, aktywność czynnika krzepnięcia IX $< 1\%$ normy w badaniach Andreeva 2015, Yang 2012, Roth 2001, Monahan 2010,
 - ciężka lub umiarkowanie ciężka postać hemofilii B definiowana jako: aktywność czynnika krzepnięcia IX $\leq 2\%$ normy w badaniach Valentino 2014, Lambert 2007, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016
 - nie podano definicji w badaniach Amano 2014, Berntrop 2012, Laws 2011, Wu 2013,
- 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 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, część z badań dotycząca komparatora nie kwalifikuje się do włączenia do opisu ocenianego problemu zdrowotnego, ze względu na odmienne kryteria kwalifikacji, lub też brak szczegółowych informacji co do charakterystyki populacji (w tym nasilenia choroby oraz wcześniejszego leczenia) Andreeva 2015, Valentino 2014, Yang 2012, Roth 2001, Amano 2014, Lambert 2007, Kavakli 2014, Korth-Bradley 2016, Laws 2011.
- Część z badań włączonych do analizy 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 jakim 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. Według Agencji nie wszystkie z nich odpowiadają kryteriom włączenia do przeglądu systematycznego. Zastrzeżenia budzą przede wszystkim badania o odmiennej populacji. W ocenie Agencji powinno uwzględnić się jedynie badania dotyczące populacji osób poniżej 18 r.ż., badania dotyczące 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: Shapiro 2016, Powell 2015, Powell 2014, Hermans 2014, Auerswald

2013, Luk 2011, Sommer 2014, Korth Bradley 2015, Goldsmith 1999, Ragni 2002, Croteau 2015, Rendo 2015, Shafer 2014.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2017 rok próg opłacalności wynosi 134 514 zł.(3 x44838 zł)

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

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem analizy minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (NFZ+pacjent). W analizie uwzględniono jedynie koszty substancji czynnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie leku Alprolix w miejsce leku BeneFIX jest tańsze w przypadku włączenia wnioskowanego produktu leczniczego do wspólnej grupy limitowej. Różnica w kosztach stosowania wynosi 236 958,61 zł (oszczędności płatnika).

Natomiast stosowanie leku Alprolix w miejsce leku BeneFIX jest droższe w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii. Oszacowana różnica w kosztach stosowania wynosi wówczas [redacted] zł (wydatki płatnika).

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: [redacted] za IU.

Oszacowane ceny wnioskowanego produktu 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: [REDACTED];
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273903: [REDACTED];
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273910: [REDACTED];
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273927: [REDACTED];
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273934: [REDACTED].

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

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

- odstęp między podawaniem kolejnych dawek – scenariusz pesymistyczny: w przypadku włączenia eftrenonakogu alfa do wspólnej grupy limitowej, wnioskowana technologia jest droższa niż terapia komparatorem;
- odstęp między podawaniem kolejnych dawek – scenariusz optymistyczny: w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla eftrenonakogu alfa, wnioskowana technologia jest tańsza niż terapia komparatorem;
- 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.

Wyniki probabilistycznej analizy probabilistycznej potwierdziły wnioski płynące z analizy podstawowej wnioskodawcy.

Ograniczenia analizy

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

- 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. Ograniczenia opisane w ramach analizy klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej m.in. w kwestii populacji docelowej, oszacowań masy ciała oraz zużycia czynników krzepnięcia.
- 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm)

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

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych wskazujących na wyższość terapii preparatem Alprolix nad dostępnymi refundowanymi komparatorami.

Maksymalna cena zbytu netto eftrenonakogu alfa oszacowana zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej wynosi :

- Alprolix, wspólna grupa limitowa: > 2,5 zł za IU;
- Alprolix, osobna grupa limitowa: █████ zł za IU.

Ceny wnioskowanego produktu 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: █████;
- 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, 1000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273910: █████;
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273927: █████;
- Alprolix, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273934: █████

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia dla wnioskowanego produktu leczniczego Alprolix przedstawiono w 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Liczebność populacji docelowej została oszacowana na 10 i 11 w kolejnych latach finansowania. W ramach analizy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem leków.

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.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości większości scenariuszy 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.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono ceny zbytu netto, przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Alprolix, eftrenonakog alfa) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (produktów leczniczych zawierających nonakog alfa), jest równa zero. Założenie to jest rozbieżne niż przyjęte w analizie ekonomicznej oraz powoduje, że wyniki analizy wpływu na budżet nie wykazuje wydatków lub oszczędności dla płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej.
- 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zwrócić uwagę na rozbieżności pomiędzy zapisami programu lekowego a ChPL produktu leczniczego Alprolix:

- 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 odstępu 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 włócznie”, 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne 6 organizacji odnoszących się do leczenia hemofilii typu B:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów - PTHTiT
- United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organisation - UKHCDO
- Medical and Scientific Advisory Council -MASAC
- Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation - AHCDO
- Nordic Hemophilia Council Guideline Working Group - NGCH
- European Haemophilia Network - EUHANET
- World Federation of Hemophilia - WFH

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).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuską Haute Autorité de Santé) z 2016 roku oraz nowozelandzką (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) 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 All Wales Medicines Strategy Group, jednakże nie przedstawiono uzasadnienia ani implikacji tej decyzji.

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. Lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.07.2017r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4604.553.2017.MA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw; Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw; Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw; Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw; Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” na podstawie art. 35 ust 1.

ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 124/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa) kod EAN: 5909991273897, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, 125/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa) kod EAN: 5909991273903, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, 126/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa) kod EAN: 5909991273910, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, 127/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa) kod EAN: 5909991273927, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, 128/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa) kod EAN: 5909991273934, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa) kod EAN: 5909991273897, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa) kod EAN: 5909991273903, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa) kod EAN: 5909991273910, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa) kod EAN: 5909991273927, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa) kod EAN: 5909991273934, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”
6. Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4351.26.2017 „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)«”. Data ukończenia: 27 października 2017 r.