



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4351.39.2017

Data ukończenia: 16.11.2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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: Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ABR	roczny wskaźnik krwawień (annualized bleeding rate)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AHCDO	Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AUC	pole powierzchni pod krzywą (area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BDDrFVIII	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII pozbawiony domeny B (B-domain deleted recombinant factor VIII)
B.U. / j.B.	jednostka bethesda (bethesda unit)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
ED	dzień ekspozycji (exposure day)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FFP	osocze świeżo mrożone (fresh frozen plasma)
FVIII	czynnik krzepnięcia VIII (factor VIII)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (interquartile range)
ITI	indukcja immunotolerancji (immune tolerance induction)
j.m. / IU	jednostki międzynarodowe (international units)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MASAC	Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHC	Nordic Hemophilia Council

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OBS	czas obserwacji
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Comitee)
PTP	Pacjenci wcześniej leczeni (previously treated patients)
PUP	pacjenci wcześniej nieleczeni (previously untreated patients)
rFVIII	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (recombinant factor VIII)
pdFVIII	OsoczoPOCHNY czynnik krzepnięcia VIII (plasma-derived factor VIII)
PTHtIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UKHCDO	UK Haemophilia Centres Director's Organisation
Ustawa o refundacji	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 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
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	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	17
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	18
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji	67
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
11.	Kluczowe informacje i wnioski	73
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	82
14.	Źródła.....	83
15.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.09.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.637.2017.11.MA
PLR.4600.638.2017.12.MA
PLR.4600.639.2017.11.MA
PLR.4600.640.2017.11.MA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 250 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819317
 - ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 500 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819416
 - ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 1000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819515
 - ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990010554
 - Wnioskowane wskazanie:
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:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 250 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819317 – ██████████
 - ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 500 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819416 – ██████████
 - ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 1000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819515 – ██████████
 - ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990010554 – ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Limited

Ramsgate Road

Sandwich

Kent CT13 9NJ

Wielka Brytania

Wnioskodawca

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.09.2017 r., znaki pisma: PLR.4600.637.2017.11.MA, PLR.4600.638.2017.12.MA, PLR.4600.639.2017.11.MA, PLR.4600.640.2017.11.MA (data wpływu do AOTMiT 08.09.2017 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 250 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819317
- ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 500 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819416
- ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 1000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819515
- ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990010554

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.09.2017 r., znak OT.4351.39.2017.AKP.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.10.2017 r. pismem znak 684/23/10/2017/AP/H&V z dnia 23.10.2017 r.

Szczegółowe zestawienie niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zostały zamieszczone w rozdziale 12. niniejszej AWA.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię, ██████████, Warszawa, 2017 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię, ██████████, Warszawa, 2017 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię, ██████████, Warszawa, 2017 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię, ██████████, Warszawa, 2017 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię, ██████████, Warszawa, 2017 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 27 września 2017 r., znak pisma: OT.4351.39.2017.AKP.4

Ostatecznie 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 rozdziale 12. niniejszej AWA.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 250 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819317 ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 500 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819416 ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 1000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990819515 ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp., kod EAN: 5909990010554 												
Kod ATC	B02BD02												
Substancja czynna	moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany												
Wnioskowane wskazanie	Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.												
Dawkowanie	<p>Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Podawane dawki powinny być dostosowane do odpowiedzi klinicznej pacjenta. W przypadku obecności inhibitora, konieczne może być podawanie większych dawek lub zastosowanie innego właściwego, specyficznego postępowania.</p> <p>Liczbę jednostek podawanego czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odpowiadają obecnym standardom WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest albo procentowo (w stosunku do prawidłowego osocza ludzkiego) albo w j.m. (w stosunku do Międzynarodowego Standardu dla czynnika VIII w osoczu). Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości tego czynnika w 1 ml prawidłowego osocza ludzkiego.</p> <p><u>Leczenie doraźne:</u></p> <p>Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na wynikach wcześniejszych badań wskazujących, że wstrzyknięcie 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:</p> <p>Wymagana ilość jednostek (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost stężenia czynnika VIII (% lub j.m./dl) x 0,5 (j.m./kg na j.m./dl), gdzie 0,5 j.m./kg na j.m./dl przedstawia odwrotność przyrostu odzysku ogólnie obserwowanego po podaniu czynnika VIII.</p> <p>W przypadku wymienionych niżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika VIII nie powinna spadać poniżej podanego poziomu w osoczu (w % w stosunku do prawidłowego lub w j.m./dl.) w odpowiednim przedziale czasowym. Poniższa tabela zawiera informacje, które mogą być przydatne w ustalaniu właściwych dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym.</p> <table border="1" data-bbox="448 1585 1449 1971"> <thead> <tr> <th data-bbox="448 1585 783 1644">Nasilenie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego</th> <th data-bbox="783 1585 1114 1644">Wymagany poziom czynnika VIII (% lub j.m./dl)</th> <th data-bbox="1114 1585 1449 1644">Częstość podawania (godz.)/ Czas trwania leczenia (dni)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="448 1644 783 1778">Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej</td> <td data-bbox="783 1644 1114 1778">20-40</td> <td data-bbox="1114 1644 1449 1778">Powtarzać co 12-24 godziny. Co najmniej 1 dobę, aż do ustąpienia krwawienia sygnalizowanego przez ból lub do zagojenia rany.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1778 783 1890">Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak</td> <td data-bbox="783 1778 1114 1890">30-60</td> <td data-bbox="1114 1778 1449 1890">Powtarzać infuzję co 12-24 godziny przez 3-4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu i krwawienia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1890 783 1971">Krwawienia zagrażające życiu</td> <td data-bbox="783 1890 1114 1971">60-100</td> <td data-bbox="1114 1890 1449 1971">Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, aż do ustąpienia zagrożenia.</td> </tr> </tbody> </table>	Nasilenie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (% lub j.m./dl)	Częstość podawania (godz.)/ Czas trwania leczenia (dni)	Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 12-24 godziny. Co najmniej 1 dobę, aż do ustąpienia krwawienia sygnalizowanego przez ból lub do zagojenia rany.	Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 12-24 godziny przez 3-4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu i krwawienia.	Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, aż do ustąpienia zagrożenia.
Nasilenie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (% lub j.m./dl)	Częstość podawania (godz.)/ Czas trwania leczenia (dni)											
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 12-24 godziny. Co najmniej 1 dobę, aż do ustąpienia krwawienia sygnalizowanego przez ból lub do zagojenia rany.											
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 12-24 godziny przez 3-4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu i krwawienia.											
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, aż do ustąpienia zagrożenia.											

	Zabiegi chirurgiczne mniejsze, w tym usuwanie zębów	30-60	Co 24 godziny, przez przynajmniej 1 dobę, aż do zagojenia rany.
	Zabiegi chirurgiczne duże	80-100 (przed i po zabiegu)	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, aż do zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie co najmniej przez kolejnych 7 dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie 30%-60% (j.m./dl).
<p><u>Profilaktyka:</u> W długotrwałym zapobieganiu krwawieniom u chorych z ciężką hemofilią A, zwykle podaje się 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała, w odstępach od 2 do 3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u młodszych chorych, konieczne może być zastosowanie krótszych odstępów między podawaniem produktu lub większych dawek.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> W przypadku leczenia młodszych dzieci (w wieku poniżej 6 lat) produktem ReFacto AF, należy rozważyć możliwość podania większej dawki niż stosowana u dorosłych i starszych dzieci.</p>			
Droga podania	dożylnie		
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>ReFacto AF zawiera pozbawiony domeny B, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (moroktokog alfa). Jest to glikoproteina o masie cząsteczkowej wynoszącej około 170 000 Da, zbudowana ze 1438 aminokwasów. ReFacto AF ma funkcjonalne cechy porównywalne do cech endogennego czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII jest znacznie zmniejszona u chorych na hemofilię A i dlatego należy zastosować u nich leczenie substytucyjne.</p> <p>Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X powoduje przemianę protrombiny w trombinę. Trombina następnie przekształca fibrynogen w fibrynę, przyczyniając się do wytworzenia skrzepu. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, wywołanym zmniejszonym poziomem czynnika VIII:C, co skutkuje obfitymi krwawieniami do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnymi, jak i na skutek przypadkowego urazu lub zabiegu chirurgicznego. Zastosowanie terapii substytucyjnej powoduje wzrost stężenia czynnika VIII w osoczu, co umożliwia czasowe zmniejszenie niedoboru czynnika i zapobiega skłonnościom do krwawienia.</p>		

Do obrotu dopuszczony jest także ReFacto AF w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 3000 j.m.

Źródło: ChPL ReFacto AF (07.2016 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.11.2013 r., Komisja Europejska.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia VIII). ReFacto AF może być stosowany u dorosłych i dzieci w każdym wieku, w tym także u noworodków.
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd

Źródło: ChPL ReFacto AF (07.2016 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy ReFacto AF nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje Agencji dotyczące innych rekombinowanych czynników VIII.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5-10/2015 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmorococog alfa) [250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m.] w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorococog alfa – Elocta – rFVIIIc)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Elocta (efmorococog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorococog alfa – Elocta – rFVIIIc)”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Podstawą leczenia hemofilii jest uzupełnienie niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się: liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne); liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane). Mimo że terapia ta jest bardzo kosztowna, państwo polskie zapewnia dostęp do cz. VIII wszystkim chorym na hemofilię. Z uwagi na krótki czas półtrwania cz. VIII, stosowany profilaktycznie wymaga on podawania co 2-3 dni. Elocta jest przedstawicielem nowej generacji czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie półtrwania, przez co mogą one być rzadziej stosowane, choć brak na to dobrych dowodów naukowych i porównania do dotychczas stosowanych technologii. Przekładać się to może na rzadsze wkłucia dożylnie i zmniejsza konieczność stosowania wkłuć centralnych oraz na mniejszą ilość podawanych czynników krzepnięcia. W opinii wielu agencji HTA (Francja, Szwecja, Niemcy) wartość dodana tej technologii jest mała. Można się spodziewać wprowadzenia do terapii innych form cz. VIII o znacząco dłuższym okresie półtrwania, a do tego czasu leczyć chorych na hemofilię w dotychczas przyjęty sposób, modyfikując odstępy między podaniem cz.VIII.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 4/2017 z dnia 13 stycznia 2017 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Elocta (simococog alfa) [250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m.] w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorococog alfa – Elocta – rFVIIIc)”</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Elocta (efmorococog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorococog alfa – Elocta – rFVIIIc)”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wynki analiz farmakoeconomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne. Brak jest badań randomizowanych bezpośrednio porównujących profil farmakokinetyczny wnioskowanej interwencji (efmorococogu alfa) z komparatorem - rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII, a na podstawie opublikowanych danych przedstawionych przez Wnioskodawcę, nie można zweryfikować istotnej statystycznie przewagi efmorococogu alfa (rFVIIIc) nad rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (rFVIII) w odniesieniu do dłuższego okresu półtrwania rFVIIIc. Nie odnaleziono badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego lub pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji (efmorococogu alfa) z wybranym komparatorem (ococogiem alfa) w analizowanym wskazaniu. Z uwagi na powyższe wnioskodawca przedstawił zestawienie wynków dostępnych badań dla interwencji i komparatora. Wynki te wskazują na przewagę efmorococogu alfa wobec komparatora, co może przekładać się na rzadsze wkłucia dożylnie i zmniejsza konieczność stosowania wkłuć centralnych oraz na mniejszą ilość podawanych czynników krzepnięcia przy zadowalającym poziomie bezpieczeństwa. Należy jednak zaznaczyć, że wykorzystane w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa badania, głównie III fazy (z randomizacją częściową (leczenie doraźne i leczenie raz w tyg.) oraz obserwacyjne), odnoszą się do szerszej populacji niż wnioskowana (obejmują także dorosłych do 65 r.ż.) oraz krótszego okresu obserwacji niż czas leczenia przewidywany w projekcie wnioskowanego programu lekowego. Badań tych nie przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowaną w projekcie programu lekowego, czyli pacjentów pediatrycznych nowo zdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi. Brak jest dowodów z badań randomizowanych potwierdzających przyjętą przez wnioskodawcę tezę o przewadze efmorococogu alfa nad innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w zakresie występowania krwawień i niższego zużycia czynnika krzepnięcia. Istnieje także niepewność co do wielkości populacji docelowej, którą oszacowano z zastosowaniem ekstrapolacji danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących liczby oraz średniej masy ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia, w ramach zapobiegania krwawień w istniejącym programie lekowym.</p>

<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110-113/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Nuwiq (simoctocog alfa) [250 j.m., 500 j. m., 1000 j. m., 2000 j. m.] w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego leku Nuwiq (simoctocog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W chwili obecnej, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pomiędzy sobą rekombinowane czynniki krzepnięcia, nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków o ich skuteczności i bezpieczeństwie. Brak jest też dowodów, że preparat Nuwiq może być mniej immunogeny niż czynniki krzepnięcia wcześniejszej generacji, otrzymywane metodą rekombinacji. Na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie można wnioskować o skuteczności klinicznej preparatu Nuwiq w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi, gdyż wszystkie dostępne badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych, czyli w populacji innej niż opisana we wnioskowanym programie lekowym. Populacja uczestnicząca w badaniach nie odpowiadała populacji wnioskowanej – brak danych dla dzieci poniżej 2 roku życia. Brak jest danych porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Nuwiq z alternatywną opcją terapeutyczną /produkt leczniczy Advate/ pod względem klinicznych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej. Dostępne dane porównawcze /Nuwiq vs Kogenate FS-rekombinowany czynnik krzepnięcia II generacji/ ograniczają się tylko do parametrów farmakokinetycznych. Ze względu na fakt rejestracji leku Nuwiq w roku 2014 brak jest badań oceniających bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji w ramach rutynowej praktyki medycznej.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 66/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Nuwiq (simoctocog alfa) [250 j.m., 500 j. m., 1000 j. m., 2000 j. m.] w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nuwiq (simoctocog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1090.1.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje klinicznego i ekonomicznego uzasadnienia dla objęcia refundacją simoctocogu alfa we wskazaniu zaproponowanym w programie lekowym. Wobec skąpych danych wstępnych, pochodzących z abstraktu konferencyjnego, niemożliwa jest ocena skuteczności leku i jego profilu bezpieczeństwa w populacji zgodnej z wnioskowaną do objęcia refundacją. Dodatkowo, autorzy przeglądu Kessler 2015 wskazują, że obecnie brak jest badań testujących skuteczność i bezpieczeństwo ludzkich rFVIII w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i do czasu przedstawienia wyników takiego badania przeprowadzonego w grupie co najmniej 50 chorych, rejestracja leku w populacji wcześniej nieleczonych powinna być wykluczona. Wobec powyższego, tym bardziej objęcie refundacją wnioskowanego leku w tej populacji wydaje się nieuzasadnione. Doświadczenia kliniczne z ocenianym lekiem są stosunkowo krótkie. Zaś badania jakie zostały dotychczas przeprowadzone i zakończone dotyczą wyłącznie populacji pacjentów uprzednio leczonych VIII czynnikiem krzepnięcia (zarówno rekombinowanym jak i osoczopochodnym), czyli niezgodnej z wnioskowaną do objęcia refundacją w ramach profilaktyki pierwotnej.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81-86/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku NovoEight (turoctocog alfa) [250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m.], w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego NovoEight (turoctocog alfa), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 (factor VIII coagulationis humanus recombinate) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i wnioskuje o dalsze obniżenie ceny leku w taki sposób, aby koszt leczenia ponoszony przez płatnika publicznego był niższy od komparatora.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A rekomenduje się: koncentraty FVIII wytwarzane z ludzkiego osocza oraz wytwarzane metodami inżynierii genetycznej. Słabej jakości dowody naukowe potwierdzają porównywalną skuteczność wnioskowanego preparatu rekombinowanego III generacji z komparatorem tej samej generacji. W dostępnych rekomendacjach klinicznych dopuszcza się stosowanie turoctocogu alfa w leczeniu hemofilii A. Leczenie turoctocogiem alfa jest refundowane w części krajów europejskich, w większości o dużo wyższym PKB per capita od Polski. W rekomendacjach refundacyjnych podkreśla się, że w porównaniu z komparatorami, stosowanie turoctocogu alfa nie przynosi pacjentom dodatkowych korzyści związanych z poprawą jakości życia, ale jednocześnie nie wpływa na ich pogorszenie. Zgodnie z wynkami analiz farmakoeconomicznych, przy zastosowaniu zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, terapia turoctocogiem alfa nie spowoduje spadku wydatków dla płatnika publicznego i pacjenta.</p>

<p>Rekomendacja nr 49/2015 Prezesa AOTMiT z dnia 1 czerwca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych NovoEight (turoctocog alfa) [250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m.] w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych NovoEight (turoctocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” (ICD-10 D66).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie można wnioskować o skuteczności klinicznej turoctocogu alfa w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych, gdyż wszystkie dostępne badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych, czyli w populacji innej niż opisana we wnioskowanym programie lekowym. Terapia może być rozważana u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia. Ocena ekonomiczna oraz ocena wpływu na budżet wskazują na możliwość obniżenia kosztów terapii turoctocogiem. Jednak niemniej kluczowe jest potwierdzenie skuteczności terapii we wnioskowanym wskazaniu. W chwili obecnej pacjenci z hemofilią A nowozdiagnozowani wcześniej nieleczeni mają zapewniony dostęp do profilaktyki pierwotnej octocogiem alfa – innym rekombinowanym czynnikiem VIII krzepnięcia. Badanie skuteczności klinicznej turoctocogu alfa w populacji nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych pacjentów z hemofilią A jest w chwili obecnej w fazie rekrutacji, a zgodnie ze statusem tego badania w bazie clinicaltrials.gov, rekrutację do tego badania prowadzi także jeden z bydgoskich ośrodków.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65-70/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate (octocog alfa), we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</p>	<p>Rada Przejrzystości zarekomendowała finansowanie preparatu Recombinate w ramach funkcjonującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” dla pacjenta, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka, w ramach grupy limitowej rekombinowanego czynnika VIII.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Leczenie profilaktyczne i doraźne krwawień za pomocą preparatu Recombinate, uwzględniając umowę podziału ryzyka, wiąże się z takimi samymi kosztami, jak za pomocą innych preparatów oraz z rocznymi oszczędnościami w wydatkach płatnika w porównaniu z zastosowaniem w zależności od ciężkości choroby pacjenta.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 55-60/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate, (octocog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B"</p>	<p>Prezes Agencji, po zapoznaniu się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Recombinate, Octocog w ramach proponowanego programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W opinii Prezesa Agencji, produkt leczniczy Recombinate, Octocog alfa, powinien zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego, co umożliwi pacjentom dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej. Jednocześnie Prezes Agencji, przechylając się do Stanowiska Rady, rekomenduje finansowanie preparatu Recombinate w kategorii odpłatności dla pacjenta: bezpłatny, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka. W przypadku wdrożenia proponowanych instrumentów podziału ryzyka stosowanie produktu Recombinate w ramach programu lekowego jest kosztowo-efektywne w porównaniu do preparatów Octanate, Kogenate FS oraz Advate, przynosząc oszczędności dla budżetu płatnika publicznego (NFZ).</p>

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

Źródło: AWA Elocta OT.4351.39.2016

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ReFacto AF, 250 j.m., kod EAN: 5909990819317 – [redacted] ▪ ReFacto AF, 500 j.m., kod EAN: 5909990819416 – [redacted] ▪ ReFacto AF, 1000 j.m., kod EAN: 5909990819515 – [redacted] ▪ ReFacto AF, 2000 j.m., kod EAN: 5909990010554 – [redacted]
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>Lek stosowany w ramach programu lekowego</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>Bezpłatny</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>Istniejąca grupa limitowa „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinatę”</p>
<p>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</p>	<p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [redacted]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Profilaktyka pierwotna i wtórna u pacjentów z hemofilią A w wieku od 0 do ukończenia 26 roku życia, zgodnie z treścią programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego*	<p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A 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, czynnik VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczo pochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji. <p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilią A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie w ramach realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18. roku życia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B; 2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r. <p>4. Kryteria wyłączenia</p> <p>Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p> <p>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stwierdzenie obecności nowopowstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy; 2) ukończenie 18. roku życia. <p>6. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18. roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>

Schemat dawkowania w programie lekowym	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</p> <p>2) czynnik IX osoczopochodny:</p> <p>25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p>3) czynnik IX rekombinowany:</p> <p>30-60 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p>2. Wtórna profilaktyka krwawień</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu;</p> <p>2) czynnik IX:</p> <p>25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 razy w tygodniu.</p> <p>3. U dzieci, u których koniecznie jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</p> <p>1) pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8 godzin;</p> <p>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 12 godzin;</p> <p>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.;</p> <p>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego: 30 do 60 jednostek międzynarodowych/ kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>
---	--

* Zapisy wersji programu lekowego uzgodnionej z MZ umożliwiają stosowanie preparatu ReFacto AF, jako czynnika rekombinowanego „minimum drugiej generacji” (ReFacto AF jest czynnikiem rekombinowanym trzeciej generacji), jedynie w module pierwotnej profilaktyki krwawień (pkt 1.2 programu).

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie z formularza wniosku refundacyjnego, tj. profilaktyka pierwotna i wtórna u pacjentów z hemofilią A w wieku od 0 do ukończenia 26 roku życia, zostało znacznie zawężone przez zapisy uzgodnionej wersji projektu programu lekowego. Zgodnie z zaproponowanym PL moroktokog alfa może być stosowany jedynie w module pierwotnej profilaktyki krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi jako czynnik rekombinowany „minimum drugiej generacji” (ReFacto AF jest czynnikiem rekombinowanym trzeciej generacji). W związku z powyższym w niniejszej AWA zostały przedstawione jedynie wyniki dla wcześniej nielezionej populacji pediatrycznej, w której stosowana jest pierwotna profilaktyka.

Grupa limitowa

Wnioskowany produkt leczniczy kwalifikuje się do tej samej grupy limitowej, tj. „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante”, w której obecnie finansowane są inne koncentraty czynników krzepnięcia krwi, jako lek mający podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. W związku z powyższym analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń w odniesieniu do grupy limitowej.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek ReFacto AF ma być dostępny w ramach programu lekowego. W świetle zapisów ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako lek wydawany bezpłatnie [Dz. U. z 2016 r., poz. 1536].

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD10: D66 – Dziedziczny niedobór czynnika VIII

Definicja jednostek chorobowych/stanu klinicznego

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu. Czynnikiem VIII jest glikoproteiną syntetyzowaną głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. Czynnikiem VIII jest jednym z największych (2351 aminokwasów, masa cząsteczkowa 293 000 Da) i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, występującym w krwiobiegu w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda (ang. von Willebrand Factor, vWF). Czynnikiem von Willebranda chroni FVIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyń. Czas biologicznego półtrwania FVIII wynosi około 12 h. Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) i ma wielkość 186000 par zasad (bp). Cechą charakterystyczną genu FVIII jest obecność w jego intronie 22 (IVS22) dwóch dodatkowych genów F8A i F8B. F8A jest transkrybowany w odwrotnym kierunku do genu FVIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem FVIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane. Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem FVIII. Mutacja ta powstaje praktycznie wyłącznie w męskich komórkach rozrodczych. Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię, to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1. Wynikiem mutacji jest brak syntezy FVIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka. Rozpoznanie ustala się w oparciu o objawy kliniczne, wywiad rodzinny i wyniki badań laboratoryjnych; niezbędnym warunkiem rozpoznania hemofilii A jest wykazanie zmniejszonej aktywności FVIII w osoczu. Rozpoznanie hemofilii A opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, przy czym stopień niedoboru związany jest z nasileniem krwawień. W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika w osoczu wyróżnia się 3 postaci hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną.

Źródło: Szczeklik 2011, Windyga 2008a, AWA Elocta nr OT.4351.39.2016

Klasyfikacja

Tabela 6. Klasyfikacja ciężkości hemofilii A

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

Źródło: Windyga 2008a

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

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

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

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

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

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

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

Źródło: Szczeklik 2011, Windyga 2008a

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

Źródło: Szczeklik 2011, Windyga 2008a, AWA Elocta nr OT.4351.39.2016

Epidemiologia

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

Źródło: Szczeklik 2011, Windyga 2010

Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do lipca 2013 r. w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną znalazło się 4 623 pacjentów, w tym 2 263 chorych na hemofilię A (tabela poniżej). Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A.

Źródło: Narodowy Program Leczenia 2012-2018

Tabela 7. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) w 2013 r.

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

Źródło: dane Instytutu Hematologii i Transfuzjologii aktualne na 13.09.2013 r.: „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”

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

Tabela 8. Liczba pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem grup wiekowych [dane NFZ]

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

Rokowanie

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

Źródło: AWA Elocta nr OT.4351.39.2016

Profilaktyka pierwotna i wtórna wg wytycznych PTHiT 2016

Długoterminowa profilaktyka (długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku).

Pierwotna profilaktyka: Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia (duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe).

Wtórna profilaktyka: Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych.

Źródło: PTHiT 2016

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

Rekombinowane czynniki VIII

Tabela 9. Porównanie generacji rekombinowanych czynników VIII stosowanych w leczeniu hemofilii A

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ (pismo z dn. 14 listopada 2017 r., znak: DGL.036.84.2017 2017.64732.MB) w latach: 2015, 2016, 2017 odnotowano odpowiednio 592, 622, 545 pacjentów w wieku poniżej 18 lat z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: D66.

Pacjentów z rozpoznaniem D66 leczonych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” było w latach 2014-2017 kolejno 287, 291, 291 z czego kolejno 76, 92, 103 pacjentów stosowało rekombinowane czynniki krzepnięcia co najmniej II generacji.

Tabela 10. Liczebność populacji wnioskowanej wg NFZ

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
NFZ	Lata	2015	2016	2017
	Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. z rozpoznaniem ICD-10: D66 (hemofilia A)	592	622	545
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: D66 leczonych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”	287	291	291
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: D66 leczonych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII co najmniej drugiej generacji	76	92	103

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 11. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Ok. 330 dzieci choruje w Polsce na hemofilię A, w tym około 50 % otrzymuje profilaktykę z czynnikiem rekombinowanym (tj. od czasu wprowadzenia programu profilaktyki)</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Okolo 25-28 rocznie</i>
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	<i>Okolo 50%</i>
Dr hab. med. Anna Klukowska Przewodnicząca Zespołu Koordynującego Program „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”	
Obecna liczba chorych w Polsce	110
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	12
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	100%
Prof. dr hab. med. Danuta Perek Była Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej	
Obecna liczba chorych w Polsce	110
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	15
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	100%

Z przedstawionych opinii ekspertów klinicznych wynika, że populacja docelowa wynosi ok. 110 – 165 osób. W kontekście otrzymanych danych z NFZ oraz przytoczonej opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie 94 (102 w wariancie maks.) pacjentów w roku 2018, 103 (114 w wariancie maks.) w roku 2019 oraz 112 (125 w wariancie maks.) w roku 2020 wydaje się być oszacowaniem wiarygodnym.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 7 listopada 2017 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: haemophilia, hemophilia, factor VIII, moroctocog.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne 6 instytucji dotyczące leczenia hemofilii A. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie koncentratów czynnika VIII w leczeniu hemofilii A, z czego większość wytycznych preferuje stosowanie rekombinowanego czynnika VIII względem czynnika osoczopochodnego (polskie PTHTiT 2016, UKHCDO 2008, amerykańskie MASAC 2017, australijskie AHCDO 2016, nordyckie NHC 2015). Światowe wytyczne WFH 2012 wybór między czynnikami rekombinowanymi a czynnikami osoczopochodnymi pozostawiają lokalnym zaleceniom.

W żadnych wytycznych nie wskazano konkretnych produktów, które powinny być stosowane. Cześć wytycznych jedynie wymienia dostępne produkty zawierające czynnik VIII, wśród których znajduje się m.in moroktokog alfa (jako preparat Xyntha w amerykańskich wytycznych MASAC 2017 i jako ReFacto w brytyjskich wytycznych UKHCDO 2008). W żadnych wytycznych nie odniesiono się do istnienia bądź braku różnic w zakresie ich skuteczności czy bezpieczeństwa między dostępnymi produktami zawierającymi rekombinowany czynnik VIII.

W światowych wytycznych WFH 2012 zadeklarowano, że WFH nie popiera żadnych określonych produktów leczniczych ani producentów. Dawkowanie i schematy leczenia są nieustannie rewidowane i rozpoznawane są

nowe skutki uboczne. Leczenie musi być zindywidualizowane, dostosowane do potrzeb pacjenta i dostępnych metod leczenia.

W większości wytycznych zalecenia dotyczące leczenia hemofilii A przedstawiono bez rozróżniania na profilaktykę pierwotną i profilaktykę wtórną krwawień. Pierwotna profilaktyka krwawień zdefiniowana jest w światowych wytycznych WFH 2012, a definicja ta przytoczona w polskich wytycznych PTHITH 2016 i nordyckich NHC 2015.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią A

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTHTiT 2016 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów</p>	<p><i>Pierwotna profilaktyka: Regularne, długoterminowe* wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia**.</i> (...)</p> <p><u>Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A (...)</u></p> <p><i>U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A (...) należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień.</i> (...)</p> <p><i>Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII i FIX w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się: w hemofilii A: podawanie FVIII w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień, (...).</i></p> <p><i>U części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część pacjentów będzie wymagała większych dawek lub ich częstszego podawania.</i> (...)</p> <p><i>Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta.</i></p> <p><i>Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów.</i></p> <p><u>Wytyczne odnośnie do wyboru koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych stosowanych w leczeniu chorych na hemofilię A i B</u></p> <p><i>1. W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów.</i></p> <p><i>2. Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.</i></p> <p><i>* długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku</i></p> <p><i>** duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe</i></p>
<p>WFH 2012, WFH 2017 (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Według światowych wytycznych WFH 2012 dotyczących leczenia hemofilii, koncentraty czynnika VIII są leczeniem z wyboru w hemofilii A.</p> <p>Wybór między czynnikami rekombinowanymi a czynnikami osoczopochodnymi pozostawia się lokalnym zaleceniom, nie preferując żadnej z opcji. W części wytycznych dotyczących ryzyka zakażenia pacjentów HIV, HBV i HCV za pośrednictwem produktów zawierających czynniki krzepnięcia, zwrócono jednak uwagę, że stosowanie rekombinowanych czynników znacząco zmniejszają ryzyko zakażenia.</p> <p>W wytycznych WFH 2012 nie odniesiono się do konkretnych produktów zawierających czynnik VIII. Na początku wytycznych zawarto następującą deklarację:</p> <p>WFH nie popiera żadnych określonych produktów leczniczych ani producentów. Jakikolwiek przytoczenie nazwy konkretnego produktu nie oznacza jego rekomendowania przez WFH. Dawkowanie i schematy leczenia są nieustannie rewidowane i rozpoznawane są nowe skutki uboczne. Wytyczne WFH mają na celu pomoc w opracowaniu podstawowych standardów medycznych w leczeniu hemofilii, natomiast nie zastąpią konsultacji lekarskiej, ani nie stanowią informacji o poszczególnych produktach leczniczych. Leczenie musi być zindywidualizowane, dostosowane do potrzeb pacjenta i dostępnych metod leczenia.</p> <p>Również w wytycznych WFH 2017 dotyczących oceny koncentratów czynników krzepnięcia nie odniesiono się do konkretnych produktów zawierających czynnik VIII, a jedynie opisano aspekty, na które należy zwrócić uwagę. Na początku wytycznych zawarto informację, iż WFH nie jest agencją rządową i nie wydaje zaleceń dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności poszczególnych produktów leczniczych.</p> <p>W wytycznych WFH 2012 przedstawiono definicję profilaktyki pierwotnej (definicja ta, przywoływana także przez polskie zalecenia PTHITH, została przedstawiona wyżej, przy opisie polskich wytycznych – przyp. analityka). Według WFH dostęp do produktów leczniczych różni się znacząco między krajami, różnice występują też w stosowanym dawkowaniu. Obecnie w profilaktyce stosuje się dwa schematy dawkowania, dla których dostępne są dane z</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	długoterminowych okresów obserwacji, protokół z Malmo: 25-40 IU/kg m.c. 3 razy w tygodniu oraz protokół z Utrecht: 15-30 IU/kg m.c. 3 razy w tygodniu.
MASAC 2017 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów	<p>Produkty zawierające rekombinowany czynnik VIII są rekomendowane jako leczenie z wyboru pacjentów z hemofilią A. Wśród wymienionych produktów znalazł się preparat Xyntha (zawierający moroktokog alfa) oraz preparaty: Advate, Adynovate, Afstyla, Eloctate, Kogenate FS/ Helixate FS, Kovaltry, NovoEight, Nuwiq, Recombinate.</p> <p>W wytycznych nie dokonano rozróżnienia na profilaktykę pierwotną i profilaktykę wtórną krwawień ani nie odniesiono się do ciężkiej postaci hemofilii.</p> <p>W części rekomendacji dotyczącej przyspieszonego przeglądu i harmonizacji w zakresie rejestracji koncentratów czynników krzepnięcia przez FDA i EMA zaznaczono, że nie należy wymagać przeprowadzenia badań poszczególnych produktów w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (PUP). Zalecane są badania interwencyjne mające na celu znalezienie czynnika obniżającego ryzyko powstania inhibitora.</p>
AHCDO 2016 (Australia) <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów	<p>Wytyczne AHCDO 2016 powstały w oparciu o światowe wytyczne WFH 2012 zaadaptowane do warunków australijskich.</p> <p>W wytycznych przywołano silne zalecenia WFH preferujące stosowanie osoczo pochodnych lub rekombinowanych czynników VIII zamiast krioprecypitatów lub FFP (osocze świeżo mrożone, ang. fresh frozen plasma).</p> <p>Wytyczne uznają bezpieczeństwo osoczo pochodnych czynników VIII, jednak zalecają australijskim pacjentom stosowanie czynników rekombinowanych, o ile odpowiednie produkty są dostępne.</p> <p>Standardowe dawkowanie to 25-40 IU/kg m.c. 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień.</p>
NHC 2015 (Kraje nordyckie) <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów	<p>Leczenie profilaktyczne hemofilii powinno być rozpoczęte w pierwszym roku życia dziecka przed wystąpieniem krwawień do stawów. Zaleca się stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do konkretnych produktów zawierających czynnik VIII.</p> <p>Obecnie we wszystkich krajach nordyckich w praktyce preferuje się stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia. Różnice w zużyciu poszczególnych produktów należy wyjaśnić różnicami w polityce lekowej dotyczącej profilaktyki, liczbie dużych zabiegów chirurgicznych oraz liczbie pacjentów z indukcją tolerancji immunologicznej w danym roku.</p> <p>W wytycznych przedstawiono definicję profilaktyki pierwotnej (definicja ta, przywoływana także przez polskie zalecenia PTHiT, została przedstawiona wyżej, przy opisie polskich wytycznych – przyp. analityka).</p>
UKHCDO 2010, UKHCDO 2008 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Żaden z autorów nie zadeklarował konfliktu interesów	<p>U dzieci z ciężką postacią hemofilii A zaleca się profilaktyczne stosowanie czynnika VIII w celu uniknięcia epizodów krwawień (rekomendacja stopnia 1A). W wytycznych UKHCDO 2010 nie wyszczególniono produktów leczniczych ani nie dokonano rozróżnienia na rekombinowane i osoczo pochodne czynniki VIII.</p> <p>Zalecenia dotyczące wyboru produktów leczniczych w hemofilii znalazły się w wytycznych UKHCDO 2008 (Keeling 2008). Według nich pacjenci z dziedziczną hemofilią powinni być leczeni produktami rekombinowanymi, szczególnie jeśli nigdy wcześniej nie mieli ekspozycji na czynniki osoczo pochodne (poziom dowodów naukowych IV, rekomendacja stopnia C).</p> <p>W hemofilii A stosowanie rekombinowanych czynników VIII jest leczeniem z wyboru (poziom dowodów naukowych IV, rekomendacja stopnia C).</p> <p>Według wytycznych kluczowym aspektem przy wyborze produktu leczniczego jest jego skuteczność i bezpieczeństwo. Pod uwagę należy brać także inne aspekty, takie jak koszt, objętość i łatwość rekonstytucji, warunki przechowywania, okres przydatności do użycia, możliwość stosowania przez ciągły wlew i bezpieczeństwo dostaw.</p> <p>W wytycznych powołano się na projekt zaleceń EMA, wg których skuteczność czynników VIII powinna być oceniona przynajmniej u 50 wcześniej leczonych pacjentów, poddanych ekspozycji na lek przez minimum 50 dni.</p> <p>Wytyczne nie rekomendują stosowania konkretnych produktów, ale wymieniono w nich produkty zawierające rekombinowany czynnik VIII, dostępne w momencie przygotowywania wytycznych. Jako rekombinowany czynnik I generacji wymieniono Recombinate, II generacji - Helixate NexGen (Kogenate-Bayer) i ReFacto, a III generacji – Advate.</p> <p>W wytycznych nie dokonano rozróżnienia na profilaktykę pierwotną i profilaktykę wtórną krwawień ani nie wyodrębniono zaleceń dla ciężkiej postaci hemofilii.</p> <p>Stopnie rekomendacji: A - mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły ocenę efektu, siła zaleceń poziom dowodów umiarkowany; B - być może dalsze badania znacząco wpłyną na ocenę efektu i oszacowania mogą ulec zmianie, poziom dowodów naukowych niski; C – jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania znacząco wpłyną na ocenę efektu i zmieniają oszacowania; poziom dowodów naukowych bardzo niski; D – jakiegokolwiek oszacowania są obarczone dużą niepewnością; 1 - silna rekomendacja, 2 – słaba rekomendacja.</p>

AHCDO - Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation; MASAC - Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation (NHF); NHC – Nordic Hemophilia Council; PTHiT - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów; UKHCDO - UK Haemophilia Centres Director's Organisation; WFH - World Federation of Hemophilia

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 3 opinie ekspertów klinicznych oraz 1 opinię przedstawiciela grup klinicznych, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. med. Anna Klukowska Przewodnicząca Zespołu Koordynującego Program „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”	Prof. dr hab. med. Danuta Perek Była Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	„Novoeight”	„Novoeight”	<ul style="list-style-type: none"> • „Profilaktyka czynnikiem osoczopochodnym • Profilaktyka czynnikiem rekombinowanym”
Technologia najtańsza	-	-	„Profilaktyka czynnikiem osoczopochodnym”
Technologia najskuteczniejsza	-	-	„Profilaktyka czynnikiem rekombinowanym”
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Skuteczność aktualnie dostępnych opcji leczenia jest dobra; krwawienia przy pełnej profilaktyce występują sporadycznie i jeśli pojawiają się, to po urazach, najczęściej w dwudniowej przerwie między kolejnymi dawkami; trudności podawania do żył obwodowych koncentratu 3 razy dziennie.”	„Brak problemów.”	„Możliwy do obniżenia koszt. Ryzyko wytwarzania inhibitora (przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII). Możliwa niedostateczna profilaktyka.”
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	„Dedykowanie dobre wyszkolonych pielęgniarek do podawania koncentratu czynnika VIII w placówkach POZ lub szpitalach bliskich miejsc zamieszkania pacjenta i szkolenia rodziców w zakresie samodzielnego podawania koncentratu do osiągnięcia biegłości w samodzielnym podawaniu dożylnym leku.”	„Kontynuowanie obecnego leczenia.”	„Stosowanie alternatywnego preparatu rekombinowanego.”
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	„Nie znam takich potencjalnych problemów.”	„Brak problemów.”	„Nie widzę.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Nie ma takich specyficznych grup. Koncentrat Refacto jest przeznaczony dla wszystkich chorych na hemofilię A.”	„Leczenie czynnikiem rekombinowanymi powinno obejmować wszystkich pacjentów w wieku 0-18 lat.”	„Pacjenci nowo rozpoznani.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Nie ma takich grup, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii.”	„Pacjenci którzy otrzymują czynnik osoczowy.”	„Pacjenci dotychczas otrzymujący pierwotną profilaktykę czynnikiem osoczopochodnym.”

Tabela 14. Opinia Bogdana Gajewskiego, Prezesa Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię

Pytanie z formularza	Odpowiedź
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>„W związku z krótkim okresem półtrwania czynnika krzepnięcia w organizmach niektórych dzieci należy umożliwić wstrzykiwanie dawki czynnika VIII do 50 j.m. na kilogram masy ciała i możliwość jego wstrzykiwania co drugi dzień. W przypadku powstania inhibitora czynnika krzepnięcia należy jasno określić okres prowadzenia immunotolerancji (np. 33 miesiące).”</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	-
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	-
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” są następujące czynniki krzepnięcia VIII:

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

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Produkty lecznicze czynnika krzepnięcia VIII refundowane w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante								
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	Octocog alfa	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990224340	3229,20	3390,66	2778,32	bezpłatny	0,00
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.			5909990224357	4843,80	5085,99	4167,48		
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.			5909990697441	6458,40	6781,32	5556,64		
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.			5909990224302	807,30	847,67	694,58		
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.			5909990697458	9687,60	10171,98	8334,96		
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.			5909990224333	1614,60	1695,33	1389,16		
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.		1 fiol.+ 1.amp-strz.+ 1 łączn k	5909990020799	2894,40	3039,12	2778,32		
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.		1 fiol.+ 1.amp-strz.+ 1 łączn k	5909990635153	5788,80	6078,24	5556,64		
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.		1 fiol. + 1 amp.-strz.+ łącznik fiol.	5909990020775	734,40	771,12	694,58		
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.		1 fiol.+ 1.amp-strz.+ 1 łączn k	5909990816361	8683,20	9117,36	8334,96		
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.		1 fiol. + 1 amp.-strz.+ łącznik fiol.	5909990020782	1468,80	1542,24	1389,16		
Recombinante 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml		1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1 strz. + zestaw do infuzji + 2 wac ki + 2 plastry	5909990736997	2898,72	3043,66	2778,32		
Recombinante 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml			5909990736973	724,68	760,91	694,58		

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Recombinante 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml			5909990736980	1449,36	1521,83	1389,16		
Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	Simoktokog alfa	1 fiol. + 1 amp.-strz.po 2,5 ml	5909991211936	2646,00	2778,30	2778,30		
Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.			5909991211943	5292,00	5556,60	5556,60		
Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.			5909991211912	661,50	694,58	694,58		
Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.			5909991211929	1323,00	1389,15	1389,15		
NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	Turoctocog alfa	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol.	5909991203399	2818,80	2959,74	2778,32		
NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.			5909991203405	4228,20	4439,61	4167,48		
NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.			5909991203412	5637,60	5919,48	5556,64		
NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.			5909991203375	704,70	739,94	694,58		
NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.			5909991203429	8456,40	8879,22	8334,96		
NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.			5909991203382	1409,40	1479,87	1389,16		
1090.2, Factor VIII coagulationis humanus								
Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m.	Factor VIII coagulationis humanus	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 10 ml	5909991213695	2041,20	2143,26	2143,26	bezpłatny	0,00
Beriate 250, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 250 j.m.		1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 2,5 ml	5909991213640	510,30	535,82	535,82		
Beriate 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.		1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 5 ml	5909991213688	1020,60	1071,63	1071,63		

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Immunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol.		1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	5909990573615	1423,44	1494,61	1494,61		
Immunate 250 IU FVIII/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiol.			5909990573554	355,86	373,65	373,65		
Immunate 500 IU FVIII/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiol.			5909990573561	711,72	747,31	747,31		
Octanate 1 000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.		1 fiol. (1000 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	5909990825349	2041,20	2143,26	2143,26		
Octanate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.		1 fiol. (250 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	5909990825301	510,30	535,82	535,82		
Octanate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.		1 fiol. (500 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	5909990825332	1020,60	1071,63	1071,63		

Z komunikatów DGL NFZ wynika, iż w 2016 roku refundacji podlegały dwa rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII – lek Advate oraz lek NovoEight. Łącznie zrefundowano ponad 6,6 mln j.m. na kwotę ponad 11,8 mln zł, przy średniej cenie 1 j.m. wynoszącej 1,8 zł. Natomiast w 2017 roku (styczeń – lipiec) refundowany był wyłącznie lek NovoEight – zrefundowano ponad 4,5 mln j.m. na kwotę ponad 6,7 mln zł, przy cenie 1 j.m. wynoszącej 1,48 zł. W całym omawianym okresie (tj. styczeń 2016 – lipiec 2017) zrefundowano ponad 11,1 mln j.m. rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII na łączną kwotę ponad 18,5 mln zł, przy średniej cenie 1 j.m. wynoszącej 1,67 zł.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Advate (oktokog alfa)	<p>Preparaty Advate i Novoeight są preparatami najczęściej zamawianymi od początku 2016 roku (zgodnie z danymi Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia). Oba są preparatami III generacji (podobnie jak ReFacto AF). W związku z powyższym zostały uznane za najwłaściwszy komparator. Pozostałe rFVIII co najmniej drugiej generacji, które miały mniejszy lub żaden udział w rynku od 2016 roku, nie zostały uznane za właściwy komparator dla ocenianej interwencji.</p>	<p>W związku z brakiem dowodów naukowych porównujących ReFacto AF z wybranymi komparatorami w populacji docelowej (PUP), w opinii analityków Agencji do analiz powinny zostać włączone doniesienia naukowe także dla innych rFVIII, co najmniej drugiej generacji, które znajdują się na liście refundacyjnej, na co zwrócono uwagę w piśmie nr OT.4351.39.2017.AKP.4 ws. wymagań minimalnych (rozdz. 12 niniejszej AWA)</p>
NovoEight (turoktokog alfa)		

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 analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku ReFacto AF (moroktokog alfa) w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię A. Powyższe wskazanie jest wskazaniem z formularza wniosku refundacyjnego i jest szersze niż wskazanie w wersji projektu programu lekowego po uzgodnieniach z MZ (patrz rozdz. 0), który ogranicza stosowanie wnioskowanej technologii medycznej do pierwotnej profilaktyki krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci oraz dorośli do ukończenia 26. roku życia chorzy na hemofilię A.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hemofilię B.	Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy obejmują szerszą populację niż populacja wynikająca z zapisów wersji programu lekowego uzgodnionej z MZ, według których oceniana interwencja może być stosowana tylko u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi. W niniejszej AWA uwzględniono jedynie badania dotyczące populacji wynikającej z zapisów uzgodnionego PL.
Interwencja	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII ReFacto AF (moroktokog alfa), stosowany jako profilaktyka pierwotna lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego ReFacto AF.	Inna niż wyżej wymieniona.	Zgodnie z wersją programu lekowego uzgodnioną z MZ, oceniana interwencja może być stosowana tylko w profilaktyce pierwotnej w dawkowaniu zgodnym z zapisami PL. Należy zwrócić uwagę, że zapisy ChPL w niektórych przypadkach dopuszczają stosowanie wyższych dawek, niż dawka określona w PL. Do przeglądu systematycznego oprócz badań dotyczących ReFacto AF włączano także badania z lekiem ReFacto. Wobec niewielkiej liczby badań, analitycy Agencji uznali powyższe podejście za zasadne. Według raportu EMA 2009 leki te są biorównoważne, a ich skuteczność i bezpieczeństwo porównywalne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<p>Czynniki krzepnięcia VIII stosowane w ramach leczenia profilaktycznego: <u>Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII</u> – profilaktyka pierwotna u nowozdiagnozowanych chorych uprzednio nieleczonych (PUP) z ciężką hemofilią A: - preparat Advate (oktokog alfa) - preparat NovoEight (turoktokog alfa) <u>Osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII</u> – preparat Immunate: - profilaktyka pierwotna w ramach zachowania ciągłości leczenia u uprzednio leczonych chorych (PTP) z ciężką hemofilią A; - profilaktyka wtórna u PTP z hemofilią A. Dawkowanie zgodne z zalecanym w Charakterystykach Produktów Leczniczych (Advate, NovoEight, Immunate) oraz w programie lekowym: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67).”</p>	Niezgodne z założonymi.	<p>Wnioskodawca jako komparatory przedstawił nazwy handlowe leków, a nie substancje czynne, na co zwrócono uwagę w piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych. W odpowiedzi powołano się na największe udziały w rynku preparatów Advate oraz NovoEight i fakt, że preparaty Kogenate i Nuwiq nie były wybierane dotychczas w przetargach. Dodatkowo wnioskodawca podkreślił, że Kogenate i Nuwiq, to leki innej generacji niż oceniana interwencja – odpowiednio II i IV generacja.</p> <p>Założenia wnioskodawcy nie są zasadne, gdyż w ramach analizy klinicznej nie ma podstaw, aby wykluczyć leki znajdujące się na liście refundacyjnej, z powodu niewygrania przez nie dotychczasowych przetargów. Wobec ograniczonej liczby badań należałoby uwzględnić w ramieniu komparatora szerszy zakres rekombinowanych czynników VIII niż miało to miejsce w AKL wnioskodawcy.</p> <p>Należy zwrócić uwagę na niejedolite podejście w analizach wnioskodawcy do istnienia bądź braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między produktami biorównoważnymi. Z jednej strony wnioskodawca nieuwzględnił wśród komparatorów preparatu Kogenate i Nuwiq, uzasadniając to tym, że stanowią „preparaty innej generacji (II i IV generacja) niż wnioskowany preparat ReFacto AF (III generacji)” (Uzupełnienia s. 7). Także w opisie wyników metaanalizy <i>Roła 2017</i> wnioskodawca wskazuje, że „produkty Kogenate/Helixate stanowią produkty innej generacji (II generacja), które mogą różnić się pod względem bezpieczeństwa (występowania inhibitora) w porównaniu z produktami III generacji” (Uzupełnienie s. 6).</p> <p>Jednocześnie w AKL wnioskodawcy napisano, że „Wnioskowanie na temat skuteczności oparto przede wszystkim na ocenie parametrów farmakokinetycznych (biorównoważności) badanej interwencji względem komparatorów” (AKL s. 12). Ponadto w AKL przedstawiono wyniki badania <i>Kessler 2005</i>, wykazującego biorównoważność czynników VIII z różnych klas, tj. moroktokogu alfa, czyli czynnika rekombinowanego, względem czynnika osoczopochodnego. Uwzględnienie przez wnioskodawcę badania <i>Kessler 2005</i>, tłumaczone brakiem innych badań, świadczy o niekonsekwencji, gdyż w badaniu tym stosowano lek Hemofil M, a nie wybrany wcześniej jako komparator lek Immunate.</p> <p>W niniejszej AWA nie uwzględniono jako komparatora czynnika osoczopochodnego, gdyż zapisy uzgodnionej wersji programu lekowego nie przewidują jego stosowania w populacji docelowej.</p>
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory, włączano badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	nd	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączonych do analizy.	nd	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności, bezpieczeństwa, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - epizody krwawień; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny biorównoważności porównywanych interwencji, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do nieskończoności (AUC_∞, ang. area under the curve, from time 0 to infinity); - maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}, ang. peak concentration). 	Punkty końcowe niezgodne z założonymi.	Badania oceniające biorównoważność leków przeprowadzone były w populacji wcześniej leczonej (PTP), a więc niezgodnej z wnioskowaną.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); - badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa); - badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); - badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	- badania wtórne, opracowania pogładowe, opisy przypadków;	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> - publikacje w językach polskim lub angielskim; - publikacje pełnotekstowe opublikowane od roku 1990. 	<ul style="list-style-type: none"> - publikacje w językach innych niż polski lub angielski; - publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście oraz opublikowane przed rokiem 1990. 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano bazę Centre for Reviews and Dissemination oraz rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health, EU Clinical Trails Register. Jako datę wyszukiwania podano 29.05.2017 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, tj. zgodnie z przyjętymi wcześniej kryteriami włączenia, w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dotyczące bezpośrednio jednostki chorobowej – hemofilia A oraz interwencji – moroktokog alfa), sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych oraz metodyki selekcji abstraktów (przeprowadzone zostało przez dwóch niezależnych analityków).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (ReFacto AF, moroktokog alfa) oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (hemofilia A). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.09.2017 roku oraz 10.11.2017 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących ocenianej interwencji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność ocenianej interwencji z innym rekombinowanym czynnikiem VIII w docelowej populacji, analitycy Agencji dodatkowo przeprowadzili wyszukiwania ukierunkowane na populację wcześniej nieleczonych pacjentów, w celu odnalezienia badań dotyczących innych rekombinowanych czynników VIII, z którymi można by dokonać zestawienia wyników skuteczności moroktokogu alfa. W wyniku wyszukiwania odnaleziono badanie *Blatny 2015* i *Liesner 2017*, których wyniki omówiono szerzej w rozdz. 4.2.2.1 AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 14 pierwotnych badań:

- 4 badania oceniające biorównoważność w populacji wcześniej leczonej (PTP)
 - 2 badania randomizowane porównujące moroktokog alfa z oktokogiem alfa (lek Advate): *Recht 2009-310, Di Paola 2007*;
 - 1 badanie randomizowane porównujące moroktokog alfa z czynnikiem osoczopochodnym (lek Hemofil M²): *Kessler 2005*;
 - 1 badanie randomizowane porównujące turoktokog alfa (lek NovoEight) z oktokogiem alfa (lek Advate): *Martinowitz 2011*;
- 6 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo moroktokogu alfa w populacji PTP:
 - 1 badanie jednoramienne: *Recht 2009-306*;
 - 2 badania eksperymentalne oceniające skuteczność leku ReFacto: *Courter 2001b, Smith 2005*;
 - 3 badania obserwacyjne oceniające efektywność i bezpieczeństwo praktyczne stosowania leku ReFacto: *Petrini 2009, Rea 2009, Pollmann 2007*;
- 1 badanie eksperymentalne oceniające skuteczność czynnika osoczopochodnego w populacji PTP: *Nemes 2008*;
- 3 badania przeprowadzone w populacji pediatrycznej wcześniej nieleczonej (PUP):
 - 1 badanie eksperymentalne jednoramienne *Courter 2001a* oceniające skuteczność leku ReFacto w populacji PUP;
 - 2 retrospektywne badania oceniające bezpieczeństwo moroktokogu alfa: *Collins 2014, RODIN/PedNet* (publikacja *Gouw 2013a*).

Zgodnie z projektem programu lekowego uzgodnionym z MZ moroktokog alfa może być stosowany jedynie w module pierwotnej profilaktyki krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikiem osoczopochodnym. W związku z powyższym w niniejszej AWA przedstawiono jedynie badania dotyczące populacji pediatrycznej pacjentów wcześniej nieleczonych, w których stosowano pierwotną profilaktykę, tj. *Courter 2001a, Collins 2014, RODIN/PedNet* (publikacja *Gouw 2013a*). Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące oceny biorównoważności ReFacto AF względem Advate w populacji pacjentów wcześniej leczonych (PTP), pochodzące z badania *Recht 2009-310*.

Przedstawiono także wyniki metaanalizy *Rota 2017* dotyczącej bezpieczeństwa rekombinowanych czynników VIII, do której wnioskodawca odniósł się w uzupełnieniach wymagań minimalnych.

² Wnioskodawca jako komparator dla ReFacto AF wybrał lek Immunate będący czynnikiem osoczopochodnym, jednak „z uwagi na niewielką liczbę odnalezionych dowodów naukowych (...) podjęto decyzję o przedstawieniu wyników tego badania” (AKL wnioskodawcy, str. 34).

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy****Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Courter 2001a</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>brak danych</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloosrodkowe (49 ośrodków) - badanie eksperymentalne jednoramienne - typ hipotezy: nie dotyczy - okres obserwacji: od 50 dni ekspozycji na BDDrFVIII (ReFacto) do maksymalnie 5 lat: <ul style="list-style-type: none"> • chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne – średni czas przyjmowania leku wynosił 315 dni (45 tyg.) – około 10,4 miesiący - interwencja: BDDrFVIII (ReFacto) w ramach profilaktyki krwawień, przez okres od 50 dni (50 dni ekspozycji) do 5 lat. Średnia dawka leku w ramach profilaktyki krwawień: 56 IU/kg brak szczegółowych informacji o częstotliwości infuzji – dawkowanie zindywidualizowane (27 pacjentów otrzymało 4278 infuzji średnio przez 45 tygodni) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka hemofilia A (aktywność czynnika VIII <0,02 IU/ml) - brak wcześniejszego leczenia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uprzednie stosowanie preparatów krwi lub preparatów krwiopochodnych - ekspozycja na wirus zapalenia wątroby typu A, B lub C lub ludzki wirus niedoboru odporności - wykryta obecność inh bitora na początku leczenia - obecność innych znanych zaburzeń krzepnięcia krwi, zaburzeń czynności nerek, zdiagnozowane choroby metaboliczne (np. cukrzyca) lub choroby wątroby <p><u>Liczba pacjentów</u> N=101</p> <p><u>Średni wiek pacjentów (zakres) w miesiącach:</u> 10 (0; 52)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik epizodów krwawień - średnia liczba epizodów krwawień - częstość występowania epizodów krwawień

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Collins 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>The United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO)</p>	<p>- wielośrodkowe (51 ośrodków)</p> <p>- badanie retrospektywne</p> <p>- wieloramienne: ReFacto, ReFacto AF, Advate, Recombinate, Kogenate Bayer/Helixate</p> <p>- typ hipotezy: nie dotyczy</p> <p>- okres obserwacji: maksymalnie 14 lat (od stycznia 2000 r. do momentu zmiany leku, wykrycia obecności inhibitora, wyprowadzenia się za granicę lub do 30 czerwca 2013 r.)</p> <p>- interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badana: BDDrFVIII (ReFacto), BDDrFVIII (ReFacto AF) • kontrolna: rFVIII (Advate), rFVIII (Kogenate Bayer/Helixate NexGen), rFVIII (Recombine) <p>Nie przedstawiano schematu dawkowania leków.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka hemofilia A - brak wcześniejszego leczenia - chorzy urodzeni pomiędzy 1 stycznia 2000 r., a 31 grudnia 2011 r. na terytorium Wielkiej Brytanii - czas ekspozycji na lek ≥ 75 ED (dzień ekspozycji, ang. exposure day) lub do momentu stwierdzenia obecności inhibitora (chorzy z badania RODIN/PedNet) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - imigranci (ze względu na brak dostępności pełnej historii leczenia) - pacjenci leczeni >1 rodzajem leku zawierającego rekombinowany czynnik VIII w pierwszym roku stosowania (brak informacji, który lek został użyty jako pierwszy) - zgon chorego w pierwszym roku życia (zbyt krótki okres obserwacji) - stosowanie leku Helixate (I generacji), ze względu na zbyt małą liczbę osób ostatecznie stosujących ten lek <p><u>Liczba pacjentów (N=407):</u></p> <p>ReFacto AF: 44 ReFacto: 52 Advate: 172 Kogenate Bayer/Helixate: 128 Recombine: 11</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów (zakres) w miesiącach:</u></p> <p>ReFacto AF: 10 (0; 64) ReFacto: 7 (0; 31) Advate: 9 (0; 95) Kogenate Bayer/Helixate: 10 (0; 52) Recombine: 9 (1; 18) Ogółem: 9 (0; 95)</p>	<p>Ocena profilu bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ryzyko występowania inh bitora FVIII - częstość występowania inh bitora - szczytowe miano inh bitora

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																				
RODIN/PedNet (publikacja Gouw 2013a) Źródło finansowania: Bayer Healthcare, Baxter BioScience	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe (29 ośrodków) - badanie prospektywne, kohortowe - wieloramienne: BDDrFVIII II generacji (ReFacto), rFVIII III generacji (Advate, ReFacto AF), rFVIII II generacji (Kogenate FS, Helixate NexGen), rFVIII I generacji (Recombinate, Kogenate, Helixate), pdFVIII - typ hipotezy: nie dotyczy - okres obserwacji: co najmniej 75 ED lub do wystąpienia inhibitora - interwencje: Terapię profilaktyczną zdefiniowano jako co najmniej 3 kolejne dni ekspozycji na czynnik VIII w czasie co najmniej 2 tygodni:	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka hemofilia A (FVIII <0,01 IU/ml) - brak wcześniejszego leczenia - chorzy urodzeni pomiędzy 1. stycznia 2000 r., a 1. stycznia 2010 r. - czas ekspozycji na lek ≥ 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inhibitora <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - stwierdzona obecność inhibitora <u>Liczba pacjentów (N=574*):</u> BDDrFVIII II generacji: 77 rFVIII III generacji: 157 rFVIII I generacji: 59 rFVIII II generacji: 183 pdFVIII: 88	Ocena profilu bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> - ryzyko występowania inh bitora FVIII - częstość występowania inh bitora FVIII 																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Dawka, mediana (IQR[^]) [IU/kg]</th> <th>Częstotliwość podawania leku, mediana (IQR[^]) [liczba infuzji/tydzień]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BDDrFVIII II generacji (ReFacto)</td> <td>47,2 (30,9; 53,8)</td> <td>1,0 (1,0; 2,0)</td> </tr> <tr> <td>rFVIII (Advate)</td> <td>42,0 (30,8; 50,0)</td> <td>2,0 (1,0; 3,0)</td> </tr> <tr> <td>rFVIII II generacji</td> <td>44,6 (29,7; 50,0)</td> <td>1,0 (1,0; 2,0)</td> </tr> <tr> <td>rFVIII I generacji</td> <td>47,2 (42,0; 52,7)</td> <td>1,5 (1,0; 2,0)</td> </tr> <tr> <td>pdFVIII</td> <td>44,6 (29,4; 58,8)</td> <td>2,0 (1,0; 2,0)</td> </tr> <tr> <td>ogółem</td> <td>44,6 (32,1; 50,0)</td> <td>1,0 (1,0; 2,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Dawka, mediana (IQR [^]) [IU/kg]	Częstotliwość podawania leku, mediana (IQR [^]) [liczba infuzji/tydzień]	BDDrFVIII II generacji (ReFacto)	47,2 (30,9; 53,8)	1,0 (1,0; 2,0)	rFVIII (Advate)	42,0 (30,8; 50,0)	2,0 (1,0; 3,0)	rFVIII II generacji	44,6 (29,7; 50,0)	1,0 (1,0; 2,0)	rFVIII I generacji	47,2 (42,0; 52,7)	1,5 (1,0; 2,0)	pdFVIII	44,6 (29,4; 58,8)	2,0 (1,0; 2,0)	ogółem	44,6 (32,1; 50,0)	1,0 (1,0; 2,0)	<u>Mediana wieku pacjentów (zakres międzykwartyłowy, IQR) w latach:</u> BDDrFVIII II generacji: 9,1 (5,7; 10,5) rFVIII III generacji: 4,6 (3,5; 6,5) rFVIII I generacji: 9,3 (8,4; 10,8) rFVIII II generacji: 6,1 (3,8; 8,5) pdFVIII: 6,4 (4,2; 9,6) ogółem: 6,4 (4,0; 8,9)
	Interwencja	Dawka, mediana (IQR [^]) [IU/kg]	Częstotliwość podawania leku, mediana (IQR [^]) [liczba infuzji/tydzień]																				
	BDDrFVIII II generacji (ReFacto)	47,2 (30,9; 53,8)	1,0 (1,0; 2,0)																				
	rFVIII (Advate)	42,0 (30,8; 50,0)	2,0 (1,0; 3,0)																				
	rFVIII II generacji	44,6 (29,7; 50,0)	1,0 (1,0; 2,0)																				
	rFVIII I generacji	47,2 (42,0; 52,7)	1,5 (1,0; 2,0)																				
pdFVIII	44,6 (29,4; 58,8)	2,0 (1,0; 2,0)																					
ogółem	44,6 (32,1; 50,0)	1,0 (1,0; 2,0)																					
[^] IQR – rozstęp międzykwartyłowy																							

* Sumując liczebność populacji z poszczególnych ramion badania łączna liczba pacjentów wynosi 564 osoby, gdyż w publikacji odstąpiono od analizy danych dla 7 pacjentów początkowo leczonych Kogenate Bayer (rekombinowany czynnik krzepnięcia I generacji) oraz 3 pacjentów początkowo leczonych ReFacto AF, co było spowodowane małą liczebnością osób stosujących ww. technologie medyczne.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w tym badania dotyczącego biorównoważności Recht 2009-310, znajduje się w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej za pomocą skali NOS (Collins 2014, RODIN/PedNet – Gouw 2013a) oraz skali NICE (Courter 2001a). Badanie RODIN/PedNet – Gouw 2013a otrzymało 9/9 pkt, natomiast Collins 2014 otrzymało 8/9 pkt w skali NOS (jeden punkt odjęto za ocenę efektów zdrowotnych: brak danych dotyczących schematów dawkowania leków oraz brak informacji o odsetku chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne). Zgodnie z kryteriami NICE badanie Courter 2001 uzyskało 7 punktów na 8 możliwych, gdyż 1 punkt odjęto za brak informacji w opisie badania o kolejnym włączaniu pacjentów (wyniki oceny zostały przedstawione w tabeli poniżej). Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę, jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 19. Ocena badania Courter 2001a wg kryteriów NICE

Parametr	Courter 2001a
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK

Parametr	Courter 2001a
Czy dane były poprawnie analizowane?	TAK
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE
Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	TAK
SUMA PUNKTÓW	7/8

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „w badaniu Collins 2014 oceniano częstość występowania inhibitora u chorych. Jako kryterium włączenia do badania nie określono minimalnego czasu ekspozycji na lek, a podano jedynie informację na temat długości jego trwania w grupie chorych, u których wystąpił inhibitor (9 dni dla BDDrFVIII (ReFacto AF) oraz 17,5 dnia dla rFVIII (Advate)). Biorąc pod uwagę zalecenia odnoszące się do długości trwania ekspozycji na lek w ocenie tego punktu końcowego u chorych PUP <12. r.ż. (50 dni wg EMA 2015), wnioskowanie na podstawie otrzymanych wyników jest ograniczone, ponieważ nie można jednoznacznie stwierdzić czy czas ekspozycji na lek był wystarczający. Odnaleziono jedynie informację, iż w badaniu tym uczestniczyło łącznie 88 chorych z badania RODIN/PedNet (w tym 65 chorych w grupach otrzymujących BDDrFVIII lub rFVIII (Advate), co stanowiło 24,3% z analizowanych 268 chorych), w którym udział brali chorzy obserwowani do 75 ED lub do momentu wystąpienia inhibitora. (...) Jako kolejne ograniczenie należy wskazać, iż w badaniu tym nie podano jaki odsetek chorych otrzymywał czynniki krzepnięcia w formie leczenia profilaktycznego.”

Komentarz analityka Agencji:

Otrzymany przez Agencję projekt programu lekowego zakłada podział na profilaktykę pierwotną i wtórną, z czego ReFacto AF może być stosowany jedynie w ramach profilaktyki pierwotnej. Agencja zwróciła się o opinie do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie ile przeciętnie może trwać leczenie w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień oraz ile w ramach profilaktyki wtórnej, jednak otrzymane opinie są niejednoznaczne. Dr hab. n. med. Anna Klukowska wskazała, że „dziecko chore na hemofilię, które zacznie profilaktykę pierwotną nie przechodzi na profilaktykę wtórną”, natomiast zgodnie z opinią prof. dr. hab. Jana Styczyńskiego „profilaktyka pierwotna jest skuteczna u ok. 70% dzieci. Wylewy do dużych stawów i przejście na profilaktykę wtórną pojawiają się u pozostałych pacjentów po kilku latach stosowania profilaktyki pierwotnej”. Otrzymano także opinię prof. dr. hab. n. med. Danuty Perek, w której ekspertka wskazała na średni czas trwania profilaktyki pierwotnej do momentu przejścia na profilaktykę wtórną wynoszący 18 lat. Wytoczne Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) odnosząc się do podziału na profilaktykę pierwotną i wtórną, określają, że profilaktyka pierwotna rozpoczęta jest przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia. Nie określają jednak możliwego czasu trwania tej profilaktyki, a jedynie moment, w którym rozpoczynana jest profilaktyka wtórną (po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach).

- „porównywanie wyników pomiędzy interwencją badaną a komparatorami w ocenie występowania inhibitora niesie ze sobą istotne ograniczenie z uwagi na rozbieżne okresy obserwacji oraz czas ekspozycji na lek w badaniach. (...) Zgodnie z (...) wytycznymi EMA z 2015 roku, zaleca się aby minimalny czas ekspozycji na lek w ocenie występowania inhibitora wynosił 50 ED w przypadku chorych z populacji PUP <12. r.ż., natomiast u chorych uprzednio leczonych powinien wynosić co najmniej 100 ED.”
- „w badaniu RODIN/PedNet leczenie profilaktyczne otrzymywało 80,5% chorych z grupy BDDrFVIII (ReFacto) oraz 70,1% chorych z grupy rFVIII (Advate)”
- „na podstawie informacji zawartych w publikacjach Collins 2014 (...) oraz Courter 2001a niemożliwe było określenie schematu leczenia chorych (dawki oraz częstość infuzji).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu RODIN/PedNet (Gouw 2013a) mediana wieku pacjentów ogółem wynosiła 6,4 lata (IQR: 4,0; 8,9). Zgodnie z PTHiT rozpoczęcie pierwotnej profilaktyki krwawień zaczyna się przed ukończeniem 3. r.ż., w związku z czym dzieci włączone do badania rozpoczynające profilaktykę mogą być starsze niż te kwalifikujące się do zaproponowanego projektu programu lekowego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie skuteczności moroktokogu alfa względem wybranych komparatorów – rFVIII (Advate i NovoEight) oraz pdFVIII (Immunate). Główne wyniki analizy oparto na badaniach oceniających biorównoważność wybranych czynników.”

Komentarz analityka Agencji:

Badania dotyczące biorównoważności zostały przeprowadzone w populacji innej niż wnioskowana, tzn. wcześniej leczonych pacjentów. Podkreślenia wymaga fakt, że do oceny biorównoważności leków powinno podchodzić się z pewną ostrożnością. Prof. dr hab. n. med. Danuta Perek zwróciła uwagę, że w przypadku porównywania leków z grupy rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII minimum II generacji, w oparciu o badania oceniające ich biorównoważność zasadne jest przyjęcie założenia o ich porównywalnej skuteczności, jednocześnie nie jest zasadnym założenie o ich porównywalnym bezpieczeństwie.

- „nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej moroktokogu alfa w populacji chorych pediatrycznych, uprzednio nieleczonych.”
- „ponieważ w niektórych z badań włączonych, dane analizowano wyłącznie dla podgrup (np. podgrupa chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne, podgrupa pediatryczna/dorosłych chorych), dane demograficzne czy opis utraty chorych zostały podane w odniesieniu do szerszej populacji chorych niż analizowano w ramach (...) raportu.”
- „poszczególne badania włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa różniły się pod względem długości okresów obserwacji oraz czasem ekspozycji na lek.”
- „w części z włączonych badań (...) oceniano pierwotną formę moroktokogu alfa (II generacji) – produkt ReFacto.”

Komentarz analityka Agencji:

W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki badania 305 opisanego szczegółowo w dokumencie EMA 2009, dotyczącego oceny biorównoważności leków ReFacto i ReFacto AF. Wnioskodawca wskazał, że „na podstawie oceny farmakokinetycznej, w której wykazano, iż stosunki średnich geometrycznych ocenianych parametrów mieściły się w przedziale biorównoważności 80-125%, przy 90-procentowym przedziale ufności, stwierdzono biorównoważność obu form moroktokogu alfa, tzn. produktu leczniczego ReFacto oraz ReFacto AF.” Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, należy uznać że preparaty są biorównoważne.

- „nie odnaleziono danych z badań jednoramiennych dla komparatorów w populacji uprzednio nieleczonych chorych do 18. roku życia.”

Komentarz analityka Agencji:

W przeglądzie systematycznym kryteria włączenia dla komparatora uwzględniają jedynie nazwy handlowe leków, nie zaś substancji czynnych, m.in. całkowicie pominięto simoktokog alfa (Nuwiq), na co zwrócono uwagę w piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych przez dostarczone analizy HTA. Analitycy Agencji zwrócili także uwagę na nieprzedstawienie zestawienia wyników badań dotyczących skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranego komparatora (przedstawiono jedynie wyniki z jednoramiennego badania Courter 2001a). Wnioskodawca nie uwzględnił powyższych uwag, w związku z czym analitycy Agencji przeprowadzili własny przegląd systematyczny uwzględniający wszystkie rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII ukierunkowany na populację wcześniej nieleczonych pacjentów, z którego do niniejszej AKL włączono metaanalizę Rota 2017 oraz badania Błatny 2015 i Liesner 2017 (patrz rozdz. 4.1.2 oraz 4.2.2 AWA).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca w ramach wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku powołał się na wyniki badań oceniających biorównoważność leku ReFacto AF względem komparatora – leku Advate (wyników badania nie przedstawiono w niniejszej AKL gdyż zostało ono przeprowadzone w populacji niezgodnej z wnioskowaną, tj. wcześniej leczonych pacjentów).
- Założenia wnioskodawcy przyjęte w AKL są niespójne. W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego dla komparatora przyjęto nazwy handlowe leków zawierających czynniki krzepnięcia VIII. W piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, analitycy Agencji zwrócili się do

wnioskodawcy o uwzględnienie czynników krzepnięcia VIII, niezależnie od nazwy handlowej a substancji czynnej. Wnioskodawca nie zastosował się do przedstawionych uwag uznając je za niezasadne, gdyż pozostałe rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII nie wygrywały dotąd przetargów. Należy jednak zaznaczyć, że znajdują się one na liście leków refundowanych. Dodatkowo, jako uzasadnienie nieuwzględnienia uwag analityków Agencji, powołano się na inną generację leków Kogenate i Nuwiq (wskazane przez Agencję jako pominięte w przeglądzie systematycznym), odpowiednio II i IV generacji. Należy zaznaczyć, że przedstawiony projekt programu lekowego zakłada stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII minimum II generacji, a więc wspomniane technologie medyczne kwalifikują się do wnioskowanego PL. Wnioskodawca włączył badania oceniające zarówno lek ReFacto, jak i ReFacto AF, argumentując powyższe podejście biorównoważnością tych leków. Istotne jest, że leki te są odmiennej generacji, odpowiednio II i III, w związku z czym, tym bardziej zasadnym wydaje się być włączenie do przeglądu systematycznego badań oceniających skuteczność leków Kogenate i Nuwiq. W celu podkreślenia niespójności założeń wnioskodawcy, należy zwrócić uwagę na włączenie badania porównującego ReFacto z czynnikiem krzepnięcia osoczo pochodnym – lekiem Hemofil M (publikacja *Kessler 2005*) (w ramach niniejszej AWA odstąpiono od analizy tych danych, gdyż osoczo pochodne czynniki krzepnięcia VIII nie stanowią komparatora). Wnioskodawca przyjął, że osoczo pochodnym czynnikiem krzepnięcia VIII w ramieniu komparatora będzie lek Immunate. Założono, że w związku z brakiem badań, zasadne jest włączenie ww. badania *Kessler 2005*, mimo, że ocenia lek ReFacto (lek odmiennej generacji niż wnioskowany) względem leku Hemofil M (nierefundowany czynnik osoczo pochodny). Wszystkie wymienione powyżej niezgodności świadczą o niespójnym i niekonsekwentnym przeprowadzeniu oceny efektywności klinicznej przez wnioskodawcę.

- Należy zwrócić uwagę, że dawkowanie moroktokogu alfa w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy różniło się od dawkowania przewidzianego zapisami programu lekowego (25-40 j./kg m.c.). W badaniu *Courter 2001a* średnia dawka leku stosowane w ramach profilaktyki krwawień była wyższa i wynosiła 56 IU/kg m.c., brak informacji o częstotliwości infuzji (liczbę infuzji podano łącznie dla wszystkich pacjentów) – jak wskazują autorzy publikacji, dawkowanie było zindywidualizowane. W badaniu RODIN/Pednet średnia dawka również była wyższa 47,2 IU/kg m.c. (mediana), natomiast częstotliwość podania leku niższa niż przewidują zapisy programu lekowego: mediana (IQR) 1,0 (1,0; 2,0). W badaniu *Collins 2014* nie przedstawiono schematu dawkowania leku. Wiąże się to z pewnymi ograniczeniami w przeniesieniu wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa otrzymanych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy na populację, która miałaby być objęta leczeniem profilaktycznym w ramach programu lekowego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocena biorównoważności

W badaniu Recht 2009-310 obejmującym populację wcześniej leczonych pacjentów pediatrycznych i dorosłych (wiek ≥ 12 lat, mediana 24 lata) z hemofilią A wykazano biorównoważność leków ReFacto AF i Advate. Dla punktu końcowego AUC $_{\infty}$ (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu: od 0 do nieskończoności) stosunek najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych ReFacto AF do produktu leczniczego Advate wyniósł 88,0% (90% CI: 81,6; 94,8). Biorównoważność leków była stwierdzana w przypadku, gdy 90% CI otrzymanego wyniku znajdowało się w przedziale 80-125%, w związku z czym można stwierdzić, że leki ReFacto AF i Advate są biorównoważne.

Ocena skuteczności

W badaniach włączonych do AKL nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych zgodnych z wytycznymi EUnetHTA, tj. odnoszących się do śmiertelności, przebiegu/nasilenia choroby oraz jakości życia pacjentów.

Wyniki analizy skuteczności przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla leku ReFacto (BDDrFVIII) w badaniu Courter 2001a

Punkt końcowy	Czas obserwacji	N	n	Średnia
Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)	12 miesięcy	27	-	4
Średnia liczba epizodów krwawień	45 tyg. (10,4 miesiący)	27	-	5
Częstość występowania epizodów krwawień	45 tyg. (10,4 miesiący)	27	23 (85,2%)	-

W badaniu *Courter 2001a* w populacji pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A, wcześniej nieleczonych, średnia częstość występowania epizodów krwawień w ujęciu rocznym (ABR) podczas ekspozycji na BDDrFVIII wynosiła 4. Podczas ocenianej terapii profilaktycznej zaobserwowano średnio 5 epizodów krwawień w analizowanej grupie chorych w czasie 45 tygodni ekspozycji na BDDrFVIII. W tym samym czasie ekspozycji krwawienia raportowano u 23 pacjentów (85,2% chorych).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa leków ReFacto oraz ReFacto AF oceniono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych *Collins 2014* oraz *RODIN/PedNet (Gouw 2013a)*, w których uwzględniono następujące punkty końcowe: ryzyko występowania inhibitora czynnika VIII, częstość występowania inhibitora czynnika VIII, szczytowe miano inhibitora czynnika VIII.

Wyniki dla wnioskowanej technologii medycznej - leku ReFacto AF, rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII III generacji

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania leku ReFacto AF (BDDrFVIII) względem leku Advate (rFVIII)

Badanie	OBS		BDDrFVIII		rFVIII		HR/OR (95% CI)	Dostosowany HR*/RD (95% CI)
	Czas ekspozycji na lek (IQR) [dni]**	Czas od rozpoczęcia leczenia (IQR) [miesiące]**	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N		
Ryzyko występowania inhibitora FVIII								
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII: 9,0 (7,0; 16,0) rFVIII: 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	15 (34,1) [21,9; 48,9]	44	42 (24,4) [18,6; 31,4]	172	HR=1,95 (1,08; 3,52)	HR=2,63 (1,26; 5,47)
Ryzyko występowania wysokiego miana inhibitora FVIII (≥5 BU)								
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII: 9,0 (7,0; 16,0) rFVIII: 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	3 (6,8) [2,3; 18,2]	44	19 (11,0) [7,2; 16,6]	172	HR=0,87 (0,26; 2,94)	HR=1,28 (0,33; 5,00)
Częstość występowania inhibitora FVIII								
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII: 9,0 (7,0; 16,0) rFVIII: 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	15 (34,1)	44	42 (24,4)	172	OR=1,60 (0,78; 3,27)	RD=0,10 (-0,06; 0,25)
Częstość występowania wysokiego miana inhibitora FVIII (≥5 BU)								
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII: 9,0 (7,0; 16,0) rFVIII: 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	3 (6,8)	44	19 (11,0)	172	OR=0,59 (0,17; 2,09)	RD=-0,04 (-0,13; 0,05)
Częstość występowania niskiego miana inhibitora FVIII (<5 BU)								
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII: 9,0 (7,0; 16,0) rFVIII: 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	12 (27,3)	44	23 (13,4)	172	OR=2,43 (1,10; 5,38)	RD=0,14 (-0,002; 0,28)

* dostosowany pod względem czynników prognostycznych: grupa etniczna, wiek podczas pierwszej terapii FVIII, rok w którym po raz pierwszy zastosowano FVIII, ośrodek w którym zastosowano pierwszą terapię, przypadki hemofilii w rodzinie, występowanie inhibitora FVIII w rodzinie, intensywna pierwsza terapia, genotyp FVIII (niskiego ryzyka vs wysokiego ryzyka)

** czas podano dla 15 chorych z grupy BDDrFVIII oraz dla 40 chorych z grupy rFVIII, u których stwierdzono obecność inhibitora

*** czas od rozpoczęcia leczenia stanowi surogat względem czasu ekspozycji na lek, jednak jego prezentacja była konieczna, ponieważ czas ekspozycji nie był dostępny dla wszystkich chorych; czas od rozpoczęcia leczenia podano jedynie dla grupy przyjmującej rFVIII, należy mieć więc na uwadze, że może się on różnić od tego czasu dla grupy przyjmującej BDDrFVIII (dla wszystkich grup uczestniczących w badaniu czas od rozpoczęcia badania do zdiagnozowania inhibitora wynosił 7,8 (3,3; 13,5) miesiąca)

W badaniu *Collins 2014* jedyną istotną statystycznie różnicę między ReFacto AF a Advate odnotowano dla ryzyka występowania inhibitora FVIII – różnica na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej (HR=1,95;

95% CI: 1,08; 3,52). Dla pozostałych punktów końcowych, tj. ryzyka i częstości występowania wysokiego miana inhibitora FVIII (≥ 5 BU), częstości występowania niskiego miana inhibitora FVIII (< 5 BU) oraz częstości występowania inhibitora FVIII, nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie.

Wyniki dla leku ReFacto, rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII II generacji

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania leku ReFacto (BDDrFVIII) względem leku Advate (rFVIII)

Badanie	OBS		BDDrFVIII		rFVIII		HR/OR (95% CI)	Dostosowany HR*/RD (95% CI)
	Czas ekspozycji na lek (IQR) [dni]**	Czas od rozpoczęcia leczenia (IQR) [miesiące]***	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N		
Ryzyko występowania inhibitora FVIII								
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII: 28,5 (19,0; 55,8) rFVIII: 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	12 (23,1) [13,7; 36,1]	52	42 (24,4) [18,6; 31,4]	172	HR=0,93 (0,49; 1,77)	HR=0,79 (0,36; 1,73)
RODIN/PedNet (<i>Gouw 2013a</i>)	BDDrFVIII: 18,5 (8,0; 26,3) rFVIII: 17,0 (9,8; 25,3)	obserwacja przez co najmniej 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inh bitora	23 (29,9)	77	41 (26,1)	157	HR=1,00 (0,60; 1,65)	HR=1,01 (0,60; 1,70)
Ryzyko występowania wysokiego miana inhibitora FVIII (≥ 5 BU)								
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII: 28,5 (19,0; 55,8) rFVIII: 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	10 (19,2) [10,8; 31,9]	52	19 (11,0) [7,2; 16,6]	172	HR=1,70 (0,79; 3,65)	HR=1,52 (0,57; 4,04)
RODIN/PedNet (<i>Gouw 2013a</i>)	BDDrFVIII: 18,5 (8,0; 26,3) rFVIII: 17,0 (9,8; 25,3)	obserwacja przez co najmniej 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inh bitora	13 (16,9)	77	25 (15,9)	157	HR=0,93 (0,48; 1,79)	HR=0,97 (0,49; 1,91)
Częstość występowania inhibitora FVIII								
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII: 28,5 (19,0; 55,8) rFVIII: 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	12 (23,1)	52	42 (24,4)	172	OR=0,93 (0,45; 1,93)	RD=-0,01 (-0,14; 0,12)
RODIN/PedNet (<i>Gouw 2013a</i>)	BDDrFVIII: 18,5 (8,0; 26,3) rFVIII: 17,0 (9,8; 25,3)	obserwacja przez co najmniej 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inh bitora	23 (29,9)	77	41 (26,1)	157	OR=1,21 (0,66; 2,20)	RD=0,04 (-0,09; 0,16)
Częstość występowania wysokiego miana inhibitora FVIII (≥ 5 BU)								
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII: 28,5 (19,0; 55,8) rFVIII: 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	10 (19,2)	52	19 (11,0)	172	OR=1,92 (0,83; 4,43)	RD=0,08 (-0,04; 0,20)
RODIN/PedNet (<i>Gouw 2013a</i>)	BDDrFVIII: 18,5 (8,0; 26,3) rFVIII: 17,0 (9,8; 25,3)	obserwacja przez co najmniej 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inh bitora	13 (16,9)	77	25 (15,9)	157	OR=1,07 (0,51; 2,23)	RD=0,01 (-0,09; 0,11)
Częstość występowania niskiego miana inhibitora FVIII (< 5 BU)								

Badanie	OBS		BDDrFVIII		rFVIII		HR/OR (95% CI)	Dostosowany HR*/RD (95% CI)
	Czas ekspozycji na lek (IQR) [dni]**	Czas od rozpoczęcia leczenia (IQR) [miesiące]***	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N		
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII: 28,5 (19,0; 55,8) rFVIII: 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	2 (3,8)	52	23 (13,4)	172	OR=0,26 (0,06; 1,14)	RD=-0,10 (-0,17; -0,02)

* dostosowany względem czynników prognostycznych: grupa etniczna, wiek podczas pierwszej terapii FVIII, rok w którym po raz pierwszy zastosowano FVIII, ośrodek w którym zastosowano pierwszą terapię, przypadki hemofilii w rodzinie, występowanie inhibitora FVIII w rodzinie, intensywne pierwsza terapia, genotyp FVIII (niskiego ryzyka vs wysokiego ryzyka)

** w badaniu Collins 2014 – czas podano dla 10 chorych z grupy BDDrFVIII oraz dla 40 chorych z grupy rFVIII, u których stwierdzono obecność inhibitora

*** czas od rozpoczęcia leczenia stanowi surogat względem czasu ekspozycji na lek, jednak jego prezentacja była konieczna, ponieważ czas ekspozycji nie był dostępny dla wszystkich chorych; czas od rozpoczęcia leczenia podano jedynie dla grupy przyjmującej rFVIII, należy mieć więc na uwadze, że może się on różnić od tego czasu dla grupy przyjmującej BDDrFVIII (dla wszystkich grup uczestniczących w badaniu czas od rozpoczęcia badania do zdiagnozowania inhibitora wynosił 7,8 (3,3; 13,5) miesiąca)

Istotną statystycznie różnicę między ReFacto a Advate odnotowano jedynie dla częstości występowania niskiego miana inhibitora FVIII (<5 BU) występującego rzadziej w grupie stosującej ReFacto (OR=0,26; 95% CI: 0,06; 1,14). Dla pozostałych punktów końcowych, tj. ryzyka i częstości występowania inhibitora VIII oraz ryzyka i częstości występowania wysokiego miana inhibitora VIII, nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania odnaleziono metaanalizę *Rota 2017* oraz badania *Blatny 2015* i *Liesner 2017*. Dwie ostatnie publikacje dotyczyły innych rekombinowanych czynników VIII (w badaniu *Blatny 2015* nie podano informacji jaki konkretnie zastosowano czynnik, natomiast w badaniu *Liesner 2017* stosowano simoktokog alfa – lek Nuwiq) w zbliżonej populacji do wnioskowanej i zostały przedstawione w celu umożliwienia zestawienia wyników z badaniem dotyczącym moroktokogu alfa.

Rota 2017

Publikacja *Rota 2017* dotyczy częstości występowania inhibitora u pacjentów z hemofilią A leczonych rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII. W przeprowadzonym w ramach metaanalizy przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 728 artykułów, z czego do analizy pełnych testów włączono 74 publikacje. Ostatecznie do metaanalizy włączono 16 badań – 14 badań prospektywnych i 2 badania retrospektywne, w których łącznie brało udział 2094 chorych na hemofilię A – 1743 PUP, 68 minimalnie leczonych pacjentów (MTP – pacjenci uprzednio przyjmujący czynnik krzepnięcia VIII nie dłużej niż 5 dni) oraz 283 pacjentów, których nie dało się zidentyfikować jako PUP/MTP, z czego 251 pacjentów było leczonych Recombinate (oktokog alfa), 89 – Kogenate (oktokoga alfa), 674 – Kogenate FS lub Helixate FS (oktokog alfa), 276 – ReFacto (moroktokog alfa), 60 – ReFacto AF (moroktokog alfa), 563 – Advate (oktokog alfa).

Częstość występowania inhibitora wśród pacjentów z hemofilią A, leczonych rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII oszacowano na 27%, przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania inhibitora wśród pacjentów stosujących poszczególne produkty lecznicze. W przypadku ReFacto inhibitor wystąpił u 72 spośród 262 pacjentów (skumulowana częstość=0,26, 95% CI 0,21; 0,32) oraz u 18 z 60 pacjentów stosujących ReFacto AF (skumulowana częstość=0,30, 95% CI 0,18; 0,41), natomiast częstość występowania inhibitora o wysokim mianie oszacowano na 17%. W 4 z 16 badań włączonych do metaanalizy oceniano częstość występowania inhibitora u pacjentów stosujących różne produkty lecznicze. Przy wykorzystaniu tych danych autorzy *Rota 2017* oszacowali współczynniki ryzyka występowania inhibitora u pacjentów stosujących Recombinate, Kogenate, ReFacto lub Advate w porównaniu do pacjentów stosujących Kogenate FS/Helixate FS. Wykazano istotną statystycznie różnicę jedynie wśród pacjentów stosujących Advate, u których ryzyko wystąpienia inhibitora jest o 37% mniejsze (HR=0,67; 95%CI 0,48; 0,83) niż u pacjentów stosujących Kogenate FS/Helixate FS. W pozostałych przypadkach różnice nie były istotne statystycznie. Autorzy wskazują, że do metaanalizy włączano głównie badania jednoramienne, oceniające częstość występowania inhibitora u pacjentów stosujących jeden produkt leczniczy. W związku z czym na podstawie dostępnych obecnie danych nie jest możliwe wskazanie ewentualnych różnic w bezpieczeństwie stosowania poszczególnych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII – w tym celu konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań porównawczych.

Blatny 2015

Publikacja *Blatny 2015* to badanie retrospektywne opracowane na podstawie danych z rejestru Czeskiego Narodowego Programu Hemofilii za lata 2003-2013. W analizowanym okresie czynniki rekombinowane przyjmowało w ramach profilaktyki łącznie 45 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUP), urodzonych między 2002 a 2013 rokiem, z hemofilią A, w tym 22 pacjentów z ciężką hemofilią A (mediana wieku: 3 lata). Średnia liczba krwawień wyniosła 5,6 rocznie w grupie chorych na ciężką hemofilię A. Częstość występowania inhibitora oszacowano na 22,7% (u 5 z 22 pacjentów; inhibitor wystąpił w ciągu pierwszych 50 dni leczenia) w grupie pacjentów z ciężką hemofilią A (u chorych z łagodną i umiarkowaną hemofilią A nie odnotowano wystąpienia inhibitora).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII w populacji PUP w badaniu Blatny 2015

Punkt końcowy	Czas obserwacji	N	Średnia	Mediana (zakres)	Częstość (%)
Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)	11 lat	22*	5,6	4 (0-25)	-
Występowanie inh bitora	11 lat	22*	-	-	22,7**

* z 22 pacjentów – 18 przyjmowało rFVIII w ramach profilaktyki, z czego w ramach profilaktyki pierwotnej – 12 pacjentów. Pozostali pacjenci byli leczeni na żądanie³.

** inhibitor wystąpił u 1 pacjenta leczonego w ramach profilaktyki i u 4 pacjentów leczonych na żądanie

Liesner 2017

W publikacji *Liesner 2017* zaprezentowano pierwsze wyniki z trwającego badania NuProtect (NCT01712438), będącego międzynarodowym, wielośrodkowym, prospektywnym badaniem III fazy, w którym udział bierze 110 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUP) z ciężką hemofilią A. Pacjenci są leczeni produktem leczniczym Nuwiq przez 100 dni lub maksymalnie 5 lat. W omawianej publikacji wykorzystano wstępne dane, dotyczące 66 pacjentów w wieku od 3 do 135 miesięcy (mediana wieku: 13 mies.), leczonych ≥ 20 dni lub u których inhibitor wystąpił w ciągu pierwszych 20 dni leczenia. 45 pacjentów przyjmowało Nuwiq w ramach profilaktyki, 13 było leczonych na żądanie, 8 pacjentów pierwotnie było leczonych na żądanie, po czym w ramach profilaktyki (leczenie „łączone”). Inhibitor wystąpił u 13 pacjentów, a częstość jego występowania została oszacowana na 20,8% (95% CI: 10,7%, 31,0%). Średni roczny wskaźnik krwawień (ABR) wyniósł 3,94, a 11 pacjentów nie doznało żadnych krwawień.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII w populacji PUP w badaniu Liesner 2017

Punkt końcowy	Czas obserwacji	N	n	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	Częstość (%) (95% CI)
Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)	43 (4-120) dni*	66	-	3,94 (5,53)	2,40 (0-21,49)	-
Występowanie inh bitora			13	-	-	20,8 (10,7; 31,0)
Występowanie silnego inhibitora (≥ 5 BU)			8	-	-	12,8 (4,5; 21,2)
Występowanie słabego inhibitora (< 5 BU)			5	-	-	8,4 (1,3; 15,6)

* mediana (zakres)

Mediana (zakres) czasu do wystąpienia inhibitora wyniosła 10 (6-25) dni. Niemal wszystkie inhibitory (poza 2) wystąpiły w ciągu pierwszych 20 dni leczenia u pacjentów < 2 r.ż. (tylko dwoje pacjentów było starszych niż 2 lata).

³ Zgodnie z definicją przedstawioną w wytycznych PTHiT jest to leczenie epizodyczne polegające na wstrzyknięciu koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego ReFacto AF

Wg ChPL ReFacto AF do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) należą: inhibicja czynnika VIII (wcześniej nieleczeni pacjenci), ból głowy, kaszel, ból stawów, gorączka.

Sporadycznie w przypadku stosowania produktu ReFacto obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i parzący ból w miejscu infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, letarg, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężkie reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs.

Komunikaty PRAC

Odnaleziono pięć dokumentów wydanych przez Komitet m.in. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii: 5 lutego 2015 (PRAC 2015), 27 marca 2015 (PRAC 2015a), 21 maja 2015 (PRAC 2015b), 28 stycznia 2016 (PRAC 2016a) oraz 13 maja 2016 (PRAC 2016b) odnoszące się do moroktokogu alfa. We wszystkich odnalezionych dokumentach Komisja wskazała na przypadki rozwoju inhibitora u dotychczas nieleczonych chorych otrzymujących preparaty rFVIII. W dokumencie wydanym 13 maja 2016 roku Komisja wskazała na konieczność ścisłego monitorowania wyników badań w kontekście częstości występowania inhibitora FVIII u chorych. Nie zaleciła jednak podejmowania żadnych innych działań na tym etapie.

FDA

Produkt ReFacto AF poza terytorium Unii Europejskiej występuje pod nazwą handlową Xyntha. W dokumencie wydanym przez FDA w 2014 roku wskazano na możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej oraz ciężkiej nadwrażliwości na znajdujące się w produkcie Xyntha śladowe ilości białka chomika oraz związanego z leczeniem pojawienia się przeciwciał czynnika VIII. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) wśród wcześniej leczonych chorych (dzieci i dorośli łącznie) były ból głowy (26%), ból stawów (25%), gorączka (21%) oraz kaszel (11%). Inne występujące u $\geq 5\%$ zdarzenia niepożądane obejmowały biegunkę (8%), wymioty (7%), osłabienie (7%) oraz nudności (6%).

ADRReports

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli, zgłoszone u chorych leczonych moroktokogiem alfa. Dane te zbierano do kwietnia 2017. Jak podano na stronie internetowej bazy zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku.

Tabela 25. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	160	Wytworzenie inhibitora czynnika VIII (153)
Zaburzenia układu immunologicznego	10	Nadwrażliwość (9)
Zaburzenia endokrynologiczne	1	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1	-
Zaburzenia psychiczne	9	-
Zaburzenia układu nerwowego	20	Ból głowy (5)
Zaburzenia w obrębie oka	5	-
Zaburzenia ucha i błędnika	0	-
Zaburzenia serca	3	-
Zaburzenia naczyniowe	172	Krwotoki (151), krwiaki (18)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	14	-

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia żołądka i jelit	35	Wymioty (5)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	25	Wybroczyny (8), pokrzywka (5)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	108	Wylew krwi do stawu (75) , ból stawów (21), obrzęk stawów (8), wylew krwi do mięśni (8), artropatia (7)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2	-
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	149	Nieskuteczność leku (56) , powikłania choroby (15), gorączka (14)
Badania diagnostyczne	96	Obecność przeciwciał zależnych od leku (26), obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (21), zmniejszony poziom czynnika VIII (17), hamowanie przeciwciał (9)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	99	Stłuczenie (24), niewłaściwe wykorzystanie produktu (19), urazy stawów (12), upadek (8)
Uwarunkowania społeczne	3	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	2	-
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issue)	5	-
Ogółem		941

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń naczyniowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego. Spośród poszczególnych kategorii, najczęściej występowały: wytworzenie inhibitora czynnika VIII, krwotoki, wylew krwi do stawu oraz nieskuteczność leku.

4.3. Komentarz Agencji

Jedynym przedstawionym przez wnioskodawcę badaniem oceniającym skuteczność moroktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych wcześniej nieleczonych jest jednoramienne badanie *Courter 2001a*, które dotyczy leku ReFacto, czyli rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII starszej generacji (II generacja) niż wnioskowany lek ReFacto AF (III generacja). Wnioskodawca w uzupełnieniu wymagań minimalnych przedstawił dowody dotyczące biorównoważności tych obu form moroktokogu alfa. Wyniki badania *Courter 2001a* wskazują, iż w populacji pediatrycznej średnia częstość występowania epizodów krwawień w ujęciu rocznym (ABR) podczas ekspozycji na BDDrFVIII wynosiła 4. Podczas ocenianej terapii profilaktycznej zaobserwowano średnio 5 epizodów krwawień w analizowanej grupie chorych w czasie 45 tygodni ekspozycji na BDDrFVIII. W tym samym czasie ekspozycji krwawienia raportowano u 23 pacjentów (85,2% chorych).

W analizie wnioskodawcy brak zestawienia tych wyników z wynikami dla jakiegokolwiek innego rekombinowanego czynnika VIII, co utrudnia ich interpretację. Z tego względu analitycy Agencji włączyli do analizy retrospektywne badanie *Blatny 2015* oraz prospektywne badanie III fazy *Liesner 2017*. W badaniu *Blatny 2015*, opracowanym na podstawie danych z rejestru Czeskiego Narodowego Programu Hemofilii, średnia liczba krwawień w grupie chorych na ciężką hemofilię A przyjmujących rekombinowane czynniki VIII wyniosła 5,6 rocznie. Z kolei w badaniu *Liesner 2017* oceniającym lek Nuwiq (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII, IV generacji) średni roczny wskaźnik krwawień (ABR) wyniósł 3,94. Jednak powyższe zestawienie wyników może mieć jedynie charakter poglądowy, nie stanowi w żaden sposób porównania, tym bardziej, że odnalezione badania różnią się metodologią.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione przez wnioskodawcę wykazały, że jedyną istotną statystycznie różnicę między ReFacto AF a Advate odnotowano dla ryzyka występowania inhibitora FVIII na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej (HR=1,95; 95% CI: 1,08; 3,52). W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca podkreślił, że różnica była istotna statystycznie w ocenie parametru HR, a w przypadku oceny OR/RD nie odnotowano różnic IS, co według wnioskodawcy świadczy o wysokiej

niejednoznaczności wyników. Dla pozostałych punktów końcowych, tj. ryzyka i częstości występowania wysokiego miana inhibitora FVIII (≥ 5 BU), częstości występowania niskiego miana inhibitora FVIII (< 5 BU) oraz częstości występowania inhibitora FVIII, nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie. Zwraca uwagę wynik porównania leku ReFacto z Advate, gdzie istotną statystycznie różnicę odnotowano jedynie dla częstości występowania niskiego miana inhibitora FVIII (< 5 BU), które występowało rzadziej w grupie stosującej ReFacto (OR=0,26; 95% CI: 0,06; 1,14). Zgodnie z wynikami metaanalizy *Rota 2017* częstość występowania inhibitora wśród pacjentów z hemofilią A, leczonych rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII oszacowano na 27%, przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania inhibitora wśród pacjentów stosujących poszczególne produkty lecznicze. Jedyną istotną statystycznie różnicę wykazano wśród pacjentów stosujących Advate (oktokog alfa), u których ryzyko wystąpienia inhibitora jest o 37% mniejsze (HR=0,67; 95% CI: 0,48; 0,83) niż u pacjentów stosujących Kogenate FS/Helixate FS (oktokog alfa).

Głównym ograniczeniem AKL jest brak badań wykazujących skuteczność wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora – innych rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII. Założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie preparatu ReFacto AF i innych rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII oparto o wyniki badania biorównoważności z preparatem Advate. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie ze zdaniem eksperta klinicznego, o ile przyjęcie założenia o porównywalnej skuteczności, w oparciu o badania oceniające biorównoważność jest zasadne, to jednocześnie nie jest zasadnym założenie o porównywalnym bezpieczeństwie. Także autorzy metaanalizy *Rota 2017* wskazują na potrzebę przeprowadzenia większej liczby badań porównawczych, gdyż według nich na podstawie dostępnych obecnie danych nie jest możliwe wskazanie ewentualnych różnic w bezpieczeństwie stosowania poszczególnych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII. Wątpliwości co do takiego samego bezpieczeństwa różnych produktów zawierających rekombinowany czynnik krzepnięcia wzbudzają też niejednoznaczne wyniki badania *Collins 2014*, przedstawionego przez wnioskodawcę w analizie bezpieczeństwa dotyczącej populacji pacjentów wcześniej nieleczonych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

W poniższej ocenie analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki dla porównania moroktokogu alfa z oktokogiem alfa i turoktokogiem alfa (rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII) w populacji docelowej tj. pacjentów chorych na hemofilię A w wieku do 18 r.ż. Podejście to wynika z zapisów programu lekowego. Szczegóły omówiono w rozdziale 3.1.2.3.

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

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego ReFacto AF (moroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię typu A, finansowanego w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66; D 67)”.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię moroktokog alfa (BDDrFVIII) porównano z oktokogiem alfa i turoktokogiem alfa (rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII – rFVIII).

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 10-letni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Nd.

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model został przygotowany w postaci skoroszytu programu MS Excel. Porównanie moroktokogu alfa (BDDrFVIII) z oktokogiem alfa i turoktokogiem alfa (rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII – rFVIII) wykonano za pomocą modelu opracowanego de novo. W przedłożonym modelu przyjęto, że chorzy otrzymują czynniki rekombinowane w ramach profilaktyki pierwotnej. Jego uproszczoną strukturę przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W AKL wnioskodawcy w oparciu o wyniki badania Courter 2001a wykazano, że wśród chorych pediatrycznych z populacji uprzednio nieleczonych (PUP), poddanych terapii profilaktycznej moroktokogiem alfa (ReFacto), średni ABR (roczny wskaźnik krwawień) wyniósł 4, przy czym występowanie epizodów krwawień zaobserwowano u 85,2%, w czasie 315 dni ekspozycji na lek.

Nie odnaleziono wyników dotyczących skuteczności komparatorów w zakresie częstości występowania krwawień we wnioskowanej populacji.

W analizie wnioskodawcy założono, że wszystkie czynniki rekombinowane mają jednakową skuteczność i bezpieczeństwo. W AKL wnioskodawcy stwierdzono, że moroktokog alfa i oktokog alfa to substancje biorównoważne, tj. wykazano brak znaczących różnic w parametrach farmakokinetycznych określających szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczych z preparatu.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne (uznane za różniące):

- koszt czynników krzepnięcia,
- koszt diagnostyki i monitorowania,

W analizie przyjęto, że koszty: hospitalizacji, leczenia stawów, zabiegów chirurgicznych i rehabilitacji są nieróżniące, z uwagi na założenie jednakowej skuteczności porównywanych interwencji.

Koszty leków

Cenę hurtową produktu leczniczego ReFacto AF obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Pfizer Polska Sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej: 1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante.

Tabela 26. Koszty preparatu ReFacto AF (moroktokog alfa)

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	WLF [zł]	CH z RSS [zł]
ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	■	■	■	■	■
ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	■	■	■	■	■
ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do	■	■	■	■	■

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	WLF [zł]	CH z RSS [zł]
wstrzykiwań, 1000 j.m.					
ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.					
ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.					

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Przeciętny koszt płatnika publicznego za jednostkę czynników rekombinowanych wyznaczono przy uwzględnieniu wartości refundacji z okresu I.2016-II.2017 (DGL), cen przetargowych⁴ oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych. W analizie podstawowej przyjęto, że cenę rynkową czynników krzepnięcia stanowią najniższe ceny przetargowe dla czynników rekombinowanych tj. 0,98 PLN/j.m.

Komentarz analityka Agencji

Cena komparatora przyjęta w modelu wnioskodawcy (0,98 zł/1 j.m.) pochodzi z przetargu przeprowadzonego w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”. Program przewiduje finansowanie również leków nie objętych refundacją, wobec tego prawdopodobne jest, że konkurencja w przetargach będzie wyższa, aniżeli w przetargach na dostawy czynników krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego, gdzie jednym z kryteriów przystąpienia do przetargu jest posiadanie pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dlatego też zdaniem analityków Agencji cena komparatora, przyjęta przez wnioskodawcę może być niższa niż w rzeczywistości, co odpowiada podejściu konserwatywnemu.

Tabela 27. Koszt rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII w przeliczeniu na j.m.

Substancja czynna	Ceny przetargowe	Wartość refundacji (od stycznia 2016 do lutego 2017 włącznie)	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
Oktokog alfa	0,98	1,75	2,78
Turoktokog alfa	1,48		
Efmoroktokog alfa	2,46		
Moroktokog alfa bez uwzględnienia RSS*		nd.	
Moroktokog alfa z uwzględnieniem RSS*			

W analizie przyjęto uśrednione dawkowanie, w oparciu o zapisy programu lekowego, na poziomie 32,5 j.m/kg m.c.(chorzy w wieku 0-1 lat – 2 x tydz., w wieku ≥ 2 lat – 2,5 x tydz.) Biorąc pod uwagę wskazane dawkowanie oraz powyżej skalkulowane ceny leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na jedno podanie.

Tabela 28. Koszt leków (stosowanych w profilaktyce) w analizowanym wskazaniu, uwzględniony w analizie

Substancja	Kosz jednej dawki leku (zł/kg m.c.)

⁴ Cena komparatora (0,98 zł za 1 j.m.) w modelu wnioskodawcy pochodzi z przetargu prowadzonego w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”.

Substancja	Kosz jednej dawki leku (zł/kg m.c.)
rFVIII	31,85
pdFVIII	14,63

Koszty diagnostyki i monitorowania

Zgodnie z programem lekowym monitorowanie leczenia, oprócz badań morfologicznych, polega na wykonywaniu:

- RTG13 stawów – nie częściej niż raz w roku,
- USG14 stawów – nie rzadziej niż raz w roku,
- NMR15 w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów,

Ponadto niezbędne jest prowadzenie rejestru krwawień dla każdego pacjenta.

Komentarz analityka Agencji

Program lekowy zakłada również, że w przypadku leczenia moroktokogiem alfa przy ocenie aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego. Nie zostało to jednak uwzględnione w analizie wnioskodawcy. W uzupełnieniach minimalnych wnioskodawca wyjaśnia, że *czynnik krzepnięcia można oznaczać trzema metodami: testem krzepnięcia jednoetapowego, testem krzepnięcia dwuetapowego oraz testem z substratem chromogennym. Natomiast dotychczas program lekowy nie zawierał zapisów precyzujących, który test należy stosować, jednak aktywność czynnika krzepnięcia VIII należy oceniać przy zastosowaniu metody chromogennej w przypadku leczenia lekami objętymi refundacją w ramach programu lekowego, np. Advate, NovoEight czy Nuwiq zgodnie z charakterystykami tych produktów. W związku z powyższym wprowadzony zapis ma prawdopodobnie na celu ugruntowanie dobrej praktyki klinicznej (stosowania właściwego typu testu) i nie spowoduje dodatkowych kosztów. Monitorowanie pacjentów leczonych w programie lekowym leczenia hemofilii jest finansowane za pomocą rocznego ryczałtu za diagnostykę, który obejmuje wszystkie badania: w tym oznaczenie aktywności czynnika krzepnięcia. Należy mieć jednak na uwadze, że zapisy programu lekowego wyraźnie wskazują, że metodę z użyciem substratu chromogennego należy zastosować w przypadku leczenia moroktokogiem alfa (brak wzmianki o takiej konieczności podczas stosowania oktokogu i turoktokogu). Zgodnie z uwagą eksperta klinicznego opiniującego projekt zapisów programu lekowego (dokumentacja od MZ), [REDAKTOWANE], dla większości z ośrodków leczenia hemofilii powyższa metoda diagnostyczna nie jest dostępna.*

Roczny średni koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie zamieszczono w poniższej tabeli. Kalkulacje przeprowadzono w oparciu o zarządzenie Prezesa NFZ 14/2017/DGL. Aktualne zarządzenie Prezesa NFZ 98/2017/DGL wprowadza wyższe wyceny wymienionych w AW świadczeń, aczkolwiek różnica ta nie jest duża i tym samym nie wpływa istotnie na uzyskane w AE wyniki (szczegóły omówiono przy ocenie BIA).

Tabela 29. Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt całkowity (PLN)	Koszt roczny średni (PLN)
5.08.08.0000021	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii	60	52	3 120	4 160
5.08.08.0000022	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii	100	52	5 200	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty w całości będą pokrywane przez płatnika publicznego, wobec tego perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ/wspólna)

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	ReFacto AF	Czynnik rekombinowany	ReFacto AF	Czynnik rekombinowany
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ReFacto AF w miejsce innych czynników rekombinowanych (oktokog alfa i turoktokog alfa) jest droższe. W analizie wnioskodawcy założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa między ocenianą interwencją, a pozostałymi rekombinowanymi czynnikami VIII. Oszacowany koszt inkrementalny wyniósł [redacted] bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] z uwzględnieniem RSS w 10-letnim horyzoncie czasowym.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie wnioskodawcy w zakresie wyników analizy progowej. Cena progowa została skalkulowana w odniesieniu do najniższej ceny przetargowej komparatora (tj. 0,98 PLN/j.m.), którą brano pod uwagę w analizie podstawowej AE. Analiza progowa wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

Tabela 31. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) ReFacto AF

Perspektywa	Cena progowa [zł]
ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	216,05
ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	432,10
ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	864,20
ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 728,40

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, tj. pozostałymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII, w opinii analityków Agencji **spełnione są okoliczności, o których mowa w m.in. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego ReFacto AF, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi od 216,05 zł do 1 728,40 zł dla poszczególnych prezentacji leku, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmiany m.in. następujących parametrów:

- stopa dyskonta kosztów i wyników (w wariantach 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów),
- horyzont czasowy (5 i 15 lat),
- postać hemofilii A (wszyscy chorzy mają łagodną oraz umiarkowaną),
- dawkowanie czynników krzepnięcia (minimalne i maksymalne, odpowiednio 25 oraz 40 j.m./kg m.c.),
- częstość dawkowania w profilaktyce pierwotnej (podawanie czynnika VIII 1 i 3 razy w tygodniu u pacjentów do 2 r.ż. oraz 2 i 3 razy w tygodniu u pacjentów powyżej 2 r.ż.),
- alternatywne wartości kosztu monitorowania w programie lekowym (min. 3120,0 zł i maks. 5200,0 zł),
- alternatywne koszty czynników krzepnięcia VIII: rekombinowanych (min. 1,75 zł/j.m. i maks. 2,78 zł/j.m.).

W niniejszej AWA, wzięto pod uwagę jedynie parametr różnicujący obie interwencje w CMA, tj. alternatywny koszt czynników krzepnięcia VIII.

W analizie wrażliwości wnioskodawcy przetestowano koszty czynników krzepnięcia oszacowane w oparciu o dane refundacyjne NFZ (dane odzwierciedlają poziom wydatków związanych z refundacją leków w programie lekowym). Przy tym założeniu tj. koszt na poziomie 1,75 zł/j.m. koszt inkrementalny wyniósł ok. [redacted] bez RSS oraz [redacted] po uwzględnieniu RSS.

W analizie wrażliwości przetestowano również koszt czynników krzepnięcia wyznaczony w oparciu o ceny zbytu zawarte w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych. Przy tym założeniu tj. koszt na poziomie 2,78 zł/j.m. koszt inkrementalny bez RSS [redacted] natomiast po uwzględnieniu RSS wyniósł [redacted].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK/?	Populacja określona zgodnie ze schematem PICO uwzględnia dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26 r.ż. chorych na hemofilię A. Przy czym z zapisów wersji programu lekowego uzgodnionej z MZ wynika, że wnioskowana technologia będzie stosowana wyłącznie u chorych do 18 r.ż., w module pierwotnej profilaktyki krwawień u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi. W związku z powyższym w ocenie AE uwzględniono wyłącznie wyniki CMA wnioskodawcy odnoszące się do populacji pacjentów do 18 r.ż.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja w AE nie jest zgodna z populacją określoną w uzgodnionym programie lekowym, aczkolwiek możliwe było wyodrębnienie wyników CMA dla pacjentów do 18 r.ż.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Uzgodniona wersja programu lekowego dopuszcza stosowanie maroktokogu alfa tylko w module pierwotnej profilaktyki krwawień u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi. Wobec tego komparatorami dla wnioskowanej technologii będą inne rekombinowane czynniki VIII minimum drugiej generacji (szczegóły w rozdz. 3.6 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w ramach której przeprowadzono porównanie ReFacto AF z innymi rekombinowanymi czynnikami VIII (oktokog alfa i turoktokog alfa) w populacji pacjentów w wieku do 18 r.ż. Wykorzystana technika analityczna jest właściwa.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Nd	Brak badań porównujących skuteczność wnioskowanej technologii z wybranym komparatorem w docelowej populacji (chorzy do 18 r.ż., wcześniej nieleczeni).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Ponieważ założono brak różnic w skuteczności pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem, horyzont czasowy nie ma wpływu na wnioskowanie z analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Nd	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównanie ReFacto AF (moroktokog alfa) z innymi czynnikami rekombinowanymi (oktokog alfa i turoktokog alfa). Wykorzystana w analizie wnioskodawcy technika analityczna właściwa jest dla oceny technologii medycznych charakteryzujących się taką samą skutecznością. Założenia modelu nie uwzględniają różnic w zakresie monitorowania leczenia podczas stosowania u chorych moroktokog alfa, co podkreśla się w programie lekowym (ocena aktywności czynnika krzepnięcia z użyciem substratu chromogennego). Jak wskazano powyżej, również populacja określona w modelu wnioskodawcy nie jest zgodna z uzgodnionym programem lekowym (jest zgodna z jego pierwotną, niez zaakceptowaną przez MZ wersją) i uwzględnia dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26 r.ż. chorych na hemofilię A. Z programu lekowego wynika, że wnioskowana technologia będzie stosowana wyłącznie w ramach profilaktyki pierwotnej u pacjentów do 18 r.ż. wcześniej nieleczonych, wobec tego w ocenie AE uwzględniono wyniki CMA wnioskodawcy odnoszące się do populacji pacjentów do 18 r.ż.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- *Analizę wykonano przy założeniu jednakowej skuteczności czynników krzepnięcia w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Założenie to przyjęto ze względu na odnalezienie badań farmakokinetycznych, w których wykazano brak różnic statystycznych w wartości parametrów farmakokinetycznych czynników krzepnięcia: BDDrFVIII i rFVIII oraz BDDrFVIII i pdFVIII.*
- *W analizie nie uwzględniono występowania inhibitora. W ramach analizy bezpieczeństwa w Analizie klinicznej odnaleziono badania, w których wykazano, że ryzyko występowania inhibitora było większe w grupie chorych stosujących ReFacto AF niż Advate jednakże częstość występowania inhibitora nie różniła się statystycznie istotnie w obu grupach. Również ryzyko występowania inhibitora o wysokim mianie (≥ 5 BU) nie różniło się statystycznie istotnie w obu grupach. Na tej podstawie można uznać, że w grupie chorych stosujących ReFacto AF obecność inhibitora stwierdzono wcześniej jednak częstość jego występowania nie różniła się w stosunku do chorych stosujących Advate. W związku z tym, że ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, a cykl w modelu obejmuje 1 rok uznano, że częstość występowania inhibitora ma większe znaczenie od ryzyka w przypadku analizy ekonomicznej (...). Założono zatem, że wystąpienie inhibitora jest zdarzeniem nieróżniącym ramiona w obu porównaniach uwzględnionych w analizie.*

Komentarz analityka Agencji:

W analizie bezpieczeństwa odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko występowania inhibitora FVIII podczas stosowania ReFacto AF, w porównaniu do Advate (HR=1,95; 95% CI: 1,08; 3,52). Szczegółowe wyniki i komentarz zawarto w rozdz. 4.3 niniejszej AWA.

- W analizie nie uwzględniono również kosztów czynników krzepnięcia stosowanych przy konieczności założenia centralnego dostępu dożylnego (dawkowanie czynników krzepnięcia przy zabiegach określono dokładnie w projekcie Programu lekowego). Konieczność założenia dostępu nie występuje bowiem w przypadku wszystkich chorych. Jest to indywidualne i uzależnione od możliwości dostępu do żył u danego chorego. Dodatkowo koszty czynników krzepnięcia związanych z założeniem takiego portu są zbliżone w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora.
- Wyznaczenie zużycia czynników krzepnięcia VIII wymagało przyjęcia wartości przeciętnej masy ciała dla całego horyzontu czasowego. W tym celu posłużono się danymi z publikacji Łoś-Rycharska 2006, Odgen 2004. W przypadku masy ciała dziecka do 1 roku życia, uwzględniono średnią wartość masy ciała chłopców w pierwszych 4 kwartałach życia na podstawie publikacji Łoś-Rycharska 2006 (chłopcy karmieni naturalnie). Następnie masę ciała chłopców do 18 roku życia określono na podstawie publikacji Odgen 2004, co związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Komentarz analityka Agencji:

Masa ciała chłopców do 18 roku życia określona na podstawie publikacji Odgen 2004, dotyczącej populacji amerykańskiej i dzieci zdrowych, jest w opinii analityków Agencji podejściem konserwatywnym (określono wyższą, niż w rzeczywistości, masę ciała, co zmniejsza prawdopodobieństwo niedoszacowania przeciętnej zapotrzebowania na czynniki krzepnięcia).

- W analizie koszt diagnostyki i monitorowania chorych stosujących profilaktykę wyceniono w oparciu o średnią wycenę punktową ryczałtu rocznego na podstawie wyceny: Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii o wartości 60 punktów oraz Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Regionalne centra leczenia hemofilii o wartości 100 punktów (uwzględniono średnią wycenę punktową). W przypadku chorych leczonych poza Programem lekowym uwzględniono wyłącznie koszty wizyt specjalistycznych raz do roku.

Komentarz analityka Agencji:

Uwzględniona w analizie średnia wycena punktowa diagnostyki i monitorowania opiera się na danych pochodzących z zarządzenia Prezesa NFZ 14/2017/DGL. Aktualne zarządzenie Prezesa NFZ 98/2017/DGL wprowadza wyższe wyceny wymienionych w AW świadczeń, jednak różnica ta nie wpływa istotnie na uzyskane w AE wyniki (szczegóły omówiono przy ocenie BIA).

Dodatkowe ograniczenia AE w opinii analityków Agencji:

- Program lekowy zakłada, że w przypadku leczenia moroktokogiem alfa przy ocenie aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego. Jak wskazuje ekspert powołany przez MZ w celu zaopiniowania zapisów PL – ██████████, ośrodki leczenia hemofilii nie są przystosowane do wykonywania tego typu diagnostyki. Wobec tego pomimo, że jego koszt zawiera się w ryczałcie za diagnostykę, realna możliwość wykonania świadczenia może być utrudniona. Różnica dotycząca sposobu oceny aktywności czynnika krzepnięcia nie została uwzględniona w analizie wnioskodawcy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, a także testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Jako dodatkowy element walidacji modelu można uznać przeprowadzoną w AE analizę wrażliwości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania moroktokogu alfa we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych odnoszących się do omawianego wskazania.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował właściwych informacji, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

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

Analiza wnioskodawcy dotyczyła oceny opłacalności stosowania BDDrFVIII w przypadku refundacji we wskazaniach:

- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych do ukończenia 26 r.ż. chorych na hemofilię A w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki krzepnięcia osoczopochodne lub czynniki rekombinowane I generacji,
- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych do ukończenia 26 r.ż. chorych na hemofilię A w profilaktyce pierwotnej, u chorych nieleczonej wcześniej czynnikiem osoczopochodnym lub czynnikiem rekombinowanym I generacji;
- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych do ukończenia 26 r.ż. chorych na hemofilię A w profilaktyce wtórnej.

W analizie przeprowadzono dwa porównania: BDDrFVIII vs pdFVIII oraz BDDrFVIII vs rFVIII dotyczące stosowania BDDrFVIII u dzieci i u dorosłych do ukończenia 26 r.ż. Omawiane czynniki krzepnięcia stosowane są w ramach profilaktyki pierwotnej lub profilaktyki wtórnej.

Do wniosku załączono uzgodniony projekt programu lekowego, zgodnie z którym wśród pacjentów stosujących wnioskowaną technologię znajdują się pacjenci do 18 r.ż., uprzednio nieleczeni, stosujący czynnik krzepnięcia w ramach profilaktyki pierwotnej. Pacjenci powyżej 18 r.ż. leczeni są w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018, natomiast przedmiotem oceny Agencji jest wnioskowany program lekowy.

W kontekście powyższych rozważań, w niniejszej ocenie AE skupiono się na przedstawionej przez wnioskodawcę analizie minimalizacji kosztów, w ramach której przeprowadzono porównanie ReFacto z innymi czynnikiem rekombinowanym (oktokog alfa i turoktokog alfa) w populacji pacjentów w wieku do 18 r.ż. Wykorzystana technika analityczna została uznana przez analityków za właściwą, przy założeniu jednakowej skuteczności porównywanych interwencji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (CMA) stosowanie ReFacto AF w miejsce innych czynników rekombinowanych (oktokog alfa i turoktokog alfa) jest droższe i tak samo skuteczne. Oszacowany koszt inkrementalny wyniósł [REDAKTOWANE] bez uwzględnienia RSS oraz [REDAKTOWANE] z uwzględnieniem RSS. Ponieważ nie przedstawiono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, spełnione są okoliczności, o których mowa w m.in. 13 ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów terapii wnioskowanej i opcjonalnej równa jest zero (od 216,05 zł do 1 728,40 zł – wartości niższe niż ceny wnioskowane).

Do głównych ograniczeń analizy należy zaliczyć niezgodność założeń modelu z proponowaną we wnioskowanym programie lekowym populacją docelową, a co za tym idzie również wybranych komparatorów. Z zapisów programu lekowego wynika, że osoczopochodne czynniki krzepnięcia VIII nie są stosowane w populacji docelowej. W związku z tym w niniejszej AWA wzięto pod uwagę jedynie porównanie z rekombinowanymi czynnikiem krzepnięcia VIII (oktokog alfa i turoktokog alfa) oraz oszacowania dla grupy pacjentów do 18 r.ż. Ponadto wątpliwości analityków wzbudza fakt nieuwzględnienia w analizie trudności związanych z oceną aktywności czynnika krzepnięcia z użyciem substratu chromogennego (nieprzystosowanie większości ośrodków leczenia hemofilii do wykonywania takiego badania), na co, oprócz zapisu w PL, wskazuje ekspert kliniczny.

Analizując uzyskane w analizie CMA wyniki należy mieć na uwadze, że wnioskowana technologia jest droższa niż wybrane komparatory, jednocześnie nie ma dowodów na wyższą skuteczność w odniesieniu do innych rekombinowanych czynników krzepnięcia. Wobec ograniczonych wyników uzyskanych w AKL, wnioskowanie z przedłożonej AE jest utrudnione.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W związku z brakiem lub znikomymi kosztami różniącymi ponoszonymi przez pacjentów przyjęto, że wyniki analizy z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) są tożsame.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Pierwotna wersja programu lekowego złożonego przez wnioskodawcę wraz z wnioskiem refundacyjnym zakładała stosowanie moroktokogu alfa w profilaktyce pierwotnej i wtórnej w populacji chorych na hemofilię typu A w wieku 0-26 lat, jednak ostatecznie uzgodniony projekt programu lekowego przewiduje stosowanie moroktokogu alfa jedynie w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień w populacji nowozdiagnozowanych chorych na ciężką hemofilię typu A w wieku 0-18 lat, uprzednio nieleczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w wariancie uwzględniającym RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji moroktokogu alfa w ramach zaproponowanego programu lekowego, w związku z czym lek nie będzie stosowany.

Scenariusz nowy zakłada objęcie refundacją leku ReFacto AF w ramach zaproponowanego programu lekowego w ramach profilaktyki pierwotnej u pacjentów w wieku 0-18 lat wcześniej nieleczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność następujących parametrów:

- wariant A: wielkość dawki
- wariant B: koszt rekombinowanych czynników krzepnięcia
- wariant C: przeciętny koszt monitorowania w programie lekowym
- wariant D: częstość dawkowania
- wariant E: korekta dawki

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowania liczebności populacji oparto na danych pochodzących z AWA Nuwiq (Nr: AOTMiT-OT-4351-26/2015) oraz prezentacji konferencyjnej *Łętowska 2016*. Przy ich wykorzystaniu wykonano regresję trendu na kolejne lata: w wariacie prawdopodobnym – potęgowej, w wariacie minimalnym – logarymicznego, w wariacie maksymalnym – liniowego. Liczba pacjentów, stosujących moroktokog w kolejnych latach została obliczona przy założeniu stopniowego przejmowania rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia przez ReFacto AF. Źródłem danych była publikacja *Collins 2014*, opisująca rynek rFVIII w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2013.

Masa ciała pacjentów

Średnią masę ciała pacjentów oszacowano na podstawie dwóch odnalezionych publikacji. W publikacji *Łoś-Rycharska 2006* szacowano średnią masę ciała niemowląt, którą w analizie przyjęto dla dzieci w wieku do ukończenia 1 r.ż.. Natomiast średnia masa ciała pacjentów między 1 a 18 r.ż. została wyznaczona na podstawie publikacji *Ogden 2004*, opisującej średnią masę ciała populacji amerykańskiej na przestrzeni lat (wartości przyjęte w analizie – AWB wnioskodawcy, tab. 22, str. 46).

Zużycie czynników krzepnięcia

Wielkość średniej dawki oraz liczbę dawek oszacowano w oparciu o Program lekowy, zgodnie z którym czynniki krzepnięcia VIII w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień są podawane w dawce 25-40 j.m./kg m.c. 1-3 razy w tygodniu dzieciom do 2 r.ż. i 2-3 razy w tygodniu dzieciom od 2 r.ż. (z zastrzeżeniem, że dzieciom dotychczas przyjmującym lek 2 razy w tygodniu nie zwiększa się dawki jeśli do tej pory leczenie przynosiło dobry efekt). Zgodnie z powyższym w analizie przyjęto przeciętną dawkę 32,5 j.m./kg m.c. podawaną 2 razy w tygodniu dzieciom do ukończenia 2 r.ż. i 2,5 raza w tygodniu dzieciom w wieku od 2 lat.

Koszty

W AWB uwzględniono koszty czynników krzepnięcia VIII, w tym produktu leczniczego ReFacto AF oraz koszty diagnostyki i monitorowania.

Koszt wnioskowanego leku

W poniższej tabeli przedstawiono koszty wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 33. Koszt leku ReFacto AF

Opakowanie [j.m.]	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	WLF [zł]	Maksymalna CH [zł]	Koszt 1 j.m. (bez RSS) [zł]*	Koszt 1 j.m. (z RSS) [zł]**
250							
500							
1000							
2000							

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; WLF – wysokość limitu finansowania; RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)

* obliczony w oparciu o WLF

**

Koszty pozostałych czynników krzepnięcia VIII

Koszty rekombinowanych czynników krzepnięcia określono w oparciu o: wyniki postępowań o udzielenie zamówienia publicznego przeprowadzonych w trybie przetargów, dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 roku.

Tabela 34. Koszty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII w przeliczeniu na 1 j.m. (na podstawie tab. 10 AWB wnioskodawcy)

Substancja czynna	Cena przetargowa	Wartość refundacji*	Obwieszczenie MZ**
Oktokog alfa	0,98	1,7486	2,7783
Turoktokog alfa	1,48		
Efmoroktokog alfa	2,4586		

* za okres styczeń 2016 – luty 2017

** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 roku

Przyjęto, że koszt komparatora będzie równy najniższej cenie zaoferowanej w postępowaniu o udzielenie zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie przetargu na dostawę koncentratu czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto wartość 0,98 zł. W analizie wrażliwości wykorzystano koszty 1 j.m. obliczone w oparciu o dane NFZ oraz Obwieszczenie MZ.

W oparciu o powyższe dane przyjęto, że koszt przeciętnej dawki (32,5 j.m./kg m.c.) moroktokogu alfa wynosi [redacted] zł (bez RSS) i [redacted] zł (z RSS), natomiast koszt przeciętnej dawki komparatora wynosi 31,8500 zł.

Komentarz Agencji

W związku z mechanizmem zakupu koncentratów czynników krzepnięcia VIII w Polsce, oszacowania dotyczące ceny komparatora obarczone są dużą niepewnością. Wartość przyjęta w modelu przez wnioskodawcę (0,98 zł za 1 j.m.) pochodzi z przetargu prowadzonego w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” (numer referencyjny: ZPP-58/17). W tym programie finansowane mogą być również leki nie objęte refundacją, w związku z czym wydaje się, że konkurencja w przetargach będzie wyższa, aniżeli w przetargach na dostawę czynników krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego, gdzie jednym z kryteriów przystąpienia do przetargu jest posiadanie pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dlatego też zdaniem analityków Agencji cena komparatora, przyjęta przez wnioskodawcę może być niższa niż w rzeczywistości, co odpowiada podejściu konserwatywnemu.

Koszty diagnostyki i monitorowania

Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 14/2017/DGL przyjęto, że koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia rozliczane są w ramach ryczału. W analizie wykorzystano średnią wartość rocznego kosztu diagnostyki.

Tabela 35. Koszt diagnostyki i monitorowania

Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punktowa	Wartość punktu [zł]	Całkowity koszt [zł]	Średni roczny koszt [zł]
5.08.08.0000021	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii	60	52	3 120	4 160
5.08.08.0000022	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Regionalne centra leczenia hemofilii	100	52	5 200	

Komentarz Agencji:

Zarządzenie Prezesa NFZ, które posłużyło do oszacowania kosztu diagnostyki i monitorowania zostało znowelizowane Zarządzeniem nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). W znowelizowanym zarządzeniu dokonano wyższej wyceny procedur niż w zarządzeniu wykorzystanym w analizie wnioskodawcy. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 36. Koszt diagnostyki i monitorowania na podstawie aktualnego Zarządzenia Prezesa NFZ

Kod produktu	Nazwa produktu	Ryczałt roczny [zł]	Średni roczny koszt [zł]
5.08.08.0000021	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii	3 244,80	4 326,4
5.08.08.0000022	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Regionalne centra leczenia hemofilii	5 408,00	

Wprowadzenie do modelu powyższych danych nie zmienia wnioskowania.

Wnioskodawca nie uwzględnił również kosztu badania oceny aktywności czynnika krzepnięcia VIII z zastosowaniem metody z użyciem substratu chromogennego, które zgodnie z zapisami programu lekowego ma być wykonywane u pacjentów leczonych moroktokogiem alfa argumentując, że jego koszt zawiera się w ryczałcie za diagnostykę. Dodatkowo problemem może być nieprzystosowanie ośrodków leczenia hemofilii do wykonywania badania z użyciem substratu chromogennego, na co uwagę wskazuje pani [redacted], do której z prośbą o wniesienie uwag do zapisów programu lekowego zwróciło się Ministerstwo Zdrowia. W swej opinii wskazuje także, że właściwe monitorowanie pacjentów po wprowadzeniu moroktokogu alfa do programu lekowego byłoby niemożliwe, w związku z tym, że dla większości ośrodków leczenia hemofilii powyższa metoda jest niedostępna.

Udziały w rynku

W analizie założono stopniowe przejmowanie rynku przez moroktokog alfa. W celu oszacowania wielkości sprzedaży wykorzystano publikację *Collins 2014*, opisującą rynek rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2013. Do 2008 roku na rynku funkcjonowały 2 leki: Advate i Kogenate, po objęciu refundacją ReFacto AF przejął sporą część rynku od leku Advate. W analizie wnioskodawcy zdecydowano się (na podstawie publikacji *Collins 2014*) obliczyć wzajemną relację między tymi dwoma preparatami, z pominięciem Kogenate, który nie jest w Polsce stosowany.

Tabela 37. Przejęcie rynku przez ReFacto AF

Rok refundacji	Udział w rynku na koniec roku	Udział w rynku w ciągu roku (przeciętnie)
I	33,7%	16,9%
II	74,5%	54,1%
III	80,8%	77,7%

Na koniec zakładanego horyzontu czasowego przyjęto, że moroktokog alfa będzie miał 80,8% udziałów w rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (min; max)

Populacja	Liczebność populacji (min; max)		
	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	94 (78; 102)	103 (82; 114)	112 (85; 125)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	16 (13; 18)	56 (45; 63)	88 (66; 99)

W wariacie analizie bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego ReFacto AF (moroktokog alfa) w ramach nowego PL, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,6 mln zł, 6,2 mln zł i 10,2 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariacie analizie z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego ReFacto AF (moroktokog alfa) w ramach nowego PL, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. ██████████, ██████████ w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

We wszystkich wariantach AWB wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu ReFacto AF. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (w mln zł) – wariant prawdopodobny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	█	█	█	█	█	█
Koszty pozostałe*	████	████	████	████	████	████
Koszty sumaryczne	████	████	████	████	████	████
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	████	████	████	████	████	████
Koszty pozostałe	████	████	████	████	████	████

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	1,63	6,16	10,22	■	■	■

* Koszty pozostałe obejmują koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty pozostałych czynników krzepnięcia

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	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	Cena komparatora przyjęta w modelu przez wnioskodawcę (0,98 zł za 1 j.m.) pochodzi z przetargu prowadzonego w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Szkazy Krwotoczne na lata 2012-2018”. W tym programie finansowane mogą być również leki nie objęte refundacją, w związku z czym wydaje się, że konkurencja w przetargach będzie wyższa, aniżeli w przetargach na dostawę czynników krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego, gdzie jednym z kryteriów przystąpienia do przetargu jest posiadanie pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dlatego też zdaniem analityków Agencji cena komparatora, przyjęta przez wnioskodawcę może być niższa niż w rzeczywistości, co odpowiada podejściu konserwatywnemu.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące stopniowego przejmowania rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII zostały oparte na publikacji <i>Collins 2014</i> , analizującej rynek leków w Wielkiej Brytanii. Biorąc pod uwagę polskie przepisy regulujące zakup czynników krzepnięcia (centralne przetargi) w opinii analityków Agencji przyjęte przez wnioskodawcę założenie nie zostało dobrze uzasadnione, gdyż w przypadku wygrania przetargu lek przejmuje cały rynek. Obecnie ogłoszony przetarg (w dn. 24.10.2017) zakłada, że zamówienie będzie obowiązywać do końca 2019 roku. Zatem w przypadku wygranej dany produkt leczniczy będzie miał w tym okresie wyłączność rynkową. Zastrzeżenia analityków Agencji potwierdzone są aktualną strukturą rynku, gdzie produkt NovoEight ma obecnie 100% udziału w rynku – jest jedynym rFVIII refundowanym przez NFZ w 2017 roku. Przetargi są realizowane centralnie na podst. Zarządzenia NFZ nr 42/2017/DGL. W specyfikacji do przetargu z 24.10.2017 napisano, że wygrany produkt będzie pokrywał 100% miesięcznego zapotrzebowania w okresie marzec 2018-grudzień 2019.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskodawca założył, że III roku refundacji (największy udział w rynku) będzie dostarczać ok. 1500 opakowań każdej z prezentacji leku miesięcznie, czyli ok. 18 000 opakowań rocznie. Zgodnie z komunikatami DGL NFZ w 2016 zrefundowano prawie 900 opakowań 1000 j.m., ponad 9500 opakowań 500 j.m. oraz ponad 3800 opakowań 250 j.m., zatem obliczenia wnioskodawcy wydają się być zawyżone, co można uznać za podejście konserwatywne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria m.in. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizę przeprowadzono w 3 wariantach: minimalnym, prawdopodobnym oraz maksymalnym. W wariantcie prawdopodobnym dodatkowo testowano zmienność poszczególnych parametrów modelu – łącznie 14 scenariuszy.

„?” 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

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (poniższe cytaty pochodzą z AWB wnioskodawcy, rodz. 7, s. 88-89):

1. *Prognozując liczbę chorych w populacji docelowej w wieku 0-25 lat w okresie od 2010 do 2014 można zaobserwować, że liczba chorych z roku na rok malała. Wniosek ten stoi w sprzeczności z danymi IhiT (patrz rozdział 2.5.1), według których w okresie 2011-2013 ogólna liczba chorych na hemofilię ogółem wzrosła. Prawdopodobnym wyjaśnieniem tej rozbieżności, może być spadek liczby urodzeń chłopców w latach 2010-2014, przy jednoczesnym zachowaniu niskiej umieralności w populacji chorych na hemofilię A, w efekcie czego liczba najmłodszych chorych się zmniejszyła pomimo, wzrostu liczebności populacji ogółem (oraz jej postarzenia). W związku z powyższym w wariantcie minimalnym analizy przyjęto, że spadek liczby urodzeń będzie się utrzymywał, a ewolucję populacji w czasie będzie opisywał trend logarytmiczny. W wariantcie maksymalnym przyjęto, że nastąpi wzrost populacji docelowej w tempie ok. 23,5 chorych rocznie (zgodnie z tempem wzrostu wynikającym z danych IhiT). W wariantcie prawdopodobnym uwzględniono natomiast średnią arytmetyczną z prognoz wykonanych w wariantach minimalnym i maksymalnym. Jest to jedno z ograniczeń analizy.*
2. *Dodatkowo prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie publikacji Collins 2014 w oparciu o przewidywany sposób postrzegania marki dla preparatu ReFacto AF. Oszacowanie przyjmuje, że rozpowszechnienie ReFacto AF będzie przebiegało analogicznie jak w wymienionej publikacji. Stanowi to ograniczenie, gdyż w publikacji Collins 2014 przejęcie udziałów w rynku dla kolejnych lat wyznaczone jest w oparciu o system zdrowia w Wielkiej Brytanii, który różni się od systemu zdrowia panującego w Polsce. Nie odnaleziono jednak innych bardziej wiarygodnych danych.*

Komentarz Agencji:

W opinii analityków Agencji, biorąc pod uwagę polskie przepisy regulujące zakup czynników krzepnięcia VIII, bardziej zasadnym byłoby założenie o całkowitym przejęciu rynku czynników krzepnięcia VIII co najmniej drugiej generacji. Ze względu na organizowanie przetargów centralnych na ich dostawy wybrany produkt leczniczy może tylko wygrać lub przegrać przetarg – nie ma możliwości, by rynek był przejmowany stopniowo w zakładanym horyzoncie czasowym. W związku z powyższym bliższe rzeczywistości wydają się być wyniki zaprezentowane w analizie wrażliwości (rozdział 6.3.2 niniejszej AWA).

3. *Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto z modelu ekonomicznego, w związku z czym podlegają one ograniczeniom opisanym w Analizie ekonomicznej. Najważniejsze ograniczenia zostały wymienione poniżej:*

- a) Wyznaczenie zużycia czynników krzepnięcia VIII wymagało przyjęcia wartości przeciętnej masy ciała dla całego horyzontu czasowego u chorych w zależności od ich wieku. W tym celu posłużono się danymi z publikacji Łoś-Rycharska 2006 oraz Odgen 2004.

Komentarz Agencji:

Analitycy Agencji zidentyfikowali publikację *Kułaga 2010*, opisującą wyniki polskiego badania OLAF, której celem było opracowanie siatek centylowych dzieci w wieku 7-18 lat. Masa ciała dzieci z publikacji *Ogden 2004*, odnoszącej się do populacji amerykańskiej, była wyższa niż z publikacji *Kułaga 2010* (obie publikacje dotyczą populacji generalnej). Można zatem uznać, że wnioskodawca przyjął konserwatywne założenia.

- b) W analizie nie uwzględniono również kosztów związanych z założeniem centralnego dostępu dożylnego. Konieczność założenia dostępu nie występuje bowiem w przypadku wszystkich chorych. Jest to indywidualne i uzależnione od możliwości dostępu do żył u danego chorego. Dodatkowo koszty założenia takiego portu są zbliżone w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy przedstawiono również w wariantach minimalnym i maksymalnym, uwzględniających minimalną i maksymalną liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (liczebność populacji: rozdz. 6.2. niniejszej AWA). Wyniki analizy w dodatkowych wariantach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości AWB – koszty inkrementalne w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym (w mln zł)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy						
Koszty sumaryczne	1,63	6,16	10,22			
Wariant minimalny						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	1,29	4,52	7,00			
Wariant maksymalny						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	1,83	7,04	11,88			

W ramach analizy wrażliwości testowano także wartości skrajne dla następujących parametrów: dawkowanie; przejęcie rynku; koszt komparatora; przeciętny koszt monitorowania w programie lekowym; liczba dawek tygodniowo; korekta dawki. Wartości parametrów uwzględnionych w AW zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości

Sc.	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
1	Dawkowanie (j.m./kg m.c.)	32,5	25,0
2			40,0
3	Przejęcie rynku przez ReFacto AF (od rFVIII)	Przeciętny udział w rynku w ciągu roku rok I: 16,9% rok II: 54,1% rok III: 77,7%	0
4			1
5	Koszt komparatora (zł/j.m)	0,98	1,75

Sc.	Parametr		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
6				2,78
7	Przeciętny koszt monitorowania w programie lekowym (zł)		4 160	3 120
8				5 200
9	Liczba dawek tygodniowo	< 2 r.ż.	2	1
10				3
11		> 2 r.ż.	2,5	2
12				3
13	Korekta dawki w programie lekowym		0,17	0

W poniższej tabeli przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika, w przypadku zmian poszczególnych parametrów z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości (w mln zł) – wariant prawdopodobny

Sc.	Całkowite wydatki inkrementalne					
	Rok I		Rok II		Rok III	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
AP		1,63		6,16		10,22
1		1,26		4,74		7,86
2		2,01		7,58		12,58
3		0,00		0,00		0,00
4		9,67		11,38		13,16
5		0,93		3,53		5,85
6		0,00		0,00		0,00
7		1,63		6,16		10,22
8		1,63		6,16		10,22
9		1,46		5,62		9,43
10		1,80		6,71		11,01
11		1,37		5,15		8,49
12		1,89		7,18		11,95
13		1,97		7,42		12,31
14		1,63		6,16		10,22

AP – analiza podstawowa

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego ma założenie o przejęciu przez ReFacto AF całego rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (scenariusz 4) – w tym scenariuszu wzrastają one o prawie 500% w I. roku, o ponad 80% w II. roku i o prawie 30% w III. roku (w wariacie z/bez RSS). Natomiast największy wpływ na spadek wydatków inkrementalnych ma przyjęcie wyższych cen dla komparatora – przy cenie 2,78 zł wydatki inkrementalne spadają o ok. 300% we wszystkich latach analizy (wariant z RSS), a przy cenie 1,75 zł o ok. 130% w wariacie z RSS i ok. 43% w wariacie bez RSS we wszystkich latach analizy.

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

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku ReFacto AF dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. 1,6 mln zł, 6,2 mln zł i 10,2 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego w wariancie bez RSS oraz o ok. [redacted], [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS. W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki ma przyjęcie scenariusza, w którym założono przejście przez ReFacto AF całego rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (scenariusz 4) – w tym scenariuszu wzrastają one o prawie 500% w I. roku, o ponad 80% w II. roku i o prawie 30% w III. roku (w wariancie z/bez RSS).

W opinii analityków Agencji przyjęte przez wnioskodawcę założenie dotyczące stopniowego przejmowania rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII nie zostało dobrze uzasadnione. Oparto je na publikacji *Collins 2014*, analizującej rynek leków w Wielkiej Brytanii. Biorąc jednak pod uwagę polskie przepisy regulujące zakup czynników krzepnięcia (w drodze centralnych przetargów), w przypadku wygrania przetargu lek przejmuje cały rynek – obecnie ogłoszony przetarg (w dn. 24.10.2017) zakłada, że zamówienie będzie obowiązywać do końca 2019 roku. Zatem w przypadku wygranej dany produkt leczniczy będzie miał w tym okresie wyłączność rynkową – zgodnie ze specyfikacją istotnych warunków zamówienia od 1 marca 2018 roku wykonawca będzie pokrywał 100% miesięcznego zapotrzebowania. W związku z powyższym bardziej prawdopodobny wydaje się scenariusz przedstawiony przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości, zakładający 100% udziały w rynku produktu leczniczego ReFacto AF.

Wnioskodawca założył, że III roku refundacji (największy udział w rynku) będzie dostarczać ok. 1500 opakowań każdej z prezentacji leku miesięcznie, czyli ok. 18 000 opakowań rocznie, przy czym zgodnie z wnioskami refundacyjnymi wnioskodawca deklaruje roczne dostawy w wysokości 11,5 tys. opakowań w I roku i 37,6 tys. opakowań w II roku (łącznie wszystkich prezentacji leku). Zgodnie z komunikatami DGL NFZ w 2016 r. zrefundowano prawie 900 opakowań 1000 j.m., ponad 9500 opakowań 500 j.m. oraz ponad 3800 opakowań 250 j.m., zatem obliczenia wnioskodawcy są zawyżone, co można uznać za podejście konserwatywne.

Należy zwrócić uwagę, że przyjęta w modelu cena komparatora (0,98 zł za 1 j.m.) pochodzi z przetargu prowadzonego w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”. W tym programie finansowane mogą być również leki nie objęte refundacją, w związku z czym wydaje się, że konkurencja w dotyczących go przetargach będzie wyższa, aniżeli w przetargach na dostawy czynników krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego, gdzie jednym z kryteriów przystąpienia do przetargu jest posiadanie pozytywnej decyzji refundacyjnej. Na podstawie komunikatów DGL oszacowano, że średnia cena 1 j.m. czynnika krzepnięcia VIII refundowanego w ramach programu lekowego w okresie styczeń 2016 – lipiec 2017 wyniosła 1,67 zł, natomiast w 2017 roku – 1,48 zł. Dlatego też zdaniem analityków Agencji cena komparatora przyjęta przez wnioskodawcę może być niższa niż rzeczywista cena komparatora refundowanego w ramach programu lekowego, co odpowiada podejściu konserwatywnemu.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem moroktokogu alfa w ramach programu lekowego stanowić będzie obniżenie urzędowej ceny zbytu każdego leku finansowanego w ramach programu lekowego lub stosowanego w chemioterapii o 0,5% przy wydawaniu kolejnej decyzji administracyjnej o objęciu leku refundacją.

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (3 lata). Poniżej zamieszczono sumaryczny wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

Tabela 44. Oszczędności związane z obniżeniem urzędowej ceny zbytu o 0,5%

Rodzaj oszczędności	Wielkość oszczędności [mln zł]
Oszczędności w ramach programów lekowych	103,9
Oszczędności w ramach chemioterapii	21,0
Suma	125,0

W wyniku obniżenia urzędowych cen zbytu leków stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, oszacowano łączne oszczędności dla NFZ w wysokości: 42,8 mln zł, w analizowanych horyzoncie czasowym.

Tabela 45. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej (mln zł)

Kategoria	Bez RSS	Z RSS
Razem wyniki inkrementalne BIA (wariant maksymalny)	20,75	
Oszczędności związane z obniżeniem urzędowej ceny zbytu	-124,97	-124,97
Razem	-104,22	

Jak wynika z przeprowadzonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu ReFacto AF mogą zostać pokryte w całości z ww. oszczędności. Oszacowany wynik inkrementalny to [] przy zastosowaniu RSS, w całym analizowanym okresie.

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku ReFacto AF finansowanego w ramach programu lekowego, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. Wnioskodawca wskazuje, że „obniżka urzędowej ceny zbytu może się odbyć w dowolny sposób, między innymi: drogą negocjacji cenowych, zamieszczenia odpowiednich zapisów w Ustawie o refundacji, wydaniu odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia”, powołując się dodatkowo na treść m.in. 13 ust. 2 ustawy refundacyjnej, który umożliwia obniżenie urzędowej ceny zbytu w przypadku zaistnienia określonych okoliczności. Zdaniem wnioskodawcy nowelizacja ustawy refundacyjnej, umożliwiająca obniżenie urzędowej ceny zbytu o 0,5% dla wszystkich produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii jest prawdopodobna.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 46. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>Schemat dawkowania leków w programie</p> <p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) chorzy powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2- 3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy chorych dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem:(...)</p>	<p>Profilaktyka</p> <p>W długotrwałym zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z ciężką hemofilią A, zwykle podaje się 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała, w odstępach od 2 do 3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u młodszych pacjentów, konieczne może być zastosowanie krótszych odstępów między podawaniem produktu lub większych dawek.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>W przypadku leczenia młodszych dzieci (w wieku poniżej 6 lat) produktem ReFacto AF, należy rozważyć możliwość podania większej dawki niż stosowana u dorosłych i starszych dzieci. Podczas badania klinicznego produktu ReFacto u dzieci w wieku poniżej 6 lat przeprowadzono analizę farmakokinetyki, której wyniki wykazały, że okres półtrwania i odzysk był mniejszy od obserwowanego u starszych dzieci i dorosłych (patrz punkt 5.2). Podczas badań klinicznych w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku poniżej 6 lat stosowano średnio dawkę 50 j.m./kg mc. ReFacto i zaobserwowano średnio 6,1 epizodów krwawienia w ciągu roku. U starszych dzieci i dorosłych w zapobieganiu krwawieniom stosowano średnio dawkę 27 j.m./kg mc. i zaobserwowano średnio 10 epizodów krwawienia w ciągu roku. W badaniu klinicznym zastosowana średnia dawka produktu ReFacto w infuzji w leczeniu krwawień u dzieci w wieku poniżej 6 lat była większa niż średnia dawka stosowana u starszych dzieci i dorosłych (odpowiednio 51,3 j.m./kg mc. i 29,3 j.m./kg mc.).</p>	<p>Zgodnie z ChPL ReFacto AF u najmłodszych dzieci (<6 lat), stanowiących populację docelową, zaleca się rozważenie podania wyższej dawki niż przyjęta w ocenianym programie lekowym. Zapisy projektu programu lekowego w porównaniu do ChPL dość restrykcyjnie określają schemat dawkowania, co może uniemożliwić dostosowanie dawek do potrzeb pacjentów.</p>
<p>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</p> <p>2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań: (...)</p> <p>2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX);</p> <p>- w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (m.in. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</p> <p>- w przypadku leczenia moroktokogiem alfa ocena aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego (...)</p>	<p>Monitorowanie leczenia</p> <p>Do kontrolowania aktywności czynnika VIII u pacjentów podczas leczenia produktem ReFacto AF zaleca się stosowanie metody z użyciem substratu chromogennego. W przypadku stosowania jednoetapowego testu krzepnięcia in vitro na bazie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) do określania aktywności czynnika VIII w próbkach krwi od pacjentów, wyniki aktywności czynnika VIII w osoczu mogą być znacząco zmienione poprzez zarówno typ odczynnika aPTT, jak i standard odniesienia zastosowany w oznaczeniu. Mogą też wystąpić znaczące rozbieżności między wynikiem jednoetapowego testu krzepnięcia na bazie aPTT, a wynikiem testu z zastosowaniem metody substratu chromogennego. W przypadku jednoetapowego testu krzepnięcia typowe jest uzyskiwanie wartości 20-50% niższych, niż w przypadku metody z użyciem substratu chromogennego. Standard laboratoryjny ReFacto AF może być zastosowany w celu korekty tych rozbieżności (patrz punkt 5.2). Jest to istotne zwłaszcza przy zmianie laboratorium lub stosowanego odczynnika.</p>	<p>Na etapie uzgadniania zapisów programu lekowego, jeden z ekspertów poproszonych przez Ministerstwo Zdrowia o opinię [REDAKTOWANE], wskazał że właściwe monitorowanie pacjentów po wprowadzeniu moroktokogu alfa do programu lekowego nie będzie możliwe, w związku z tym, że dla większości ośrodków leczenia hemofilii metoda z użyciem substratu chromogennego jest niedostępna.</p>

Tabela 47. Uwagi ekspertów do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny	Uwagi
<p>Bogdan Gajewski, Prezes Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię</p>	<p>„W związku z krótkim okresem półtrwania czynnika krzepnięcia w organizmach niektórych dzieci należy umożliwić wstrzykiwanie dawki czynnika VIII do 50 j.m. na kilogram masy ciała i możliwość jego wstrzykiwania co drugi dzień.</p>

Źródło: ChPL ReFacto AF, dokumentacja dotycząca wniosku refundacyjnego

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ReFacto AF (moroktokog alfa) we wskazaniu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.11.2017 przy zastosowaniu słowa kluczowego „ReFacto” oraz „morococog”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną. Należy przy tym wskazać, że jedyna odnaleziona rekomendacja dotyczy produktu leczniczego ReFacto, a nie ReFacto AF.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla ReFacto (moroktokog alfa)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2003	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)	Trzy główne badania wykazały m.in. skuteczność i długotrwałe bezpieczeństwo podawania preparatu ReFacto „na żądanie” lub w ramach profilaktyki u 101 pacjentów uprzednio nieleczonych (PUP) z ciężką hemofilią. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu ReFacto są uważane za równoważne skuteczności i bezpieczeństwu innych rekombinowanych czynników VIII wprowadzonych do obrotu

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku (wszystkie prezentacje) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Leczenie hemofilii A: diagnoza i regularne kontrole w specjalistycznych ośrodkach	NIE
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria*	100%	brak	NIE
Chorwacja	100%	Leczenie pacjentów bez zakażenia wirusem HBV i HCV	NIE
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	40%	Lek może być przepisywany tylko przez lekarzy specjalistów hematologów	NIE
Dania	100%	brak	NIE
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	100%	brak	NIE
Grecja**	100%	brak	NIE
Hiszpania	100%	brak	NIE
Holandia	100%	brak	NIE
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	100%	brak	NIE
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	100%	brak	NIE
Portugalia	100%	Lek może być wydawany tylko w szpitalach	TAK
Rumunia	100%	brak	NIE
Słowacja***	100%	Lek dostępny w scentralizowanej procedurze przetargowej. Profilaktyka i leczenie epizodów krwawień związanych z niedoborem czynnika krzepnięcia VIII (wyłączając chorych z chorobą von Willebrand). Lek może być przepisywany przez lekarzy hematologów	NIE
Słowenia	100%	brak	NIE
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	brak	NIE
Węgry	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	100%	brak	NIE

Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUSTAT za 2016 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 31.10.2017). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

* w Bułgarii refundowany jest wyłącznie lek ReFacto AF w opakowaniu 500 j.m.

** w Grecji nie jest refundowany lek ReFacto AF w opakowaniu 250 j.m

*** na Słowacji scentralizowana procedura przetargowa dotyczy leku ReFacto AF w opakowaniu 250 j.m

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę ReFacto AF jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Portugalii finansowanie ReFacto AF jest ograniczone do szpitali. Na Słowacji funkcjonuje procedura podobna do polskiej – lek jest dostępny w scentralizowanej procedurze przetargowej. W większości rozpatrywanych krajów 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 08.09.2017 r., znaki pisma: PLR.4600.637.2017.11.MA, PLR.4600.638.2017.12.MA, PLR.4600.639.2017.11.MA, PLR.4600.640.2017.11.MA (data wpływu do AOTMiT 08.09.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie m.in. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 250 j.m., 1 fiol. Proszku + 1 amp.-strzyk. Rozp., kod EAN: 5909990819317
- ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 500 j.m., 1 fiol. Proszku + 1 amp.-strzyk. Rozp., kod EAN: 5909990819416
- ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 1000 j.m., 1 fiol. Proszku + 1 amp.-strzyk. Rozp., kod EAN: 5909990819515
- ReFacto AF, moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w amp.-strzyk, 2000 j.m., 1 fiol. Proszku + 1 amp.-strzyk. Rozp., kod EAN: 5909990010554

Preparat ReFacto AF miałby być dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Zapisy wersji programu lekowego uzgodnionej z MZ umożliwiają jego stosowanie, jako czynnika rekombinowanego „minimum drugiej generacji” (ReFacto AF jest czynnikiem rekombinowanym trzeciej generacji), jedynie w module pierwotnej profilaktyki krwawień: „Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.”

Problem zdrowotny

Hemofilia A (ICD-10 D66) jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu. Czynnik VIII jest glikoproteiną syntetyzowaną głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. Ciężka hemofilia ujawnia się na ogół na przełomie 1 i 2 roku życia pod postacią podskórnych i domięśniowych wylewów krwi oraz przedłużonych krwawień po skaleczeniu języka lub wargi. Ponadto u ok. 5% chorych występują krwawienia śródczaszkowe, należące do głównych przyczyn zgonu chorych na ciężką hemofilię. Inhibitor, czyli krążący antykoagulant czynnika VIII (przeciwciało przeciwko FVIII), pojawia się u części pacjentów jako poważne powikłanie leczenia standardowego umiarkowanej i ciężkiej hemofilii. Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania w Polsce wynosi 7/100 tys. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Rokowanie związane z występowaniem hemofilii A i B jest korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Obecnie średnia długość życia chorych na hemofilię zbliża się do średniej wartości dla ogólnej populacji. W większości krajów rozwiniętych dzięki powszechnemu stosowaniu profilaktyki pierwotnej w dużym stopniu udało się wyeliminować artropatię hemofilową.

Alternatywne technologie medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawca uwzględnił preparaty Advate (octocog alfa) i NovoEight (które zgodnie z danymi Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia są najczęściej zamawianymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII od początku 2016 roku. Oba są preparatami III generacji (podobnie jak ReFacto AF). W opinii analityków Agencji do analiz powinny zostać włączone doniesienia naukowe także dla innych rFVIII co najmniej drugiej generacji, które znajdują się na liście refundacyjnej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Jedynym przedstawionym przez wnioskodawcę badaniem oceniającym skuteczność moroktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych wcześniej nieleczonych jest jednoramienne badanie *Courter 2001a*. Wyniki wskazują, iż w populacji pediatrycznej średnia częstość występowania epizodów krwawień w ujęciu rocznym (ABR) podczas ekspozycji na BDDrFVIII wynosiła 4. Podczas ocenianej terapii profilaktycznej zaobserwowano średnio 5 epizodów krwawień w analizowanej grupie chorych w czasie 45 tygodni ekspozycji na BDDrFVIII. W tym samym czasie ekspozycji krwawienia raportowano u 23 pacjentów (85,2% chorych). Dodatkowo, analitycy Agencji, włączyli do analizy retrospektywne badanie *Blatny 2015*, w którym analizowano czynniki rekombinowane (w badaniu nie określono jakie dokładnie leki stosowano), gdzie średnia liczba krwawień wyniosła 5,6 rocznie w grupie chorych na ciężką hemofilię A. Z kolei w badaniu *Liesner 2017* oceniającym lek Nuwiq (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII IV generacji) średni roczny wskaźnik krwawień (ABR) wyniósł 3,94, należy mieć jednak na uwadze, że Nuwiq jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII nowszej generacji, tj. IV, niż wnioskowana technologia medyczna (ReFacto AF należy do III generacji rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII). Powyższe zestawienie wyników może mieć jedynie charakter poglądowy, nie stanowi w żaden sposób porównania, tym bardziej, że odnalezione badania różnią się metodologią.

Głównym ograniczeniem AKL jest brak badań wykazujących skuteczność wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora – innych rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII. Założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie preparatu ReFacto AF i innych rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII oparto o wyniki badania biorównoważności z preparatem Advate.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione przez wnioskodawcę wykazały, że jedyną istotną statystycznie różnicę między ReFacto AF a Advate odnotowano dla ryzyka występowania inhibitora FVIII na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej (HR=1,95; 95% CI: 1,08; 3,52). Dla pozostałych punktów końcowych, tj. ryzyka i częstości występowania wysokiego miana inhibitora FVIII (≥ 5 BU), częstości występowania niskiego miana inhibitora FVIII (< 5 BU) oraz częstości występowania inhibitora FVIII, nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie. Zwraca uwagę wynik porównania leku ReFacto z Advate, gdzie istotną statystycznie różnicę odnotowano jedynie dla częstości występowania niskiego miana inhibitora FVIII (< 5 BU), który występował rzadziej w grupie ReFacto (OR=0,26; 95% CI: 0,06; 1,14). Zgodnie z wynikami metaanalizy *Rofa 2017* częstość występowania inhibitora wśród pacjentów z hemofilią A, leczonych rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII oszacowano na 27%, przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania inhibitora wśród pacjentów stosujących poszczególne produkty lecznicze. Jedyną istotną statystycznie różnicę wykazano wśród pacjentów stosujących Advate (oktokog alfa) u których ryzyko wystąpienia inhibitora jest o 37% mniejsze (HR=0,67; 95% CI: 0,48; 0,83) niż u pacjentów stosujących Kogenate FS/Helixate FS (oktokog alfa).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii Refacto AF (moroktokog alfa) z oktokogiem alfa i turoktokogiem alfa (rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII). Przyjęcie takiej strategii analitycznej uznano za najwłaściwsze w przedmiotowym wskazaniu, przy założeniu jednakowej skuteczności porównywanych interwencji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ReFacto AF w miejsce innych czynników rekombinowanych (oktokog alfa i turoktokog alfa) jest droższe. W analizie wnioskodawcy założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa między ocenianą interwencją, a pozostałymi rekombinowanymi czynnikami VIII. Oszacowany koszt inkrementalny wyniósł [] bez uwzględnienia RSS oraz [] z uwzględnieniem RSS.

Większość ze scenariuszy analizy wrażliwości potwierdza wnioski z analizy podstawowej, wykazując, że stosowanie wnioskowanej technologii Refacto AF (moroktokog alfa) jest droższe od stosowania innych czynników rekombinowanych.

Ponieważ nie przedstawiono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, spełnione są okoliczności, o których mowa w m.in. 13 ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów terapii wnioskowanej i opcjonalnej równa jest zero (od 216,05 zł do 1 728,40 zł – wartości wyższe niż ceny wnioskowane).

Główne ograniczenia analizy dotyczą przede wszystkim niezgodności założeń modelu z proponowaną w wnioskowanym programie lekowym populacją docelową, dotyczy to również wybranych komparatorów. Z zapisów programu lekowego wynika, że osoczopochodne czynniki krzepnięcia VIII nie są stosowane w

populacji, której dotyczy uzgodniony program lekowy. W związku z tym w ocenie wzięto pod uwagę porównanie z rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII (oktokog alfa i turoktokog alfa), w tym oszacowania dla grupy pacjentów do 18 r.ż.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku ReFacto AF dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. 1,6 mln zł, 6,2 mln zł i 10,2 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego w wariancie bez RSS oraz o ok. [redacted], [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS. W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki ma przyjęcie scenariusza, w którym ReFacto AF przejmie 100% rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII – w tym scenariuszu inkrementalne wydatki płatnika publicznego wzrastają o prawie 500% w I. roku, o ponad 80% w II. roku i o prawie 30% w III. roku (w wariancie z/bez RSS).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z ChPL ReFacto AF „Do kontrolowania aktywności czynnika VIII u pacjentów podczas leczenia produktem ReFacto AF zaleca się stosowanie metody z użyciem substratu chromogennego” – na etapie uzgadniania zapisów programu lekowego, jeden z ekspertów poproszonych przez Ministerstwo Zdrowia o opinię ([redacted]), wskazał że właściwe monitorowanie pacjentów po wprowadzeniu moroktokogu alfa do programu lekowego nie będzie możliwe, w związku z tym, że dla większości ośrodków leczenia hemofilii metoda z użyciem substratu chromogennego jest niedostępna.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację finansową - pozytywną, z tym że dotyczy ona produktu leczniczego ReFacto, a nie ReFacto AF. Francuski HAS wskazuje, że skuteczność i bezpieczeństwo produktu ReFacto są uważane za równoważne skuteczności i bezpieczeństwu innych rekombinowanych czynników VIII wprowadzonych do obrotu.

Uwagi dodatkowe

Dotychczas w Agencji oceniano preparaty zawierające czynniki krzepnięcia VIII: Recombinate – oktokog alfa (AOTM-OT-4351-6/2012), NovoEight – turoktokog alfa (AOTMiT-OT-4351-16/2015), Elocta – efmoroktyokog alfa (OT.4351.39.2016) oraz Nuwiq – simoktokog alfa (AOTMiT-OT-4351-26/2015), z czego tylko analiza weryfikacyjna dotycząca leku Nuwiq odnosiła się do populacji tożsamej z populacją docelową niniejszej AWA, tj. wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych. W pozostałych raportach analizowano populację pacjentów wcześniej leczonych czynnikami osoczo pochodnymi. W celach poglądowych postanowiono przedstawić ogólne wyniki oraz wykorzystane techniki analityczne w analizie weryfikacyjnej dotyczącej leku Nuwiq (simoktokog alfa) stosowanego w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26. roku życia (ICD-10 D66)”.

Analiza kliniczna ww. AWA, podobnie jak w niniejszym raporcie, opierała się na ocenie biorównoważności leków Nuwiq (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII IV generacji) i Kogenate FS – oktokog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII II generacji). W rejestracyjnym badaniu biorównoważności GENA-01 (Nuwiq vs Kogenate FS) współczynnik średnich geometrycznych dla pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu po jednorazowej dawce wynosił 0,98 (95% CI: 0,87; 1,11), co wskazuje na biorównoważność porównywanych produktów ponieważ przedział ufności współczynnika średnich geometrycznych mieści się w zakresie 80%-125%. W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki z badania GENA-05 dla 12 pacjentów wcześniej nieleczonych FVIII, którzy rozpoczęli leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq. U jednego z nich odnotowano rozwój inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze po 5 dniach ekspozycji. Nie przedstawiano badań, w których analizowano roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR). W związku z powyższym analiza kliniczna dla leku Nuwiq wiąże się z podobnymi ograniczeniami do analizy klinicznej leku ReFacto AF pod kątem nieodnalezienia badań dotyczących skuteczności klinicznej oraz oparciu wniosków na badaniach oceniających biorównoważność.

W analizie ekonomicznej produkt leczniczy Nuwiq porównano z rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji (oktokog alfa – produkty lecznicze Advate oraz Kogenate Bayer). Wykorzystano technikę minimalizacji kosztów zakładając brak różnic pomiędzy rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum II generacji, na podstawie wyników badania biorównoważności. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną, wykazały, że stosowanie w profilaktyce pierwotnej krwawień leku Nuwiq w miejsce innych rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia wiązało się z takimi samymi kosztami (koszt inkrementalny równy 0 PLN). Analogicznie do AE, w analizie wpływu na budżet w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wykazano, iż wydatki inkrementalne, związane z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Nuwiq w ramach proponowanego programu lekowego, będą wynosić

0,00 PLN. Uwzględniona w niniejszej AWA technika minimalizacji kosztów wykazała, że produkt leczniczy RaFacto AF jest technologią droższą niż wybrany komparator (szczegóły w rozdz. 5). Z kolei w analizie wpływu na budżet w niniejszej AWA, wykazano, że refundacja produktu leczniczego ReFacto AF wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego (szczegóły w rozdz. 6).

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 50. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej:		
1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Brak uwzględnienia wyników badania NCT00950170 zakończonego w 2016 roku, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego ReFacto AF u uprzednio nieleczonych dzieci poniżej 6 r.ż., chorych na ciężką hemofilię A. Badanie wymieniono w rozdz. 7.1 Tab 47 AKL wnioskodawcy jako badanie zakończone i nieopublikowane. Sponsorem badania jest podmiot odpowiedzialny dla ocenianej interwencji, tj. firma Pfizer, stąd można wnioskować, że wyniki badania są dostępne dla wnioskodawcy, w związku z czym powinny być uwzględnione w przedłożonej analizie klinicznej.	NIE	Wnioskodawca nie udostępnił wyników badania NCT00950170, co uzasadniono objęciem danych tajemnicą do czasu publikacji. Należy jednak wskazać, że przedstawienie powyższych wyników byłoby istotne w procesie weryfikacji analiz, gdyż z opisu badania wynika, że populacja docelowa w badaniu odpowiada populacji z wniosku (jako cel badania podano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BDDrVIII (ReFacto AF) u uprzednio nieleczonych dzieci poniżej 6. r.ż. chorych na ciężką hemofilię A).
2. Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). AKL nie zawiera wskaźnika zapadalności dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tego wskaźnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym.	NIE	Powołano się na definicję zapadalności znajdującą się w słowniku Międzynarodowego Stowarzyszenia Epidemiologicznego oraz słowniku Cochrane twierdząc, że słownictwo użyte w opisie problemu zdrowotnego wnioskodawcy można uznać za bliskoznaczne. Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych wyraźnie odwołuje się do <u>wskaźnika zapadalności</u> , który również w przywołanych przez wnioskodawcę definicjach, określany jest jako liczbę nowych przypadków choroby w danej populacji i w danym <u>przedziale czasowym</u> , w związku z czym przedstawione przez wnioskodawcę w APD dane nie można uznać za wskaźniki zapadalności.
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) dla wnioskowanej populacji docelowej, która zgodnie z zapisami uzgodnionego projektu programu lekowego ogranicza się do pierwotnej profilaktyki krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi):	TAK	a) Jedyne odnalezione badanie dotyczące skuteczności jest badaniem jednoramiennym (Courtner 2001a) i dotyczy preparatu ReFacto a nie ReFacto AF. Przyjęte w analizach wnioskodawcy założenie o biorównoważności obu tych form moroktokogu alfa powinno być poparte przedstawieniem wyników odpowiednich badań. Ponadto założenie, że wykazanie biorównoważności dwóch postaci moroktokogu alfa oznacza taką samą ich skuteczność i bezpieczeństwo nie zostało wystarczająco uzasadnione. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu obserwacyjnym Collins 2014, włączonym przez wnioskodawcę do oceny bezpieczeństwa, dla porównania ReFacto AF vs Advate, wykazano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść ReFacto AF (większe ryzyko występowania inhibitora FVIII), podczas gdy nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ReFacto a

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Advate (AKL wnioskodawcy Rozdz. 3.11.1.2.1, Tab. 22 i Tab. 23). Wyjaśnienia wymaga zawarta w streszczeniu AKL (s.15) informacja, że po uwzględnieniu „czynników prognostycznych” wspomniana wyżej różnica ReFacto AF vs Advate nie była istotna statystycznie. Informacji takiej brak w rozdziale AKL przedstawiającym wyniki badania <i>Collins 2014</i>.</p>		
<p>b) Badanie dotyczące biorównoważności moroktokogu alfa (ReFacto AF oraz ReFacto) względem oktokogu alfa (Advate) odnosi się do innej populacji niż wnioskowana, tj. dotyczy pacjentów uprzednio leczonych (PTP). Ponadto wnioskowanie o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie różnych rodzajów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII w oparciu o wynik badania biorównoważności jest obciążone zbyt dużą niepewnością. Na potencjalne różnice w zakresie bezpieczeństwa wskazują m.in. wyniki metaanalizy <i>Rota 2017</i> dotyczące ryzyka występowania inhibitora VIII.</p>	TAK	Przedstawiono stosowne wyjaśnienie.
<p>d) Nie przedstawiono zestawienia wyników badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i refundowanych komparatorów, co powinno mieć miejsce w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność ocenianej interwencji z refundowanymi komparatorami oraz niejednoznacznymi wynikami odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczących bezpieczeństwa (odnaleziono tylko badania dla porównania z Advate).</p>	NIE	Nie przedstawiono zestawienia wyników badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku ReFacto AF z wynikami badań dotyczących refundowanych komparatorów. Należy zwrócić uwagę, że jedyne włączone przez wnioskodawcę badanie dotyczące skuteczności rekombinowanego czynnika VIII w populacji docelowej (pacjenci wcześniej nieleczeni) to jednoramienne badanie Courtney 2001a oceniające skuteczność leku ReFacto. Nie przedstawiono jakichkolwiek informacji o skuteczności innych rekombinowanych czynników VIII minimum drugiej generacji w docelowej populacji pacjentów.
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej uwzględniającej wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu, charakterystykę grupy osób badanych oraz charakterystykę procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4. Ust. 3 pkt 5 lit. D i e Rozporządzenia). W analizie klinicznej w charakterystyce badań pierwotnych włączonych do analizy podstawowej (rozdz. 7.6) nie przedstawiono pełnej charakterystyki badań, tj. brak opisu wszystkich ramion z badania oraz stosowanych w nich interwencji.</p>	TAK	Przedstawiono stosowne wyjaśnienie.
W ramach analizy ekonomicznej:		
<p>5. Uwzględniona w analizach populacja jest szersza niż wnioskowana populacja docelowa wynikająca z zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego. Według wspomnianych zapisów wnioskowana interwencja mogłaby być stosowana w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Nie jest możliwe wyodrębnienie wyników dla wskazanej powyżej populacji. W analizie minimalizacji kosztów dotyczących „populacji 0-18 lat” nie zawężono populacji do pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi, natomiast przy zestawieniu kosztów i konsekwencji dla „populacji 0-18 lat” – nie zawężono populacji do pacjentów wcześniej nieleczonych stosujących profilaktykę pierwotną. W związku z tym nie spełniono wymagań określonych w § 5 ust. 1 pkt 1-2, § 5 ust. 2 pkt 1, § 5 ust. 3 Rozporządzenia.</p>	TAK	Załączono stosowne uzasadnienie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego	
6. Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (§ 5. Ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Przegląd analiz ekonomicznych nie spełnia kryteriów włączenia w zakresie metodyki badań, tj. nie zastosowano haseł „cost-minimisation” oraz „CMA”. Ponadto w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie uwzględniono bazy Embase.	TAK	Załączono stosowne uzasadnienie.	
7. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. Ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Na podstawie założenia o jednakowej skuteczności i bezpieczeństwie wszystkich rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII przyjęto brak kosztów różnicujących stosowanie interwencji i komparatora (poza ich ceną), natomiast zgodnie z przedłożonym uzgodnionym projektem programu lekowego oraz ChPL ReFacto AF „w przypadku leczenia moroktokogiem alfa ocena aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego”. Koszt wspomnianego badania nie został uwzględniony w analizie.	TAK	Załączono stosowne uzasadnienie (koszt oznaczenia aktywności czynnika krzepnięcia zawiera się w ryczałcie za diagnostykę).	
8. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. Ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. Ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).	a) Założenie o jednakowej skuteczności i bezpieczeństwie wszystkich rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII nie zostało wystarczająco uzasadnione, tym bardziej, że wyniki badania obserwacyjnego Collins 2014 przedstawionego w AKL wnioskodawcy, wskazują na większe ryzyko występowania inhibitora FVIII u pacjentów przyjmujących ReFacto AF w porównaniu do pacjentów przyjmujących Advate.	TAK	Załączono stosowne uzasadnienie.
	b) Założenia dotyczące kosztów komparatorów i ich udziałów w rynku zostały oparte o wyniki przetargów przeprowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ, z których większość dotyczyła Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018 (gdzie w przetargach mogą brać udział preparaty nierefundowane), a nie programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Rzeczywiste koszty i udział w rynku preparatów refundowanych w ramach programu lekowego mogą więc być inne niż przyjęte w analizie podstawowej i bliższe wartościom przyjętym w analizie wrażliwości.	TAK	Załączono stosowne uzasadnienie
9. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5. Ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. Ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W załączonym dokumencie elektronicznym nie działa część makr, istnieją niepoprawne odwołania do komórek w arkuszu „Analiza kosztów” (m.in. komórka E100) oraz „Jakość życia” (m.in. komórka H14). Ponadto wprowadzanie wartości zerowych dla cen leku ReFacto AF w wariancie bez RSS nie powoduje zmiany wyniku końcowego w arkuszu „wyniki AE”.	TAK	Załączono stosowne uzasadnienie	
10. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności (§ 5. Ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Dla parametru horyzont czasowy nie uzasadniono przyjęcia wartości skrajnych wynoszących 5 i 15 lat.	TAK	Załączono stosowne uzasadnienie	
W ramach analizy wpływu na budżet:			

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego	
<p>11. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. Ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia), b) wskazanej we wniosku (§ 6. Ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia), c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. Ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia), d) w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. Ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). <p>Z załączonego programu lekowego wynika, że wnioskowana technologia będzie stosowana w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi), co stanowi populację węższą, aniżeli uwzględniona w przedłożonej analizie wpływu na budżet. W związku z powyższym za niespełnione należy uznać ww. wymagania dotyczące oszacowań populacyjnych niezbędnych w analizie.</p>	TAK	Uzupełniono.	
<p>12. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. Ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p>	<p>a) Na podstawie założenia o jednakowej skuteczności i bezpieczeństwie wszystkich rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII przyjęto brak kosztów różnicujących stosowanie interwencji i komparatora (poza ich ceną), natomiast zgodnie z przedłożonym uzgodnionym projektem programu lekowego oraz ChPL ReFacto AF „w przypadku leczenia moroktokogiem alfa ocena aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego”. Koszt wspomnianego badania nie został uwzględniony w analizie.</p>	TAK	Załączono stosowne uzasadnienie (koszt oznaczenia aktywności czynnika krzepnięcia zawiera się w ryczałcie za diagnostykę).
	<p>b) Założenie że preparat ReFacto AF przejmie udziały w rynku czynników rekombinowanych stosowanych w profilaktyce pierwotnej oraz czynników osoczopochodnych stosowanych w profilaktyce pierwotnej i wtórnej (BIA Rozdz. 2.5.4.1. s. 23) jest niewłaściwe dla wnioskowanej populacji. Zapisy uzgodnionego projektu programu lekowego ograniczają możliwość stosowania preparatu ReFacto AF do pierwotnej profilaktyki krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). W związku z tym wnioskowana interwencja może przejąć jedynie udziały rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII minimum drugiej generacji.</p>	TAK	Uzupełniono.
	<p>c) W analizie nie uzasadniono wystarczająco założenia dotyczącego wzrostu udziałów w rynku preparatu Refacto AF do poziomu ok. 80% rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII w III roku refundacji (BIA Rozdz. 2.5.4.1, Tab. 6), zwłaszcza w kontekście nabywania leków w drodze przetargów – zaproponowana przez wnioskodawcę cena jest znacznie</p>	NIE	W uzupełnieniach ponownie przedstawiono informacje zawarte w AWB wnioskodawcy, które nie uzasadniają wystarczająco przyjętego założenia.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wyższa od cen produktów aktualnie stosowanych w ramach obowiązującego programu lekowego.</p>		
W ramach analizy racjonalizacyjnej:		
<p>13. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR niewystarczająco uzasadniono założenie, że „wysokość limitu finansowania każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych) będzie jednorazowo obniżana o 1,5% przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup lekowych” (AR Rozdz. 3, s. 6). Według AR wnioskodawcy „Obniżka urzędowej ceny zbytu może się odbyć w dowolny sposób, między innymi: drogą negocjacji cenowych, zamieszczenia odpowiednich zapisów w Ustawie o refundacji, wydaniu odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia” (AR Rozdz. 2, s. 6). W AR nie zamieszczono informacji o jakichkolwiek przesłankach, które czyniłyby zaproponowane rozwiązanie prawdopodobnym.</p>	?	<p>Wnioskodawca powołał się na treść art. 13 ust. 2 ustawy refundacyjnej, który stanowi, że: <i>„W pierwszej decyzji administracyjnej wydanej po zaistnieniu okoliczności, o których mowa w art. 11 ust. 3, urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją.”.</i> Zdaniem wnioskodawcy możliwe jest wprowadzenie rozwiązania racjonalizacyjnego wnioskodawcy, polegającego na obniżeniu limitu finansowania leków stosowanych w ramach programów lekowych oraz chemioterapii podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej w analogiczny sposób, tj. w drodze ustawy. W opinii analityków zaproponowane rozwiązanie jest mało prawdopodobne.</p>
<p>14. AR nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 7 ust. 1 pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia). W załączkach „Program lekowy” i „Chemioterapeutyki” w licznych komórkach wyświetla się błąd #N/D!.</p>	TAK	<p>Uzupełniono.</p>
Wskazanie źródeł danych:		
<p>15. Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wykorzystanych w publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającym jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia). Oszacowanie populacji przedstawione w BIA wnioskodawcy wykonano m.in. w oparciu o prezentację Łętowska 2016. Dane bibliograficzne podane są zbyt ogólnie, nie można jednoznacznie zidentyfikować wspomnianej prezentacji (brak informacji o konferencji, na której była przedstawiana).</p>	NIE	<p>Zdaniem wnioskodawcy (Uzupełnienia s. 15) opis bibliograficzny zawarty w analizach pozwala na identyfikację wskazanej prezentacji w dostarczonych przez wnioskodawcę materiałach źródłowych. Zarzut analityków nie dotyczył jednak niemożności odnalezienia wspomnianej prezentacji w materiałach przesłanych przez wnioskodawcę, tylko za mało szczegółowych danych bibliograficznych.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie przedstawiono wskaźnika zapadalności;

Analiza kliniczna:

- Nie wykonano zestawienia tabelarycznego danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora;

Analiza ekonomiczna: nd

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku, m.in. zalecane jest przedstawienie wyników dla różnych propozycji cenowych ocenianego leku, np. dla ceny progowej określonej w analizie ekonomicznej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Rota M., et. al., Meta-analysis on incidence of inhibitors in patients with haemophilia A treated with recombinant factor VIII products, DOI:10.1097/MBC.0000000000000647, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2017, 28:00–00.
- Blatny J., et. al., Inhibitors incidence rate in Czech previously untreated patients with haemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003, DOI:10.1097/MBC.0000000000000298, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2015, 26:673–678.
- Liesner R.J., et. al., Immunogenicity, efficacy and safety of Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in previously untreated patients with severe haemophilia A—Interim results from the NuProtect Study, DOI: 10.1111/hae.13320, *Haemophilia*. 2017;1–10.
- Courter S. G., Bedrosian C. C., Clinical Evaluation of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII in Previously Untreated Patients, *Seminars in Hematology* 2001, 38 (2): 52-59.
- Collins P. W., Palmer B. P., Chalmers E. A. i in., Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000- 2011, *Blood* 2014;124 (23): 3389-3397.
- Gouw S. C., van den Berg H. M., Fischer K. i in., Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study, *Blood* May 2013, 121 (20): 4046-4055.
- Kessler C. M., Gill J. C., White II G. C. i in., B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study, *Haemophilia* 2005, 11: 84-91.
- Recht M., Nemes L., Matysiak M. i in., Clinical evaluation of moroktokog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to fulllength recombinant factor VIII, *Haemophilia* 2009, 15: 869-880
- Di Paola J., Smith M. P., Klamroth R. i in., ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A, *Haemophilia* 2007, 13: 124-130.
- Martinowitz U., Bjerre J., Brand B. i in., Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE) – an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A, *Haemophilia* November 2011, 17 (6): 854-859.
- Courter S. G., Bedrosian C. L., Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously treated patients, *Seminars in Hematology* April 2001, 38 (2 Suppl. 4): 44- 51.
- Smith M. P., Giangrande P., Pollman H. i in., A postmarketing surveillance study of the safety and efficacy of ReFacto (St Louis-derived active substance) in patients with haemophilia A, *Haemophilia* September 2005, 11 (5): 444-451.
- Petrini P., Rylander C., Clinical safety surveillance study of the safety and efficacy of longterm home treatment with ReFacto utilizing a computer-aided diary: a Nordic multicentre study, *Haemophilia* 2009, 15: 175-183.
- Rea C., Dunkerley A., Sørensen B. i in., Pharmacokinetics, coagulation factor consumption and clinical efficacy in patients being switched from full-length FVIII treatment to B-domaindeleted r-FVIII and back to full-length FVIII, *Haemophilia* 2009, 15: 1237-1242.
- Pollmann H., Externest D., Ganser A. i in., Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: Interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria, *Haemophilia* March 2007, 13 (2): 131-143.
- Nemes L., Lissitchkov T., Dobaczewski G. i in., Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of IMMUNATE Solvent/Detergent (IMMUNATE S/D) in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A: Results of a Prospective, Multicenter, Open-Label Phase III Study, *Acta Haematologica* 2008, 119: 89-97.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- PTHIT 2016 Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Peregud-Pogorzelski J, Podolak-Dawidziak M, Jacek Treliński J, Undas A, Urański T, Zdziarska J, Zawilska K, Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), *Acta Haematol. Pol.* 47 (2016) 86–114

WFH 2012	WFH. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition - http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf (data dostępu: 14.11.2017 r.)
WFH 2017	Farrugia A (2017). Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 3rd ed, World Federation of Hemophilia http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1692.pdf
UKHCDO 2010	Richards MR, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. <i>Br J Haematol.</i> 2010 May;149(4):498-507
UKHCDO 2008	Keeling, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) Guideline approved by The British Committee for Standards in Haematology. <i>Haemophilia.</i> 2008 Jul;14(4):671-84.
MASAC 2017	NHF. MASAC Recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (Revised October 2017) - http://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendations-Concerning-Products-Licensed-for-the-Treatment-of-Hemophilia-and-Other-Bleeding-Disorders [dostęp: 15.11.2017]
AHCDO 2016	Australian Haemophilia Centre Directors' Organization, Guidelines for the management of haemophilia in Australia https://www.blood.gov.au/system/files/HaemophiliaGuidelines-interactive-updated-260317v2.pdf [dostęp 15.11.2017]
NHC 2015	Nordic Hemophilia Council guideline working group, Armstrong E et al., Nordic Hemophilia Guidelines http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf [dostęp 15.11.2017]

Pozostałe publikacje

ChPL ReFacto AF	Charakterystyka Produktu Leczniczego ReFacto AF (07.2016 r.)
AWA Elocta	Analiza weryfikacyjna Agencji dot. leku Elocta (efmoroktokog alfa) stosowanego w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D 66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorococog alfa - Elocta – rFVIIIc)” (nr raportu: OT.4351.39.2016)
Szczeklik 2011	Szczeklik A, <i>et al.</i> Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.
Windyga 2008a	Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. <i>Acta Haematol. Pol.</i> 2008; 39 (3): 537-564.
Narodowy Program Leczenia 2012-2018	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię oraz Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018 http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/krwiodawstwo/program-zdrowotny-narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2012-2018
Śliwczyński 2011	A. Śliwczyński, A Rzeźnicki, T Czeleko, P Seroczyński, A Kozierkiewicz, Gryglewicz J, Kabatlik-Pytlik M, Pakulski M, Krzakowski M. Chorobowość oraz finansowanie terapii nowotworów w Polsce w latach 2002–2011 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia Nowotwory. <i>Journal of Oncology</i> 2011; 64 (2), 109-118.
Komunikat NFZ	DGL Komunikat DGL z dn. 23.03.2017, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2016), http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html [dostęp: 10.11.2017]
Komunikat NFZ	DGL Komunikat DGL z dn. 20.10.2017, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - lipiec 2017), http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html [dostęp: 10.11.2017]
Kułaga 2010	Kułaga Z <i>et. al.</i> , Siatki centylowe wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała dzieci i młodzieży w Polsce – wyniki badania OLAF, <i>Standardy medyczne/Pediatrics</i> 2010; 7, 690–700

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię, ██████████ ██████████, Warszawa, 2017 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię, ██████████ ██████████, Warszawa, 2017 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię, ██████████ ██████████, Warszawa, 2017 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię, ██████████ ██████████, Warszawa, 2017 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię, ██████████ ██████████, Warszawa, 2017 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku ReFacto AF (moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 27 września 2017 r., znak pisma: OT.4351.39.2017.AKP.4