



Rekomendacja nr 79/2017

z dnia 29 listopada 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie 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., 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., 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., 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., w ramach programu lekowego „Zapobieganie
krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”

Prezes Agencji nie rekomenduje 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.,
- 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.,



- 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.,
- 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.,

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono danych, które pozwoliłyby na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w analizowanym wskazaniu. Wyniki dotyczące oceny skuteczności pochodzą z jednego badania jednoramiennego i odnoszą się jedynie do epizodów krwawień. Natomiast w zakresie bezpieczeństwa wyniki badań Collins 2014 wykazały różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu z produktem Advate w zakresie ryzyka występowania inhibitora FVIII.

Należy także mieć na uwadze liczne ograniczenia analizy klinicznej wynikające zarówno z jakości włączonych badań, jak również niespójnych założeń wnioskodawcy związanych z wyborem komparatora oraz przeprowadzonym przeglądem systematycznym. Do głównych ograniczeń analizy należy brak badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących moroctocog alfa względem wybranych komparatorów, jak również różnice pomiędzy populacją w badaniach a populacją określoną wnioskiem refundacyjnym.

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wskazała, że stosowanie preparatu ReFacto AF w miejsce innych rekombinowanych czynników VIII krzepnięcia jest droższe, nawet przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Wobec braku udowodnionej przewagi klinicznej ReFacto AF nad technologiami alternatywnymi oraz biorąc pod uwagę koszty terapii, zasadne byłoby pogłębienie RSS, co finalnie powinno umożliwić zrównanie kosztów terapii wnioskowanym produktem z najtańszą ze stosowanych w tym wskazaniu technologii medycznych.

Analiza wpływu na budżet wykazała natomiast wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy przy tym mieć na uwadze, że w analizie tej przyjęto stopniowe przejmowanie rynku przez ReFacto AF, co w obecnie obowiązującym stanie prawnym jest mało prawdopodobne. Zatem wyniki analizy wpływu na budżet mogą nie odzwierciedlać faktycznych wydatków płatnika, które mogą być ponoszone po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych 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, cena zbytu netto:

- 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; cena zbytu netto: [REDACTED]
- 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 cena zbytu netto: [REDACTED]
- 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: cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante”. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu. Wyróżnia się postacię ciężką, umiarkowaną i łagodną.

Ciężka hemofilia ujawnia się na ogół na przełomie 1 i 2 roku życia pod postacią podskórnych i domięśniowych wylewów krwi oraz przedłużonych krwawień po skaleczeniu języka lub wargi. 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, mięśni biodrowo-łędźwiowym), 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.

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.

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. Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A.

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. W Polsce prawie 100% dorosłych chorych z ciężką postacią hemofilii jest inwalidami w zakresie układu ruchu.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w ramach leczenia hemofilii typu A zaleca się stosowanie koncentratów czynnika VIII, z czego większość wytycznych preferuje stosowanie rekombinowanego czynnika VIII względem czynnika osoczopochodnego.

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);
- Osoczopochodne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (Immunate, Beriate, Octanate).

W przedłożonych wraz z wnioskiem analizach jako komparator wskazano preparaty Advate (oktokog alfa) oraz NovoEight (turoktokog alfa). Wybór ten należy uznać za zasadny. Niemniej jednak warto wskazać, że w opinii Agencji jako komparatory powinny zostać wskazane także inne rFVIII, które znajdują się na liście refundacyjnej. Przedstawiony projekt programu lekowego zakłada stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII minimum II generacji, a więc pozostałe technologie medyczne (m.in. preparaty Kogenate i Nuwiq) kwalifikują się do wnioskowanego PL.

Opis wnioskowanego świadczenia

ReFacto AF zawiera pozbawiony domeny B, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (moroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII pozbawiony domeny B, ang. B-domain deleted recombinant factor VIII - BDDrFVIII). Jest on wskazany do stosowania w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia VIII).

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego i obejmuje pierwotną profilaktykę krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa ReFacto AF w porównaniu z preparatami NovoEight i Advate nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie porównania tych technologii medycznych w pierwotnej profilaktyce krwawień w populacji dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi. Główne wyniki analizy klinicznej oparto na badaniach oceniających biorównoważność wybranych czynników. W niniejszej rekomendacji skupiono się jednak na wynikach badań odpowiadających wskazanej populacji docelowej.

W analizie klinicznej uwzględniono wyniki z badań Courter 2001a (eksperymentalne jednoramienne), Collins 2014 (badanie retrospektywne), RODIN/PedNet (publikacja Gouw 2013a, badanie prospektywne, kohortowe). Liczba pacjentów włączona do badań wynosiła 10, 407 i 574 osób, zaś okres leczenia wynosił:

- w badaniu Courter 2001a, od 50 dni ekspozycji na BDDrFVIII (ReFacto) do maksymalnie 5 lat;
- w badaniu Collins 2014: maksymalnie 14 lat (od stycznia 2000 r. do momentu zmiany leku, wykrycia obecności inhibitora, wyprowadzenia się za granicę lub do 30 czerwca 2013 r.);
- w badaniu RODIN/PedNet co najmniej 75 ED lub do wystąpienia inhibitora.

Oceny jakości badań dokonano 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.

Dodatkowo przedstawiono wyniki metaanalizy Rota 2017 dotyczącej bezpieczeństwa rekombinowanych czynników VIII.

Skuteczność

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).

Bezpieczeństwo

Wyniki badań Collins 2014 wykazały różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej dla porównania z produktem Advate w zakresie ryzyka występowania inhibitora FVIII. Ryzyko to było o 95% wyższe w ramieniu ReFacto AF, HR(95% CI)=1,95 (1,08; 3,52).

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych punktów końcowych (z badań Collins 2014, RODIN/PedNet), tj.:

- ryzyka i częstości występowania wysokiego miana inhibitora FVIII (≥ 5 BU),
- częstości występowania niskiego miana inhibitora FVIII (< 5 BU) oraz
- częstości występowania inhibitora FVIII.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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, w których łącznie brało udział 2094 chorych na hemofilię A.

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%.

Autorzy Rota 2017 oszacowali współczynniki ryzyka występowania inhibitora u pacjentów stosujących Recombinate, Kogenate, ReFacto, ReFacto AF 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.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (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.

W trakcie przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa leków odnaleziono dodatkowe informacje:

- pięć dokumentów wydanych przez Komitet 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) odnoszących 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.
- dokument wydany przez FDA w 2014 roku gdzie wskazano na możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej oraz ciężkiej nadwrażliwości na znajdujące się w produkcie Xyntha (produkt ReFacto AF poza terytorium Unii Europejskiej występuje pod nazwą handlową 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%).
- w bazie ADRReports odnotowano, że 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.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

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

- W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności moroktokogu alfa względem wybranych komparatorów. Należy jednak zaznaczyć, że w przeglądzie systematycznym kryteria włączenia dla komparatora uwzględniają jedynie nazwy handlowe leków, nie zaś substancji czynnych, co mogło mieć wpływ na wyniki przeglądu. Ponadto warto zwrócić uwagę, że w analizach wnioskodawcy można zaobserwować niespójności. Z jednej strony jako uzasadnienie nieuwzględnienia w analizie innych preparatów jako komparatorów powołano się na ich odmienną generację (odpowiednio II i IV). Natomiast w odniesieniu do ocenionego produktu wnioskodawca włączył badania oceniające zarówno lek ReFacto, jak i ReFacto AF, które są odmiennej generacji, odpowiednio II i III. Podejście to uargumentowano biorównoważnością tych leków. Dodatkowo do przeglądu systematycznego włączono badanie porównującego ReFacto z czynnikiem krzepnięcia osoczo pochodnym – lekiem Hemofil M, przy czym osoczo pochodne czynniki krzepnięcia nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej.
- 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 osoczo pochodnymi. We włączonych badaniach natomiast populację stanowiły dzieci od 0 do 12 r. ż.
- Badania porównujące biorównoważność ocenianej technologii z Advate obejmowały populację odmienną od wnioskowanej, tzn. wcześniej leczonych pacjentów (w rekomendacji odstąpiono od przedstawienia wyników) Dodatkowo należy wskazać, że w badaniu RODIN/PedNet (Gouw 2013a) mediana wieku pacjentów ogółem wynosiła 6,4 lata (IQR: 4,0; 8,9). Zgodnie z wytycznymi 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.

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

- Należy zwrócić uwagę, że dawkowanie moroktokogu alfa w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy różniło się od dawkowania przewidzianego zapisami programu lekowego (25-40 j./kg m. c.). W badaniu Courter 2001a średnia dawka leku stosowanego 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) wynosiła 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 na populację, która miałaby być objęta leczeniem profilaktycznym w ramach programu lekowego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 zł.(3 x44 838 zł).

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla porównania moroktokogu alfa (BDDrFVIII) z oktokogiem alfa i turoktokogiem alfa z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów. W analizie przyjęto 10-letni horyzont czasowy. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta), która jest tożsama z perspektywą płatnika. W analizie uwzględniono, koszt czynników krzepnięcia oraz koszt diagnostyki i monitorowania.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ReFacto AF w miejsce innych czynników rekombinowanych (oktokog alfa i turoktokog alfa) jest droższe. Oszacowany koszt inkrementalny wyniósł [redacted] zł bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] mln zł z uwzględnieniem RSS w 10-letnim horyzoncie czasowym.

Cena zbytu netto przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy od kosztu technologii alternatywnej wynosi :

- dla opakowania 250 j.m. – 216,05 zł
- dla opakowania 500 j.m. – 432,10 zł
- dla opakowania 1000 j.m. – 864,20 zł
- dla opakowania 2000 j.m. – 1728,40zł

Oszacowane wartości są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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] zł 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 był równy [redacted], natomiast po uwzględnieniu RSS wyniósł [redacted] zł.

Ograniczenia analizy

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

- Analiza ekonomiczna uwzględnia populację niezgodną z zapisami programu lekowego, aczkolwiek możliwe było wyodrębnienie wyników tylko dla pacjentów do 18 r.ż.
- 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 w ramach programu narodowego jest 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 przyjęta przez wnioskodawcę w analizie cena komparatora może być niższa niż w rzeczywistości, co odpowiada podejściu konserwatywnemu.
- Program lekowy zakłada, że w przypadku leczenia moroktokogiem alfa przy ocenie aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego, co nie zostało uwzględnione w kosztach różnicujących. Niemniej jednak 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.
- 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 świadczeń, jednak różnica ta nie wpływa istotnie na uzyskane w analizie ekonomicznej wyniki (średni koszt świadczenia 4 160 zł vs. 4 326,4 zł).

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

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

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości 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. Urzędowa cena zbytu dla poszczególnych opakowań nie powinna przekraczać:

- dla opakowania 250 j.m. – 245zł,
- dla opakowania 500 j.m. – 490 zł,
- dla opakowania 1000 j.m. – 980 zł,
- dla opakowania 2000 j.m. – 1960 zł.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia finansowania ze środków publicznych preparatu ReFacto AF wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji oszacowano na 16, 56, 88 osób w kolejnych latach analizy. W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty czynników krzepnięcia VIII, w tym produktu leczniczego ReFacto AF oraz koszty diagnostyki i monitorowania.

W wariantach analizy, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego ReFacto AF (moroktokog alfa) w ramach nowego PL, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego:

- ok. 1,6 mln zł, 6,2 mln zł i 10,2 mln zł bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.
- ok. ██████████ zł, ██████████ zł i ██████████ zł z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że w wariantach minimalnym (liczba pacjentów w kolejnych latach wynosząca 13, 45, 66 osób) i maksymalnym (liczba pacjentów odpowiednio: 18, 63, 99 osób) koszty inkrementalne wynoszą:

- w wariantach minimalnym: 1,3 mln PLN, 4,5 mln PLN, 7 mln PLN bez RSS, oraz ██████████ PLN, ██████████ PLN, ██████████ PLN z RSS w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.
- w wariantach maksymalnym: 1,8 mln PLN, 7 mln PLN, 11,9 mln PLN bez RSS oraz ██████████ PLN, ██████████ PLN, ██████████ PLN z RSS w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

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.

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego ma założenie o przejęciu przez ReFacto AF całego rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII – 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).

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 wariancie z RSS i ok. 43% w wariancie bez RSS we wszystkich latach analizy.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Ograniczenia wskazane w analizie ekonomicznej mają również zastosowanie w ramach analizy wpływu na budżet.
- Założenia dotyczące stopniowego przejmowania rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII zostały oparte na publikacji Collins 2014, analizującej rynek leków w Wielkiej Brytanii. Biorąc pod uwagę polskie przepisy regulujące zakup czynników krzepnięcia (centralne przetargi), 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. W specyfikacji do przetargu z 24.10.2017 napisano, że wygrany produkt będzie pokrywał 100% miesięcznego zapotrzebowania w okresie marzec 2018- grudzień 2019.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

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.

Jeden z ekspertów wskazuje także, 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.

Jeden z ekspertów wskazał, że „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”.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być 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.

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 ok. 104,22 mln PLN bez RSS i ok. [] PLN przy zastosowaniu RSS, w całym analizowanym okresie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne 6 instytucji dotyczące leczenia hemofilii A:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów- PTHiT 2016,
- UK Haemophilia Centres Director's Organisation - UKHCDO 2008, 2010,
- Medical and Scientific Advisory Council - MASAC 2017,
- Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation - AHCCDO 2016,
- Nordic Hemophilia Council - NHC 2015
- World Federation of Hemophilia - WFH 2012, 2017

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie koncentratów czynnika VIII w leczeniu hemofilii A, z czego większość wytycznych preferuje stosowanie rekombinowanego czynnika VIII względem czynnika osoczopochodnego. 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. Część 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 PTHiT2016 i nordyckich NHC 2015.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną (HAS 2003). Należy przy tym wskazać, że jedyna odnaleziona rekomendacja dotyczy produktu leczniczego ReFacto, a nie ReFacto AF.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę ReFacto AF jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 5 o PKB per capita zbliżonym do Polski (Chorwacja, Portugalia, Słowacja, Grecja, Rumunia). 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.09.2017r. Ministra Zdrowia (znak 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), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: 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 w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (ICD-10 D66, D67), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 142/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku ReFacto AF (moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany) kod EAN: 5909990010554, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”; 143/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku ReFacto AF (moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany) kod EAN: 5909990819317, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”; nr 144/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku ReFacto AF (moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany) kod EAN: 5909990819416, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”; 145/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku ReFacto AF (moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany) kod EAN: 5909990819515, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku ReFacto AF (moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany) kod EAN: 5909990010554, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku ReFacto AF (moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany) kod EAN: 5909990819317, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku ReFacto AF (moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany) kod EAN: 5909990819416, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku ReFacto AF (moroctocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany) kod EAN: 5909990819515, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”
5. Raport nr OT.4351.39.2017 Wniosek o objęcie refundacją leku ReFacto AF (moroctocogum alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (ICD-10 D66, D67) Analiza weryfikacyjna Warszawa, 16 listopada 2017r.