



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Afstyła (lonococog alfa)  
w ramach programu lekowego:  
„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B  
(ICD-10 D 66, D 67)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.51.2019

Data ukończenia: 05.12.2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (CSL Behring GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** CSL Behring GmbH

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**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 (Shire Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Shire 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Shire Polska Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABR</b>	Roczna częstość krwawień (ang. Annualized Bleeding Rate)
<b>ADA</b>	Przeciwciała przeciwko lekowi (ang. Anti-Drug-Antibodies)
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AsBR</b>	czna częstość spontanicznych krwawień (ang. Annualized Spontaneous Bleeding Rate)
<b>AUC</b>	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (ang. Area Under the Curve)
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>B/d</b>	Brak danych
<b>BIA / AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>BT</b>	Czas krwawienia (ang. Bleeding Time)
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (confidence interval)
<b>CL</b>	Klirens (współczynnik oczyszczania)
<b>C<sub>max</sub></b>	Maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
<b>CV</b>	Współczynnik zmienności (z ang. Coefficient of Variation)
<b>EDs</b>	Liczba dni ekspozycji na lek (z ang. Exposure Days)
<b>EHL</b>	Koncentrat czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (z ang. Extended Half-Life)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FVIII</b>	VIII czynnik krzepnięcia (z ang. Factor VIII)
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>HA</b>	Hemofilia A
<b>HB</b>	Hemofilia B
<b>HIV</b>	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HR</b>	Hazard względny (Hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. Health Related Quality of Life)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IgG</b>	Immunoglobulina G
<b>IQR</b>	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (od ang. Interquartile Range)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IR</b>	Odzysk przyrostowy (z ang. Incremental Recovery)

<b>IS</b>	Istotne statystycznie
<b>ITI</b>	Indukcja tolerancji immunologicznej (z ang. Immune Tolerance Induction)
<b>IU</b>	Jednostka międzynarodowa (z ang. International Unit)
<b>IVR</b>	Odzysk przyrostowy in vivo (z ang. Incremental In Vivo Recovery)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NS</b>	Nieistotny statystycznie
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (Risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTG</b>	Rentgen
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (Standard Deviation)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WFH</b>	World Federation of Hemophilia
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica (ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	51
4.3.	Komentarz Agencji .....	52
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>54</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>54</b>
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>55</b>
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>57</b>
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>57</b>
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej .....</b>	<b>58</b>
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>58</b>
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>58</b>
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>59</b>
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu .....</b>	<b>59</b>
5.3.3.	<b>Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....</b>	<b>60</b>
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji.....</b>	<b>60</b>
5.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>62</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	75
6.4.	Komentarz Agencji .....	77
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>78</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>80</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>81</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>82</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>85</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>86</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>87</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>90</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

	09.09.2019
	PLR.4600.3440.2018
	PLR.4600.3439.2018
Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	PLR.4600.3438.2018
	PLR.4600.3437.2018
	PLR.4600.3436.2018
	PLR.4600.3435.2018
	PLR.4600.3433.2018

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

Produkty lecznicze:

- Afstyla, Lonococog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326098;
- Afstyla, Lonococog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326104;
- Afstyla, Lonococog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326111;
- Afstyla, Lonococog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326128;
- Afstyla, Lonococog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326135;
- Afstyla, Lonococog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326142;
- Afstyla, Lonococog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326159.

Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

---







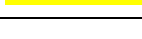
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto: **Afstyla, lonococog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania:**

- 250 j.m., EAN: 5909991326098 – 
  - 500 j.m., EAN: 5909991326104 – 
  - 1000 j.m., EAN: 5909991326111 – 
  - 1500 j.m., EAN: 5909991326128 – 
  - 2000 j.m., EAN: 5909991326135 – 
  - 2500 j.m., EAN: 5909991326142 – 
  - 3000 j.m., EAN: 5909991326159 – 
-

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring Strasse 76

35041 Marburg, Niemcy

---

Wnioskodawca

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring Strasse 76

35041 Marburg, Niemcy

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 09.09.2019 r., znak PLR.4600.3440.2018; PLR.4600.3439.2018; PLR.4600.3438.2018; PLR.4600.3437.2018; PLR.4600.3436.2018; PLR.4600.3435.2018; PLR.4600.3433.2018 (data wpływu do AOTMiT 09.09.2019 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Afstyła (lonococog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.10.2019 r., znak OT.4331.51.2019.ET\_AZa.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.10.2019 r., jednak nie wszystkie wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych zostały spełnione. W związku z powyższym, Agencja wezwała wnioskodawcę do ponownego przedłożenia stosownych uzupełnień w piśmie znak OT.4331.51.2019.KLa\_AZa.14 z dnia 8.11.2019. Dnia 29.11.2019 r. otrzymano uzupełnienia wymagań minimalnych.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Jako załączniki do wniosku refundacyjnego złożone zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Afstyła (lonococog  $\alpha$ ) w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0. [REDACTED], Aestimo s.c. Kraków 2018 r.
- Analiza kliniczna. Afstyła (lonococog  $\alpha$ ) w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0. [REDACTED], Aestimo s.c. Kraków 2018 r.
- Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Afstyła (lonococog  $\alpha$ ) w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0. [REDACTED], Aestimo s.c. Kraków 2018 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Afstyła (lonococog  $\alpha$ ) w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0. [REDACTED], Aestimo s.c. Kraków 2018 r.
- Odpowiedź na pismo AOTMiT, o sygnaturze OT.4331.51.2019.ET\_AZa.9 dotyczące nie spełnienia wymagań minimalnych, z dnia 30 października 2019 r.
- Odpowiedź na pismo AOTMiT, o sygnaturze OT.4331.51.2019.KLa\_AZa.14 dotyczące nie spełnienia wymagań minimalnych, z dnia 28 listopada 2019 r.

### 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

<p><b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afstyła, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326098;</li> <li>• Afstyła, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326104;</li> <li>• Afstyła, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326111;</li> <li>• Afstyła, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326128;</li> <li>• Afstyła, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326135;</li> <li>• Afstyła, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326142;</li> <li>• Afstyła, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326159.</li> </ul>
<p><b>Kod ATC</b></p>	<p>B02BD02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII.</p>
<p><b>Substancja czynna</b></p>	<p>Lonoctocog alfa</p>
<p><b>Wnioskowane wskazanie</b></p>	<p>W ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” (połączenie B.15 i B.94)</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej zależy od stopnia ciężkości niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla koncentratu produktów czynnika VIII.</p> <p>Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczowego czynnika VIII).</p> <p>Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.</p> <p>Przypisana moc jest określana przy użyciu metody z użyciem substratu chromogennego.</p> <p>Poziom czynnika VIII w osoczu może być monitorowany zarówno metodą z użyciem substratu chromogennego jak i jednostopniowego testu krzepnięcia.</p> <p><i>Leczenie na żądanie</i></p> <p>Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na danych empirycznych dowodzących, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała podwyższa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl.</p> <p>Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:</p> $\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost poziomu VIII czynnika (j.m./dl lub \% normy)} \times 0,5 \text{ (j.m./kg na j.m./dl)}$ <p>Ilość podawanego produktu oraz częstość jego podawania powinny być zawsze ukierunkowane względem skuteczności klinicznej wymaganej w poszczególnym przypadku. [...].</p> <p><i>Profilaktyka</i></p> <p>Zalecany schemat dawkowania początkowego wynosi od 20 do 50 j.m./kg produktu AFSTYLA podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Schemat dawkowania może być regulowany w zależności od reakcji pacjenta.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Zalecany schemat dawkowania początkowego u dzieci (0 do &lt;12 lat) wynosi 30 do 50 j.m. na kg produktu leczniczego AFSTYLA podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Częstsze lub większe dawki mogą być konieczne u dzieci &lt;12 lat, przeliczając wyższy klirens w tej grupie wiekowej.</p> <p>U młodzieży w wieku powyżej 12 lat, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych.</p>

<b>Droga podania</b>	Podskórna.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Afstyla (lonoctocog alfa) jest rekombinowanym ludzkim białkiem, który zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do skutecznej hemostazy. Afstyła jest pojedynczym polipeptydowym łańcuchem z wyciętą B domeną, pozwalającym na kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. Afstyła wykazała wyższe powinowactwo do czynnika vWF w stosunku do czynnika rFVIII o pełnej długości łańcucha. VWF stabilizuje i chroni czynnik VIII przed degradacją. Aktywowany produkt leczniczy Afstyła posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa.

Źródło: ChPL Afstyła <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afstyla>

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 styczeń 2017 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi). Produkt leczniczy Afstyła może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wnioskodawca zobowiązany jest do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Afstyła <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afstyla>

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze Afstyła (lonoctocog alfa) nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Afstyla, lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania: 250 j.m., EAN: 5909991326098 – [redacted]; 500 j.m., EAN: 5909991326104 – [redacted]; 1000 j.m., EAN: 5909991326111 – [redacted]; 1500 j.m., EAN: 5909991326128 – [redacted]; 2000 j.m., EAN: 5909991326135 – [redacted]; 2500 j.m., EAN: 5909991326142 – [redacted]; 3000 j.m., EAN: 5909991326159 – [redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca grupa „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata”
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67)”
<b>Dawkowanie</b>	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<p>[Redacted text]</p> <p>1) [Redacted text]</p> <p>2) [Redacted text]</p>

<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu:</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Zakończenie leczenia</b></p>	<p>[Redacted]</p> <p>d) [Redacted]</p>
<p><b>Badania przy kwalifikacji</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p>[Redacted]</p>

	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
--	--

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Afstyła (lonoctocog alfa) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 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 śródbłonka 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 śródbłonka naczyniowego. 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: Szczekliki 2011, Windyga 2008a, AWA Elocta nr OT.4351.39.2016

### Klasyfikacja

Tabela 5. 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-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.

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 anamnestyczna. U pacjentów słabo reagujących na antygen odpowiedź anamnestyczna 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 pierwszych 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 6. 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):	<b>2263</b>

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,<sup>1</sup> 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 7. 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. 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: Elocta AWA nr OT.4351.39.2016, Szczeklik 2015

## 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

<sup>1</sup> 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 8. Porównanie generacji rekombinowanych czynników VIII stosowanych w leczeniu hemofilii A

Generacja	Produkt	Linia komórkowa	Produkowane białko	Osoczone 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

#### Dane z bazy NFZ

Liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne bądź współistniejące) w latach 2016 – 2018 r., leczonych w programie lekowym B.15 i B.94 z podziałem na czynniki VIII krzepnięcia krwi osoczopochodne i rekombinowane według danych z bazy NFZ otrzymanych w dniu 30.10.2019 r. przedstawiono w tabelach poniżej. Jednocześnie należy wskazać, że poniższe dane mogą się nie sumować.

Tabela 9. Liczba pacjentów ≤18 lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: D66 leczonych w programie lekowym B.15, B.94 z rozpoznaniem głównym ICD 10 D 66 w latach 2016 – 2018

Program lekowy	2016	2017	2018
Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B - B.15, B.94 z rozpoznaniem głównym ICD 10 D 66 wraz z podkodami	294	316	319

**Tabela 10. Liczba pacjentów ≤18 lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: D66 leczonych w programie lekowym B.15, B.94 z podziałem na czynniki VIII krzepnięcia krwi osoczo pochodne i rekombinowane w latach 2016 – 2018**

Program lekowy	2016	2017	2018
Czynniki VIII krzepnięcia krwi osoczo pochodne (Immunate, Octanate)	215	198	181
Czynniki VIII krzepnięcia krwi rekombinowane (Kogenate Bayer, Advate, NovoEight, Nuwiq, Elocta)	93	111	129

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT [<http://www.pthit.pl/>];
- World Federation of Hemophilia, WFH [<http://www.wfh.org/>];
- European Association for Haemophilia and Associated Disorders, EHAD [<http://eahad.org/>];
- The European Haemophilia Network, EUHANET [<http://www.euhanet.org/>];
- National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council, NHF – MASAC [<https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/>];
- Australian Haemophilia Centres Directors Organization, AHCDO [<http://www.ahcdo.org.au/>];
- The British Committee for Standards in Haematology, BSH [<http://www.bcsghguidelines.com/>];
- Canadian Hemophilia Society, CHS [<http://www.hemophilia.ca/en/>];
- United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation, UKHCDO [<http://www.ukhcdo.org/>].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.10.2019 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *haemophilia*, *hemophilia*, *factor VIII*, *octocogum alfa*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne 7 instytucji dotyczących 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 osoczo pochodnego (polskie PTHiT 2016, UKHCDO 2008, amerykańskie MASAC 2017/2018, australijskie AHCDO 2016, nordyckie NHC 2017). Światowe wytyczne WFH 2012 wybór między czynnikami rekombinowanymi a czynnikami osoczo pochodnymi 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 lonococog alfa (preparat Afstyła w amerykańskich wytycznych MASAC/NHF 2017 i MASAC 2018). 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.

W wytycznych WFH 2012 i PTHiT 2016 wskazano, że leczenie musi być zindywidualizowane, dostosowane do potrzeb pacjenta i dostępnych metod leczenia. Według PTHiT 2016 przygotowując plan długoterminowej profilaktyki dla określonego pacjenta, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak:

1. indywidualne parametry farmakokinetyczne, z których najważniejszy w przypadku długoterminowej profilaktyki, to T<sub>1/2</sub> niedoborowego czynnika krzepnięcia;
2. fenotyp krwotoczny (ciężki vs łagodny);
3. wiek rozpoczęcia profilaktyki (należy unikać opóźnień w jej inicjowaniu);

4. aktywność fizyczną pacjenta (duża aktywność młodych pacjentów vs zazwyczaj mniejsza aktywność osób starszych);
5. stosowanie się (adherence) do wymogów reżimu długoterminowej profilaktyki, przede wszystkim wyrażające się systematycznością w stosowaniu wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia (bez omijania zaplanowanych wstrzyknięć).

W przypadku stosowania koncentratów rFVIII i rFIX o przedłużonym okresie półtrwania w wytycznych PTHiT 2016 wskazano na mniej spektakularne wyniki dla rFVIII-Fc, co tłumaczy się wiązaniem wstrzykniętego FVIII z czynnikiem von Willebranda, który determinuje tempo klirensu FVIII (zarówno endogennego jak i egzogennego). Czas biologicznego półtrwania rFVIII-Fc wynosi 19,0 h, co oznacza, że jest około 1,5-krotnie dłuższy w porównaniu ze standardowymi rFVIII. Czyli w praktyce odstępy między wstrzyknięciami u pacjenta z ciężką hemofilią A otrzymującego długoterminową profilaktykę krwawień można wydłużyć ok. 3–5 dni, a u wybranych chorych z bardzo korzystnymi parametrami farmakokinetycznymi, nawet do 7 dni. W wytycznych WFH 2012 wskazano, że produkty o przedłużonym okresie półtrwania oferują teoretyczne korzyści wynikające z mniej częstszych wlewów i / lub osiągnięcie wyższych minimalnych poziomów czynnika krzepnięcia poprzez profilaktyczny tryb leczenia z częstotliwością wlewu porównywalną z konwencjonalnymi produktami. Z kolei według wytycznych NHC 2017 cząsteczki o przedłużonym okresie półtrwania powinny być dokładnie ocenione pod kątem ich wartości ekonomicznej dla zdrowia.

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 2017.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTHIT 2016 (Polska)</b></p>	<p>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**.</p> <p>(...)</p> <p><u>Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A (...)</u></p> <p>U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A (...) należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień. (...)</p> <p>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, (...).</p> <p>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. (...)</p> <p>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.</p> <p>Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów.</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>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.</p> <p>2. Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczo pochodnymi, 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.</p> <p><u>Indywidualizacja leczenia substytucyjnego hemofilii</u></p> <p>Należy podkreślić, że parametry PK zależą nie tylko od stosowanego leku, ale także od indywidualnych cech pacjenta. Niekiedy, między pacjentami w tym samym wieku, z tym samym rozpoznaniem, o zbliżonej masie ciała i leczonych tym samym lekiem obserwuje się nawet kilkukrotne (sic!) różnice w wartościach końcowego okresu półtrwania i klirensu. Dlatego indywidualizacja (albo personalizacja) terapii</p>



	<p>substytucyjnej w hemofilii jest obecnie jedną z największych potrzeb, ale także jednym z większych wyzwań dla środowiska badawczego zajmującego się leczeniem chorych na hemofilię.</p> <p>Valentino podkreślił, że przygotowując plan długoterminowej profilaktyki dla określonego pacjenta, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: 1) indywidualne parametry farmakokinetyczne (PK), z których najważniejszy w przypadku długoterminowej profilaktyki, to T<sub>1/2</sub> niedoborowego czynnika krzepnięcia; 2) fenotyp krwotoczny (ciężki vs łagodny); 3) wiek rozpoczęcia profilaktyki (należy unikać opóźnień w jej inicjowaniu); 4) aktywność fizyczną pacjenta (duża aktywność młodych pacjentów vs zazwyczaj mniejsza aktywność osób starszych); 5) stosowanie się (adherence) do wymogów reżimu długoterminowej profilaktyki, przede wszystkim wyrażające się systematycznością w stosowaniu wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia (bez omijania zaplanowanych wstrzyknięć).</p> <p><u>Koncentraty rFVIII i rFIX o przedłużonym okresie półtrwania (extended half-life; EHLrFVIII i EHLrFIX)</u></p> <p>W 2014 roku w USA, Kanadzie, Australii i Japonii zarejestrowano dwa koncentraty o przedłużonym czasie działania: 1) rFVIII połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (recombinant factor VIII fusion to FcIG; rFVIII-Fc, efmorococogum alfa) oraz 2) rekombinowany czynnik IX połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (recombinant factor IX fusion to FcIG; rFIX-Fc, eftrenonacog alfa). Zarejestrowanie obu leków było poprzedzone intensywnymi badaniami klinicznymi, w których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo obydwu koncentratów w profilaktyce i leczeniu krwawień u młodocianych i dorosłych chorych na hemofilię A i B, uprzednio leczonych koncentratami czynników krzepnięcia (previously treated patients; PTP).</p> <p>Szczególnie obiecujące są wyniki uzyskane u pacjentów z hemofilią B. (...)</p> <p>Mniej spektakularne wyniki dla rFVIII-Fc tłumaczy się wiązaniem wstrzykniętego FVIII z czynnikiem von Willebranda, który determinuje tempo klirensu FVIII (zarówno endogennego jak i egzogennego). Czas biologicznego półtrwania rFVIII-Fc wynosi 19,0 h, co oznacza, że jest około 1,5-krotnie dłuższy w porównaniu ze standardowymi rFVIII. Czyli w praktyce odstępy między wstrzyknięciami u pacjenta z ciężką hemofilią A otrzymującego długoterminową profilaktykę krwawień można wydłużyć ok. 3–5 dni, a u wybranych chorych z bardzo korzystnymi parametrami farmakokinetycznymi, nawet do 7 dni. W badaniu klinicznym 3. fazy „roczna częstość krwawień” (annualized bleeding rate; ABR) u pacjentów otrzymujących regularne wstrzyknięcia rFVIII-Fc co 3 dni, 2 razy w tygodniu, co 4 dni i co 5 dni wyniosła odpowiednio 0,0; 0,0; 2,0 i 2,0.</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><b>WFH 2012, 2014 2017 (Świat)</b></p>	<p>Według światowych wytycznych WFH 2012 dotyczących leczenia hemofilii, koncentraty czynnika VIII są leczeniem z wyboru w hemofilii A.</p> <p>Wybór między czynnikiem rekombinowanym a czynnikiem osoczopochodnym 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><i>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 zastępują konsultacji lekarskiej, ani nie stanowią informacji o poszczególnych produktach leczniczych. Leczenie musi być zindywidualizowane, dostosowane do potrzeb pacjenta i dostępnych metod leczenia.</i></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 PTHiT, 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 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.</p> <p>W wytycznych wskazano, że produkty o <u>przedłużonym okresie półtrwania</u> (extended half-life, EHL) oferują teoretyczne korzyści wynikające z mniej częstszych wlewow i / lub osiągnięcie wyższych minimalnych poziomów czynnika krzepnięcia poprzez profilaktyczny tryb leczenia z częstotliwością wlewu porównywalną z konwencjonalnymi produktami.</p> <p><u>Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia (WFH 2014 – polska edycja)</u></p> <p>Sposób podania i schematy dawkowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Obecnie istnieją dwa protokoły profilaktyczne, dla których dostępne są dane długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>Protokół z Malmo: 25–40 j.m./kg na dawkę, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A, natomiast 2 razy w tygodniu u osób z hemofilią B.</li> <li>Protokół z Utrechtu: 15–30 j.m./kg na dawkę, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A, natomiast 2 razy w tygodniu u osób z hemofilią B.</li> </ul> </li> <li>Czasami nawet na obszarze jednego kraju wykorzystywane są różne protokoły podawania czynnika. Nadal istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu.</li> </ol>

	<p>3. Protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia.</p> <p>4. Jedną z możliwości leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego.</p> <p>5. Leczenie profilaktyczne najlepiej stosować rano, aby zabezpieczyć okresy największej aktywności pacjenta.</p> <p>6. Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest wskazane przed podjęciem aktywności o zwiększonym ryzyku urazu.</p>
<b>MASAC NHF 2017 (USA)</b>	<p>Produkty zawierające rekombinowany czynnik VIII są rekomendowane jako leczenie z wyboru pacjentów z hemofilią A. Wśród wymienionych produktów znalazł się preparat <b>Afstyla (zawierający lonoctocog alfa)</b> oraz preparaty: Advate, Eloctate (Elocta), Kogenate FS/ Helixate FS, Kovaltry, Xyntha (ReFacto AF), 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 czynnika 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> <p>Leczeniem z wyboru u osób z hemofilią A (niedobór czynnika VIII) jest rekombinowany czynnik VIII lub produkt wybrany przez pacjenta. Koncentrat pochodzący z osocza jest odpowiednią alternatywą w sytuacjach awaryjnych, gdy rekombinowany czynnik VIII nie jest dostępny. Krioprecypitat i świeże mrożone osocze nie są już zalecane w leczeniu osób z hemofilią A.</p> <p>Gdy krwawienie jest ciężkie, odpowiednia dawka czynnika VIII wynosi 50 jednostek / kg. Powinno to skutkować poziomem czynnika VIII wynoszącym 80-100%.</p> <p><i>Łagodna hemofilia A z zagrażającym życiu lub kończynie krwawieniem</i></p> <p>Osoby z łagodną hemofilią A (czynnik VIII większy niż 5%), u których występuje krwawienie zagrażające życiu lub kończynom, może odpowiedzieć na desmopresynę, jeśli wcześniej wykazano, że reagują na to leczenie.</p> <p>W przeciwnym razie leczenie jest takie samo jak w przypadku innych osób z hemofilią A.</p>
<b>MASAC NHF 2018 (USA)</b>	<p>Zaleca się stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia. W leczeniu łagodnej postaci hemofilii A wyróżnia się możliwość zastosowania desmopresyny, jednak nie zaleca się stosowania preparatu poniżej 2 roku życia. Wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia zarejestrowanych do stosowania w USA znajduje się oceniana interwencja (<b>Afstyla</b>) zalecana do stosowania u młodzieży i dzieci &gt; 12 rż w dawce 20-50 IU/kg 2-3 razy w tygodniu oraz u dzieci &lt; 12 rż w dawce 30-50 IU/kg 2-3 razy w tygodniu</p>
<b>EAHAD 2008 (Europa)</b>	<p>Leczenie profilaktyczne opiera się na stosowaniu rekombinowanych lub osoczopochodnych czynnikach krzepnięcia. Eksperti zwracają uwagę, że stosowanie rekombinowanych czynników VIII jest pozbawione ryzyka przeniesienia zakażeń, a zaawansowane technologie produkcji pozwoliły na eliminację białek zwierzęcych i ludzkich z preparatów.</p>
<b>NHC 2017 (Kraje nordyckie)</b>	<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).</p> <p>Według wytycznych cząsteczki o <u>przedłużonym okresie półtrwania</u> powinny być dokładnie ocenione pod kątem ich wartości ekonomicznej dla zdrowia. Tego rodzaju dane mogą być rejestrowane tylko w rejestrach.</p>
<b>AHCDO 2016 (Australia)</b>	<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 osoczopochodnych lub rekombinowanych czynników VIII zamiast krioprecypitatów lub FFP (osocze świeżo mrożone, ang. fresh frozen plasma).</p> <p>Wytyczne uznają bezpieczeństwo osoczopochodnych 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>
<b>UKHCDO 2010, UKHCDO 2008 (Wielka Brytania)</b>	<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 osoczopochodne 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 czynnik osoczopochodny (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. 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><i>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 zmienią oszacowania; poziom dowodów naukowych bardzo niski; D – jakiegokolwiek oszacowania są obarczone dużą niepewnością; 1 - silna rekomendacja, 2 – słaba rekomendacja.</i></p>
--	---

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



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych i jednego przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Opinia przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów dotycząca finansowania wnioskowanej technologii**

Pytanie z formularza	Bogdan Gajewski Prezes Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>„Afstyła jest koncentratem czynnika VIII krzepnięcia, wolnym od patogenów które może zawierać krew i jej składniki. Dzięki temu preparat ten jest w najwyższym stopniu bezpieczny pod względem możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. W zbiorowej pamięci społeczności chorych na hemofilię wciąż żyją wspomnienia masowych zakażeń pacjentów wirusami ludzkiego niedoboru odporności (HIV) oraz zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV) wskutek leczenia koncentratami osoczo pochodnych czynników krzepnięcia przed 1992 rokiem. W niektórych krajach blisko 100% populacji chorych na hemofilię uległo zakażeniom. Dzięki wprowadzonym późniejszym środkom bezpieczeństwa, zakażenia udało się wyeliminować, jednak stosowane dziś metody inaktywacji i usuwania wirusów w procesie produkcyjnym mają ograniczoną skuteczność wobec małych wirusów bezotoczkowych takich jak PARV4 i B19 czy prionów wywołujących ludzki wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba. PARV4 został opisany dopiero w 2005 roku; na szczęście zakażenie tym wirusem nie wywołuje istotnych klinicznie objawów. Nie można też wykluczyć pojawienia się nowych nieznanymi obecnie czynników zakaźnych, które będą rozpowszechniane za pośrednictwem leków osoczo pochodnych.</p> <p>Afstyła, tak jak pozostałe rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia o przedłużonym czasie działania, oferuje nieznacznie wydłużone czasy półtrwania wobec konwencjonalnych czynników krzepnięcia. W tym przypadku czas wydłużenia działania jest niewielki: wynosi 1,1 raza. Jesteśmy przeciw tworzeniu nieuzasadnionych nierówności, wyróżniających określonych chorych dlatego w obecnym systemie przetargów centralnych należy uwzględnić specyfikę działania czynnika rFVIII oraz rFVIII EHL i stworzyć warunki do konkurencji dla wszystkich rekombinowanych czynników krzepnięcia np. porównując stosowanie terapii przez miesiąc rFVIII i rFVIII EHL.”</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” i B. 94 „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, Nuwiq, NovoEight, Elocta);
- osoczo pochodne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (Immunate, Octanate).

Ponadto pacjenci chorujący na hemofilię A mają dostęp do koncentratów czynnika krzepnięcia VIII w ramach programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023”.

Konkretne preparaty czynnika VIII dostępne w ramach programów lekowych oraz programu polityki zdrowotnej wybierane są na drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Komparatory uwzględnione przez wnioskodawcę</b>		
<p><b>Rekombinowane czynniki krzepnięcia przynajmniej II generacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Advate (octocog alfa),</b></li> <li>• <b>Kogenate Bayer (oktokog alfa),</b></li> <li>• <b>NovoEight (turoctocog alfa),</b></li> <li>• <b>Nuwiq (simoktokog alfa),</b></li> <li>• <b>Elocta (efmoroktokog alfa).</b></li> </ul>	<p>„Mając na uwadze fakt, że produkty rekombinowane <math>\geq</math> II generacji są refundowane od dłuższego czasu oraz były już nabywane w procedurach przetargowych (a zatem są dostępne i stosowane w praktyce klinicznej) a także mając na uwadze czas, jaki upłynie przed umieszczeniem produktów Afstyła w wykazie leków refundowanych oraz przed ewentualnym zakupem wnioskowanego produktu w wyniku korzystnego rozstrzygnięcia procedury przetargowej, należy przyjąć, że do zajścia zasadniczych zmian i ustalenia równowagi w strukturze rynku refundowanych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII dojdzie jeszcze przed wejściem wnioskowanego produktu Afstyła do praktyki klinicznej. Wobec tego rozpoczęcie refundacji wnioskowanego produktu Afstyła spowoduje poszerzenie opcji wyboru rekombinowanego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII, natomiast nie będzie w żaden sposób wpływać na skalę stosowania preparatów osoczopochodnych.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty za komparatory dla ocenianej interwencji należy uznać wszystkie rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia VIII objęte finansowaniem w warunkach polskich, które dotyczą tej samej populacji pacjentów kwalifikujących się do postępowania profilaktycznego: Advate, Kogenate Bayer, Nuwiq, NovoEight i Elocta. Są to produkty, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną częściowo zastąpione przez wnioskowaną technologię, tym samym spełniające definicję właściwego komparatora w rozumieniu polskich Wytocznych HTA.</p> <p>Ponadto, obecnie w Polsce w związku z zakupem centralnym preparatów krzepnięcia najczęściej stosowanymi preparatami do leczenia hemofilii A wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia są Advate i NovoEight. Analogicznie jak Afstyła należą do III generacji koncentratów czynników krzepnięcia oraz są głównymi produktami rzeczywiście stosowanymi w leczeniu w Polsce, dlatego należy go traktować jako główne komparatory dla ocenianej interwencji w szczególności pod kątem porównania ekonomicznego (ZZP 2017). Podczas doboru komparatorów zdecydowano się na uwzględnienie także preparatów refundowanych innych generacji (np. Kogenate Bayer - II generacja), co zostało uznane za zasadne przez ekspertów Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji podczas analizy innych produktów leczniczych podobnej generacji (ReFacto AWA 2017.) [...]”</p>	<b>Wybór zasadny</b>
<b>Komparatory pominięte przez wnioskodawcę</b>		
		Komentarz pod tabelą

## 4. Ocena analizy klinicznej

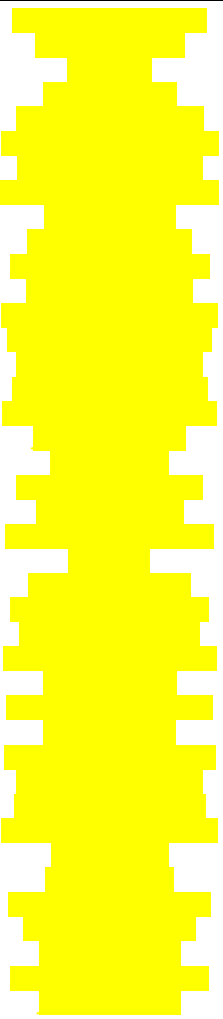
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego	
Populacja	Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy na hemofilię typu A, HA (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi)</li> <li>• Chorzy nowozdiagnozowani, wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi (ludzki-mi) – dopuszczano badania w populacji chorych wcześniej leczonych rFVIII lub pdFVIII (ze względu na rzadki charakter ocenianej jednostki chorobowej oraz ograniczone dane kliniczne dla ocenianej interwencji i komparatorów)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemofilia B (HB)</li> <li>• Mieszana populacja (HA i HB), bez prezentowanych wyników w podgrupie chorych na HA</li> </ul>	–
	Ciężkość choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka postać choroby, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII <math>\leq 1\%</math> poziomu normalnego (FVIII:C <math>\leq 1\%</math>, <math>\leq 0,01</math> IU/ml, <math>\leq 1</math> IU/dl)</li> <li>• Dopuszczano badania w populacji chorych, w których ciężką postacią choroby definiowano jako poziom aktywności czynników krzepnięcia VIII <math>\leq 2\%</math> poziomu normalnego (FVIII:C <math>\leq 2\%</math>, <math>\leq 0,02</math> IU/ml, <math>\leq 2</math> IU/dl), w niektórych źródłach nazywana jako postać umiarkowanie ciężka</li> <li>• Dopuszczano badania, których włączano chorych z ciężką postacią choroby, ale nie zdefiniowano tej postaci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umiarkowana (FVIII:C <math>&gt; 2\%</math>, <math>&gt; 0,02</math> IU/ml, <math>&gt; 2</math> IU/dl) lub łagodna postać HA (FVIII:C <math>&gt; 5\%</math>, <math>&gt; 0,05</math> IU/ml, <math>&gt; 5</math> IU/dl) lub brak zdefiniowanej ciężkości choroby</li> <li>• Nieciężka postać HA (non-severe) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak możliwości zdefiniowania nasilenia choroby</li> </ul> </li> <li>• HA o różnym nasileniu, bez prezentowanych wyników w podgrupie chorych na ciężką postać HA</li> </ul>	–
	Wiek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia</li> <li>• Dorośli lub mieszana populacja (dzieci i dorośli) – dotyczy tyko badań dla produktu Afstyła</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli</li> <li>• Mieszana populacja (dzieci i dorośli), bez prezentowanych wyników w podgrupie dzieci (<math>&lt; 18</math> roku życia)</li> </ul>	Wnioskodawca <i>a priori</i> zakłada włączanie badań z populacją dorosłą tylko w przypadku interwencji wnioskowanej (dla komparatorów zakłada włączanie wyłącznie badań z populacją pediatryczną)
	Wszystkie trzy kryteria dotyczące populacji (choroba, nasilenie, wiek) muszą być spełnione łącznie		Spełnienie tyko jednego lub dwóch kryteriów dotyczących populacji (spośród wymaganych trzech)	
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lonococog alfa, produkt leczniczy Afstyła, dawkowanie zgodne z ChPL Afstyła 2018</li> <li>• Leczenie profilaktyczne, leczenie doraźne (on demand), leczenie okołozabiegowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania oceniające małą dawkę leku (low dose)</li> </ul>	–	

<p><b>Komparatory</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia krwi VIII (rFVIII) przynajmniej II generacji, objęte finansowaniem w ramach programu lekowego – podana nazwa handlowa lub informacja umożliwiająca identyfikację leku:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ octocog alfa (produkt Advate i Kogenate Bayer), simoctocog alfa (produkt Nuwiq), turoctocog alfa (produkt NovoEight), efmoroctocog alfa (produkt Elocta) - dawkowanie zgodne z <i>ChPL</i></li> </ul> </li> <li>• Leki stosowane w ramach profilaktyki; dopuszczano badania, w których oceniano leczenie profilaktyczne oraz leczenie doraźne i okołozabiegowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rFVIII nie objęte finansowaniem w ramach programu lekowego, np. ReFacto</li> <li>• rFVIII I generacji, np. Recombinate</li> <li>• Osoczopochodne koncentraty czynnika krzepnięcia krwi VIII (pdFVIII)</li> <li>• Badania oceniające rFVIII bez podanej nazwy handlowej leku, bez możliwości identyfikacji leku</li> <li>• Badania oceniające kilka rFVIII lub rFVIII i pdFVIII, bez przedstawionych wyników oddzielnie dla każdego leku</li> <li>• Badania oceniające małą dawkę leku (<i>low dose</i>)</li> <li>• Badania oceniające wyłącznie leczenie doraźne lub okołozabiegowe (bez profilaktyki) – dotyczy komparatorów</li> </ul>	
<p><b>Punkty końcowe</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena skuteczności terapii: przeżycie całkowite, jakość życia, roczna częstość krwawień (ABR), roczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR), roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR), liczba krwawień w danym okresie obserwacji, uzyskanie hemostazy, liczba wlewów potrzebnych do zatrzymania krwawienia</li> <li>• Zużycie leku (np. roczne zużycie, wielkość dawki i częstotliwość podania)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmakokinetyka i farmakodynamika (maksymalne stężenie leku – <math>C_{max}</math>, odzysk przyrostowy – IR, pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu – AUC, okres półtrwania – <math>t_{1/2}</math>, klirens – CL, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – <math>V_{ss}</math>, średni czas obecności leku – MRT)</li> </ul> </li> <li>• Ocena bezpieczeństwa terapii: zdarzenia niepożądane (AEs), w tym ciężkie (<i>serious</i>), poważne (<i>severe</i>), związane z leczeniem (<i>treatment-related</i>), prowadzące do zakończenia leczenia, zgonu, tolerancja wlewu, immunogenność</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania dla komparatorów: oceniające punkty końcowe nie prezentowane w badaniach dla produktu Afstyla</li> </ul>	<p>–</p>
<p><b>Typ badań (metodyka)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania z randomizacją (RCT)</li> <li>• Badania bez randomizacji: z grupą kontrolną i jednoramienne, badania eksperymentalne, obserwacyjne, kohortowe, kliniczno-kontrolne, postmarketingowe, na podstawie rejestru, kart szpitalnych itd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisy przypadków, badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach</li> <li>• Opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi lub przeglądy systematyczne</li> </ul>	<p>–</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeglądy systematyczne oceniające produkt Afstyła w populacji chorych na HA</li> </ul>	oceniające inne rFVIII lub pdFVIII	
<b>Inne</b>	Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.	–	–

HA – hemofilia A; HB – hemofilia B

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeszukał (data przeszukania: 18.07.2018 r.) następujące bazy danych pod kątem badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu) oraz doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 20.07.2018 r., konferencje z lat 2016-2018):

- Academy of Managed Care Pharmacy Nexus – z lat 2016 i 2017,
- AMCP Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting – z lat 2016-2018,
- World Federation of Hemophilia World Congress – z lat 2016 i 2018,
- Mastering Immunity Europe – z lat 2016-2018,
- XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 63rd Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting – z lat 2016 i 2018.

Wnioskodawca włączył do analizy badanie Mahlangu 2016 (dotyczące wnioskowanej technologii) pomimo tego, że spełnia ono jedno z kryteriów wykluczenia (tj. „*badania z mieszaną populacją (dzieci i dorośli), bez prezentowanych wyników w podgrupie dzieci*”).

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

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca do analizy klinicznej włączył ogółem 24 publikacje opisujące 19 badań:

- 2 badania dla **lonoctocogu alfa** (produkty Afstyła): Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016;  
1 publikacja opisująca pierwszy etap badania Mahlangu 2016 - porównanie lonoctocogu alfa (Afstyła) vs octocogu alfa (Advate) w zakresie farmakokinetyki: Klamroth 2016;
- 4 badania dla **octocogu alfa** (produkty III generacji – Advate): Auerswald 2012, EPIC (Auerswald 2015), Blanchette 2008, Tarantino 2004 oraz publikacja Fischer 2011 (do Blanchette 2008 i Tarantino 2004);
- 6 badań dla **octocogu alfa** (produkty II generacji – Kogenate Bayer): Barnes 2006, Giangrande 2002, Kreuz 2005, ReCARE (Li 2017), JOS (Manco-Johnson 2007), PAC (Zhao 2017);
- 3 badania dla **simoctocogu alfa** (produkty IV generacji – Nuwiq): GENA-03 (Klukowska 2016), GENA-13 (Klukowska 2018), NuProtect (Liesner 2018);
- 3 badania dla **turoctocogu alfa** (produkty II generacji – NovoEight): guardian<sup>TM3</sup> (Kulkarni 2013), guardian<sup>TM1</sup> (Lentz 2013), guardian<sup>TM2</sup> (Ozelo 2015 i Lentz 2016);
- 3 badania dla **efmoroctocogu alfa** (produkty IV generacji o przedłużonym działaniu – Elocta): ASPIRE (Nolan 2016), Wang 2018, Kids A-LONG (Young 2015).

Prawie wszystkie analizowane badania były prospektywnymi próbami bez randomizacji i grupy kontrolnej (nie porównywano w nich różnych czynników krzepnięcia VIII). Jedynie badania ReCARE i Wang 2018 miały charakter retrospektywny. Próba JOS była z kolei badaniem randomizowanym, w którym stosowano produkt Kogenate Bayer lub Kogenate FS w schemacie profilaktyki i podania doraźnego.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca zidentyfikował dwa badania oceniające farmakokinetykę, skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lonoctocogu alfa (rFVIII-SC, produkty Afstyla) w populacji chorych na ciężką postać hemofilii typu A (*severe HA*, aktywność FVIII < 1% normy), jedno badanie prowadzone było w populacji wyłącznie dzieci – *Stasyshyn 2017*, a drugie włączało dorosłych i młodzież, w wieku od 12 do 65 roku życia – *Mahlangu 2016*. Ponadto wnioskodawca włączył do analizy publikację / badanie *Klamroth 2016*, w którym oceniano profil farmakokinetyczny lonoctocogu alfa w porównaniu do octocogu alfa u dorosłych chorych na ciężką postać HA (badanie to stanowiło pierwszy etap do badania *Mahlangu 2016*<sup>2</sup>).

W badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016* uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni produktami zawierającymi VIII czynnik krzepnięcia (PTPs, z ang. *previously treated patients*), rekombinowanymi (rFVIII) lub osoczo pochodnymi (pdFVIII). W ramach ocenianej terapii u chorych stosowano leczenie profilaktyczne lub doraźne (ang. *on demand*), a w *Mahlangu 2016* dodatkowo leczenie okołozabiegowe. Dawkowanie ustalane było przez lekarzy na podstawie stosowanego przed włączeniem do badania schematu leczenia, danych farmakokinetycznych, stanu klinicznego pacjenta oraz rodzaju wykonywanego zabiegu chirurgicznego w grupie leczonej okołoperacyjnie. W przypadku leczenia doraźnego, dawka i częstość podania były zgodne z wytycznymi *World Federation of Hemophilia* ustalonymi ze względu na miejsce krwawienia oraz jego intensywność.

Obydwa badania były wielośrodkowymi, prospektywnymi jednoramiennymi próbami eksperymentalnymi bez zaślepienia, finansowanymi przez CSL Behring.

We włączonych badaniach ocenę farmakokinetyki wykonano przy pomocy standardowego modelu niekompartmentowego, zarówno z uwzględnieniem, jak i bez korekty o wyjściową wartość aktywności VIII czynnika krzepnięcia krwi. W ramach tej oceny zaplanowano pomiar następujących parametrów: odzysk przyrostowy (IR, z ang. *incremental recovery*), pole pod krzywą aktywności leku od czasu (AUC, z ang. *area under the curve*), okres półtrwania leku w organizmie ( $t_{1/2}$ ), klirens (CL, z ang. *clearance*), objętość dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{ss}$ , z ang. *volume of distribution at steady-state*), średni czas obecności leku w organizmie (MRT, z ang. *mean residence time*) oraz maksymalne zaobserwowaną aktywność leku ( $C_{max}$ ).

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono na podstawie oceny rocznej częstości występowania epizodów krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*), w szczególności spontanicznych krwawień, występujących bez wyraźnej zewnętrznej przyczyny (AsBR, z ang. *annualised spontaneous bleeding rate*).

W ramach oceny bezpieczeństwa, w obu badaniach, zaplanowano ocenę ryzyka pojawienia się inhibitora czynnika VIII, a także przeciwciał IgG i/lub IgM przeciwko rFVIII (ADAs, z ang. *anti-drug-antibodies*) oraz przeciwciał przeciwko białkom komórek jajnika chomika chińskiego w czasie leczenia lonoctocogiem alfa. Ponadto oceniano tolerancję wlewów leku (w ocenie pacjentów oraz lekarzy), a także występowania zdarzeń niepożądanych (AEs).

W tabeli poniżej przedstawiono opis badań oceniających stosowanie lonoctocogu alfa.

---

<sup>2</sup> Badanie *Mahlangu 2016* składało się z trzech etapów. W pierwszym etapie badania 27 pacjentów poddano ocenie parametrów farmakokinetycznych (wyniki tej analizy w publikacji *Klamroth 2016*), spośród których 26 włączono do drugiego etapu badania – 14 do profilaktycznego i 12 do doraźnego schematu leczenia lonoctocogiem alfa. Do trzeciego etapu badania dodatkowo włączono 148 pacjentów, z których 1 chory wycofał zgodę na udział w badaniu. Na początku trzeciej części badania 64 pacjentów poddano ocenie farmakokinetycznej (u 30 z nich wykonano ponowną ocenę PK po upływie 3-6 miesięcy od rozpoczęcia badania). Następnie, analogicznie jak w drugim etapie badania chorych przydzielono do leczenia profilaktycznego (N = 132) lub doraźnego (N = 15).



Tabela 15. Charakterystyka badań dotyczących wnioskowanej technologii

Badanie	Stasyshyn 2017	Mahlangu 2016	Klamroth 2016
Typ badania	Prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne, nierandomizowane, bez zaślepienia, fazy III	Prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne, nierandomizowane, bez zaślepienia, fazy I/III	Prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji, z grupą kontrolną Badanie stanowi jedną z części (1 etap) badania Mahlangu 2016
Klasyfikacja AOTMiT	IID	IID	IIC
Liczba ośrodków	37 (0 w Polsce)	Wieloośrodkowe (3 w Polsce)	Wieloośrodkowe, międzynarodowe
Sponsor	CSL Behring	CSL Behring	CSL Behring GmbH
Okres obserwacji	Ogółem 5239 EDs Mediana 5,6 mies.	Ogółem 14306 EDs (u 174 pacjentów)	Ocena PK po pojedynczym podaniu leku
Typ analiz	Skuteczność, farmakokinetyka i bezpieczeństwo	Skuteczność, farmakokinetyka i bezpieczeństwo	Farmakokinetyka i bezpieczeństwo
Liczba chorych	84 (81 - profilaktyka; 3 - leczenie doraźne)	175 (146 - profilaktyka; 27 - leczenie doraźne)	27
Pomiar PK	39 chorych	92 chorych (etap I - 27; etap III - 65)	27
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka hemofilia A, aktywność czynnik VIII &lt;1% normy</li> <li>• Wcześniejsze leczenie FVIII, &gt;50 EDs przed włączeniem do badania</li> <li>• Wiek &lt;12 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka hemofilia A, aktywność czynnika VIII &lt;1% normy</li> <li>• Wcześniejsze leczenie pdFVIII lub rFVIII, &gt;150 EDs przed włączeniem do badania</li> <li>• I i II etap badania: mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat</li> <li>• III etap badania: mężczyźni w wieku od 12 do 65 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mężczyźni z ciężką hemofilią A, aktywność FVIII &lt;1% normy</li> <li>• Wiek: 12-65 lat</li> <li>• Wcześniejsze leczenie czynnikiem VIII, ≥150 EDs</li> </ul>
(Wybrane) Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykrywalne miano inhibitorów czynnika VIII w czasie screeningu lub obecność inhibitorów w wywiadzie (u pacjenta lub krewnych pierwszego stopnia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykrywalne miano inhibitorów czynnika VIII w czasie screeningu lub obecność inhibitorów w wywiadzie (u pacjenta lub krewnych pierwszego stopnia)</li> <li>• Immunosupresja (w tym mała liczba CD4 u pacjentów HIV-dodatnich)</li> <li>• Potwierdzone wrodzone lub nabyte zaburzenie krzepnięcia inne niż wrodzony niedobór FVIII</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność inhibitora</li> </ul>

Pomiar PK – pomiar parametrów farmakokinetycznych; EDs – dni ekspozycji na lek (z ang. exposure days);

W tabeli poniżej przedstawiono skrótowy opis badań dotyczących komparatorów. Szczegółowy opis badań znajduje się w analizie klinicznej wnioskodawcy (Rozdział 16.8 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu).

Tabela 16. Skrótowa charakterystyka badań dotyczących komparatorów

produkty Kogenate Bayer (octocog alfa)						
Badanie	Giangrande 2002	Barnes 2006	Kreuz 2005	PAC	JOS	ReCARE
Liczba pts	31	20	61	30	65	183
Typ badania	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne				IVC, inne badanie grupy pacjentów \$	IVB, opisowe retrospektywne badanie nRCT, bez grupy kontrolnej

Liczba ośrodków	19 (Europa i Izrael)	1 (Kanada)	32 (Ameryka Północna i Unia Europejska)	Wieloośrodkowe <sup>ss</sup>		12 (Chiny)
Okres obserwacji [mies.]	średnia EDs: 85 (zakres: 5-272); łącznie 2622 EDs	do 48 godzin po podaniu (ocena PK)	≥2 lata (≥20 EDs) średnia EDs: 797 (SD: 258) mediana EDs: 887 (zakres: 8-1123)	12 tyg. terapii doraźnej + 12 tyg. profilaktyki	średni czas udziału pts. w badaniu: 49 mies. (zakres: 48-58)	chorych włączano między 01.12.2007 a 31.05.2013
<b>produkty Advate (octocog alfa)</b>						
<b>Badanie</b>	<b>EPIC</b>		<b>Auerswald 2012</b>	<b>Blanchette 2008</b>	<b>Tarantino 2004</b>	
Liczba pts	19		55	53	111 (w tym 47† pts w wieku 10-17)	
Typ badania	IIIC, prospektywne badanie bez randomizacji z historyczną <sup>#</sup> grupą kontrolną		IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne			
Liczba ośrodków	B/d		24 (międzynarodowe)	23 (Ameryka Północna i Europa)	B/d	
Okres obserwacji [mies.]	badanie zostało przedwcześnie zakończone††		do 75 EDs lub do 3 lat	≥50 EDs lub 6 mies.‡	mediana: 293 (IQR: 261; 336) dni†	
<b>produkty NovoEight (turoctocog alfa)</b>						
<b>Badanie</b>	<b>guardian<sup>TM</sup>3</b>	<b>guardian<sup>TM</sup>1</b>		<b>guardian<sup>TM</sup>2</b>		
Liczba pts	63	150 (w tym 24 pts w wieku 12-17 lat)		199 (w tym 78 pts w wieku 12-17 lat)		
Typ badania	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne					
Liczba ośrodków	26 (11 krajów, w tym Polska)	wieloośrodkowe (15 krajów)		52 (19 krajów, w tym Polska)		
Okres obserwacji [mies.]	średnia EDs na lek: 60 (zakres: 20-104) w okresie 4,5 mies. udziału w badaniu	średnia EDs na lek: 85 (zakres: 11-172) w okresie 6 mies. udziału w badaniu <sup>^^</sup>		451,6 pacjento-lat; 72320 EDs; średnia ekspozycja na pacjenta: 361,6 EDs (dane z Lentz 2016) w okresie >4 lat udziału w badaniu		
<b>produkty Nuwiq (simoctocog alfa)</b>						
<b>Badanie</b>	<b>GENA-03</b>	<b>GENA-13</b>		<b>NuProtect</b>		
Liczba pts	59	49 z 59 dzieci, które ukończyły GENA-03		66		
Typ badania	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne					
Liczba ośrodków	15 (7 krajów, w tym Polska)	10 (6 krajów, w tym Polska)		25 (14 krajów)		
Okres obserwacji [mies.]	profilaktyka: średnia EDs na lek 89,8 (SD: 22,3)	mediana: 30,1 (zakres: 9,6-53,2), średnia: 29,4 (SD: 6,9) miesiąca; średnia EDs na lek: 415 (SD: 107), mediana: 424 (zakres: 145-802)		mediana EDs na lek: 43,0 (zakres: 4-120)		
<b>produkty Elocta (efmorococog alfa)</b>						
<b>Badanie</b>	<b>Kids A-LONG</b>	<b>ASPIRE</b>		<b>Wang 2018</b>		
Liczba pts	71 (z nich 69 otrzymało produkt Elocta)	61 z 67 dzieci, które ukończyły Kids A-LONG		17** (w tym 15 pts w wieku ≤18 lat)		
Typ badania	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne			IVB, opisowe retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej, na podstawie rejestru		
Liczba ośrodków	23 (8 krajów)	B/d		B/d		
Okres obserwacji [mies.]	mediana: 6,12* mies.	mediana: 23,9 tyg.#		średnia EDs 232 (zakres: 133-329) dla wszystkich chorych leczonych FVIII		

Pts. – pacjenci; nRCT – badanie nierandomizowane; EDs – dni ekspozycji na lek; PK – farmakokinetyka, b/d – brak danych

\* - obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

\*\* - w próbie uwzględniono 36 pacjentów, z czego 17 miało hemofilię A;

# - analiza *interim* – data odcięcia danych 6 stycznia 2014 r.; w podgrupie chorych <6 lat 10,6 tyg., a w podgrupie 6 do <12 lat 28,7 tyg.; od momentu rozpoczęcia badania Kids A-LONG do wykonania analizy *interim* chorzy poddani zostali 51,1 skumulowanym tyg. terapii rFVIII Fc (23 [37,7%] chorych otrzymywało leczenie przez ≥1 rok), a mediana skumulowanych EDs na rFVIII Fc wynosiła 103,0 (35 [57,4%] pacjentów miało ≥100 EDs);



## - w badaniu historyczna grupa kontrolna stanowiła odniesienie dla hipotezy próby – czy zastosowanie analizowanego leczenia spowoduje  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości występowania inhibitora FVIII w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej otrzymującej standardową profilaktykę;

^ - w badaniu uwzględniono również dorosłych pacjentów z badania A-LONG (N=151), ta grupa nie została opisana w niniejszym raporcie;

^^ - dla wszystkich pacjentów (N=150);

† - dane na podstawie publikacji Fischer 2011; przedstawiono informacje na temat pacjentów w wieku 10-17 lat z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII  $< 1\%$ ); uwzględniono jedynie dane dla chorych w wieku  $< 18$  lat;

†† - ponieważ odsetek chorych, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora, wskazywał na to, że cel badania (opisany w przypisie ##) nie jest możliwy do osiągnięcia przy założonej liczbie pacjentów, próba została przerwana przedwcześnie;

‡ - w podgrupie pacjentów z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII  $< 1\%$ ) mediana ekspozycji wyniosła 396 (IQR: 260; 455) dni;

\$ - próba była badaniem randomizowanym, w którym stosowano produkt Kogenate Bayer lub Kogenate FS w schemacie profilaktyki i postępowania doraźnego; ponieważ porównanie obu schematów nie jest przedmiotem oceny niniejszego raportu, badanie opisano jako prospektywne z wyróżnieniem dwóch podgrup leczenia;

\$\$ - na podstawie afiliacji autorów publikacji;

### Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badań

Do analizowanych badań włączano chorych z hemofilią A. W większości analizowanych prób wymagano, aby choroba występowała w stopniu ciężkim, jednak badania różniły się definicją takiej postaci schorzenia. W badaniach dotyczących produktów NovoEight i Nuwiq, badaniach Kids A-LONG i ASPIRE dla produktów Elocta oraz PAC dla produktów Kogenate Bayer ciężka hemofilia oznaczała aktywność FVIII  $\leq 1\%$  normy. Także w badaniu Wang 2018 (produkt Elocta) podano, że u włączanych pacjentów musiała występować ciężka hemofilia A, jednak nie sprecyzowano jej szczegółowej definicji. W 3 badaniach opisujących produkty Kogenate Bayer (Giangrande 2002, Kreuz 2005 i JOS) podano, że włączano pacjentów z ciężką hemofilią A, jednak określono ją jako aktywność FVIII  $< 2\%$  normy. Podobną aktywność ( $\leq 2\%$ ) jako kryterium włączenia przyjęto w próbach przedstawiających dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktu Advate (EPIC, Auerswald 2012, Blanchette 2008 i Tarantino 2004), jednak w wymienionych badaniach taką postać choroby nazywano umiarkowanie ciężką lub ciężką. Z kolei w badaniach Barnes 2006 i ReCARE (produkty Kogenate Bayer) włączano pacjentów z hemofilią A umiarkowaną i ciężką, ale nie podano dokładnych definicji takich postaci schorzenia. W części badań sprecyzowano, że włączano jedynie chłopców lub mężczyzn (guardian<sup>TM</sup>3, guardian<sup>TM</sup>1 i guardian<sup>TM</sup>2, Kids A-LONG, EPIC, Barnes 2006, Kreuz 2005, JOS i ReCARE).

W większości analizowanych badań włączano dzieci i młodzież, ale w części badań uwzględniono także chorych dorosłych (guardian<sup>TM</sup>1, guardian<sup>TM</sup>2 i Tarantino 2004) lub nie sprecyzowano kryterium wiekowego rekrutowanych pacjentów (Wang 2018, GENA-03 i NuProtect). Szczegóły dotyczące wieku włączanych do badań pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

We wszystkich badaniach opisujących produkty NovoEight i Elocta wymagano, aby chorzy byli wcześniej leczeni (PTPs [ang. previously treated patients]; często stosowano kryterium  $\geq 50$  lub 150 EDs na jakikolwiek produkt FVIII) – ponadto wcześniejszą terapię FVIII musieli także otrzymywać pacjenci z badań GENA-03, GENA-13, Blanchette 2008, Tarantino 2004, Barnes 2006, PAC i ReCARE). Z kolei w badaniu NuProtect włączano pacjentów wcześniej nieleczonych (PUPs, ang. previously untreated patients), a w badaniach EPIC, Auerswald 2012, Giangrande 2002, Kreuz 2005 populację tę poszerzono o chorych leczonych wcześniej minimalnie (MTPs, z ang. minimally treated patients). W badaniu JOS nie podano informacji na temat wcześniejszego leczenia, ale dane ze strony clinicaltrial.com (określenie stosowanej terapii jako primary) mogły wskazywać, że włączano PUPs.

Wśród najczęstszych kryteriów wykluczających pacjentów z udziału w badaniach można wyróżnić: obecność inhibitora FVIII (obecnie lub w wywiadzie; guardian<sup>TM</sup>1, guardian<sup>TM</sup>3, Kids A-LONG, GENA-03, EPIC, Auerswald 2012, Blanchette 2008, Tarantino 2004, Barnes 2006, JOS, PAC i ReCARE), niedobór odporności (badania guardian<sup>TM</sup>1, guardian<sup>TM</sup>3, GENA-03, Kids A-LONG, Tarantino 2004 i ReCARE), otrzymywanie leków immunomodulujących (próby Kids A-LONG, GENA-03, NuProtect, Tarantino 2004 i PAC), nieprawidłowa funkcja wątroby i nerek oraz wartości innych parametrów laboratoryjnych (próby Kids ALONG, GENA-03, NuProtect, Tarantino 2004, Kreuz 2005, JOS, PAC i ReCARE) czy uczestnictwo w innym badaniu klinicznym (badania Kids A-LONG i NuProtect).

Tabela 17. Porównanie pomiędzy włączonymi do analizy badaniami w zakresie ilości pacjentów, ich wieku oraz rocznego zużycia leku na osobę

Produkt	Afstyla (lonococog alfa)			Kogenate Bayer (octocog alfa)						Advate (octocog alfa)				NovoEight (turococog alfa)			Nuwiq (simococog alfa)			Elocta (efmorococog alfa)			
	Badanie	Stasyshyn 2017	Mahlangu 2016	Klamroth 2016	Giangrande 2002	Barnes 2006	Kreuz 2005	PAC	JOS	ReCARE	EPIC	Auerswald 2012	Blanchette 2008	Tarantino 2004	guardian™3	guardian™1	guardian™2	GENA-03	GENA-13	NuProtect	Kids A-LONG	ASPIRE	Wang 2018
N	N	84	174	27	31	20	61	30	65	183	19	55	53**	47	63	24	78	59	49	66	71	61	17
	N ≤18 lat		14	-										B/d									15
Wiek [lat]	średnia	-	-	35,4	13,3 mies.	12,8	13,3 / 7,8* mies.	-	1,6	7,1	-	-	3,1	-	6,1	14		6,1	6,7	-	-	-	-
	mediana	7,0	29,5	-	-	-	-	12,0	-	-	49 tyg.	7 mies.	-	13,9	-	-		-	-	13,0 mies.	5,0	4,5 / 9,0^	13,9
	zakres	(1-11)	(12-64)	(19-60)	(2-27) mies.	(4,4-18,1)	(2,0-27,0) / (0,1-25,7)*	(2-15)	B/d	SD: 4,23	(11-52) tyg.	(14 dni - 16 mies.)	SD: 1,5	(IQR: 12,2; 15,8)	SD: 2,9	SD: 1,6	B/d	SD: 2,97	SD: 3,1	(3-135) mies.	(1-11)	(2-6) / (6-12)^	(2-43) dla całej populacji (N=36)
Masa ciała	średnia	-	74,6	77,86		55,5	9,3 / 8,3*			30,22					24,6	52,6		26,7	29,3		-		
	mediana	25,00	-	-	B/d	-	-			-					-	-		-	-		21,30		
	zakres	10,0-87,5	SD: 16,99	59-100		SD: 20,1	SD: 2,3 / 3,0*	B/d	B/d	SD: 17,031 (n=175)	B/d	B/d	B/d	B/d	SD: 10,0	SD: 12,7	B/d	12,33	SD: 14,2	B/d	13,0-59,6	B/d	B/d

\* Europa / Ameryka Północna

\*\* populacja ogólna (N=53), ciężka HA (N=46); dane z Fischer 2011

^ &lt; 6 lat (N = 30) / 6 - &lt; 12 lat (N = 31)

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

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do analizy za pomocą skali NICE (dla badań jednoramiennych).

Jakość badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Jakość badań włączonych do analizy – ocena według skali NICE**

Interwencja	Badanie	Ocena według skali NICE
Afstyła (lonoctocog alfa)	Stasyshyn 2017	7/8
	Mahlangu 2016	7/8
Kogenate Bayer (octocog alfa)	Giangrande 2002	7/8
	Barnes 2006	6/8
	Kreuz 2005	7/8
	PAC	7/8
	JOS	8/8
	ReCARE	6/8
Advate (octocog alfa)	EPIC	6/8
	Auerswald 2012	7/8
	Blanchette 2008	7/8
	Tarantino 2004	7/8
NovoEight (turoctocog alfa)	guardian™3	7/8
	guardian™1	7/8
	guardian™2	7/8
Nuwiq (simoctocog alfa)	GENA-03	7/8
	GENA-13	7/8
	NuProtect	7/8
Elocta (efmorococog alfa)	Kids A-LONG	7/8
	ASPIRE	7/8
	Wang 2018	6/8

#### **OGRANICZENIA WEDŁUG WNIOSKODAWCY**

- „Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących produkt Afstyła z innymi koncentratami rekombinowanego czynnika VIII, wyciągnięcie wiarygodnych wniosków o relatywnej ich skuteczności i bezpieczeństwie jest obciążone dużymi ograniczeniami. Brak jest również badań RCT umożliwiających wykonanie porównania pośredniego, w raporcie nie przeprowadzono więc syntezy ilościowej dowodów; wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie w formie tabelarycznej;
- Niniejsza analiza efektywności klinicznej produktu Afstyła oparta jest na wynikach jednoramiennych badań eksperymentalnych; brak jest badania porównującego skuteczność i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa z komparatorami; jedyne badanie porównujące produkt Afstyła z komparatorem (octocog alfa, produkt Advate) prezentuje wyniki analizy farmakokinetycznej oraz krótkookresową ocenę bezpieczeństwa, ponadto badanie to obarczone jest poważnym ograniczeniem dotyczącym populacji – ocena dotyczy wyłącznie dorosłych pacjentów, ale ze względu na bardzo graniczone dowody, dla produktu Afstyła poszerzono kryteria selekcji i włączano również badania prowadzone w populacji osób dorosłych;
- Ze względu na brak możliwości statystycznego porównania farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami zdecydowano się na zestawienie wyników badań, celem przedyskutowania różnic i podobieństwa uzyskiwanych wyników; jednak takie zestawienie cechuje się szeregiem ograniczeń (różny okres prowadzenia badań, różne kryteria selekcji, różne definicje ciężkości choroby, różne dawkowanie poszczególnych leków i ogółem warunki w badaniach), więc do wnioskowania należy podchodzić z dużą ostrożnością;
- Ograniczenie stanowi heterogeniczność populacji, różnicowanie pod względem interwencji oraz raportowanie wyników tych samych pacjentów w różnych publikacjach (częściowe pokrywanie się

populacji) – w badaniu ASPIRE (produkt Elocta) stanowiącym fazę wydłużoną badania Kids ALONG i badaniu guardian<sup>TM</sup>2 (produkt NovoEight), w którym leczenie kontynuowali chorzy z badań guardian<sup>TM</sup>3 i guardian<sup>TM</sup>1;

- Brak jest badań oceniających efektywność kliniczną czynników krzepnięcia w populacji kobiet z ciężką hemofilią A; należy jednak zaznaczyć, że współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski i wynosi 0,1 zachorowań/100 tys. kobiet rocznie;
- Dane dotyczące skuteczności lonoctocogu alfa w leczeniu krwawień podczas zabiegów chirurgicznych są bardzo ograniczone, dotyczą oceny 16 zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych u 13 pacjentów w badaniu Mahlangu 2016, nie podano informacji o wieku tych osób;

Również w badaniach dla komparatorów dane dotyczące doraźnego podania w związku z zabiegiem chirurgicznym są bardzo ograniczone – dla NovoEight skumulowane dane z badań guardian<sup>TM</sup>1 i guardian<sup>TM</sup>2 dostarczają danych jedynie o 11 pacjentach poddanych zabiegom chirurgicznym, ale nie podano wieku tych chorych (a są to badania w mieszanej wiekowo populacji), dla produktu Kogenate Bayer w badaniu Giangrande 2002 dostępne są dane o 7 zabiegach chirurgicznych u 7 chorych, a w badaniu Kreuz 2005 – 27 zabiegach u 22 chorych, dla produktu Advate w badaniu Blanchette 2008 dostępne są dane o 5 operacjach u 7 chorych, dla produktu Nuwiq w badaniu GENA-03 dostępne są dane o 5 poważnych operacjach u 5 pacjentów, w badaniu NuProtect u 13 chorych wykonano 14 zabiegów, a dla produktu Elocta w badaniu Kids A-LONG podano informacje na temat 7 zabiegów u 7 chorych;

- Nie w każdym badaniu dla produktu Afstyła włączona populacja odpowiada populacji wnioskowanej – tylko w badaniu Stasyshyn 2017 oceniano populację wyłącznie dzieci (< 12 lat) z ciężką postacią hemofilii A (aktywność FVIII < 1% normy), należy dodać, że w badaniu tym nie wprowadzono ograniczenia dla dolnej granicy wieku – do badania włączono również chorych w 1 roku życia; natomiast w pozostałych dwóch badaniach występuje niezgodność pod względem wieku ocenianych pacjentów: w badaniu Klamroth 2016 uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy, natomiast w badaniu Mahlangu 2016 chorzy w wieku 12-65 lat (brak wyników w podgrupie dzieci); jednak ze względu na ograniczone dane dotyczące oceny produktu Afstyła, zdecydowano się poszerzyć kryteria selekcji i dla lonoctocogu alfa włączano wszystkie badania prowadzone w populacji chorych na ciężką postać hemofilii A, bez względu na wiek ocenianych pacjentów;
- Ze względu na fakt, że dopuszczenie do obrotu leku Afstyła miało miejsce w styczniu 2017 roku brak jest badań oceniających bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji w ramach rutynowej praktyki klinicznej;
- Obecnie brak jest badań dla lonoctocogu alfa w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (PUPs, z ang. previously untreated patients), ale rejestracja leku Afstyła została poszerzona o tą grupę chorych; również EMA i FDA dopuściła stosowanie leku w populacji osób wcześniej nieleczonych, bez dodatkowych dowodów jego skuteczności w takiej grupie; należy również zaznaczyć, że w przypadku komparatorów (turoctocog alfa, efmoroctocog alfa) również brak jest dowodów skuteczności i bezpieczeństwa terapii u chorych wcześniej nieleczonych, na co została zwrócona uwaga w Analizach weryfikacyjnych dla poszczególnych wniosków refundacyjnych (AWA NovoEight 2015, AWA Elocta 2016), jednak było to ograniczenie akceptowalne, leki dostały pozytywną decyzję refundacyjną i obecnie są dostępne w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” (MZ 26/04/2018);

W momencie przeprowadzania Analizy weryfikacyjnej dla simoctocogu alfa (AWA Nuwiq 2015) wszystkie dostępne badania były prowadzone w populacji wcześniej leczonej (PTPs), jednak w późniejszym okresie opublikowano wyniki badania NuProtect (Liesner 2018) w populacji dzieci wcześniej nieleczonych (PUPs);

Badania dla pozostałych komparatorów prowadzone były w zróżnicowanych pod względem wcześniejszego leczenia populacjach:

- Produkt Advate – dane dla PUPs lub MTPs (badanie EPIC i Auerswald 2012) oraz PTPs (Blanchette 2008 i Tarantino 2004),
- Produkt Kogenate Bayer – dane dla PUPs lub MTPs (badanie Giangrande 2002 i Kreuz 2005) oraz PTPs (badanie Barnes 2006, ReCARE i PAC), w badaniu JOS (Joint Outcome Study) brak informacji na temat wcześniejszego leczenia, ale włączano dzieci ≤ 30 miesiąca życia, a na [clinicaltrials.com](http://clinicaltrials.com) podano oficjalny tytuł badania: „A Clinical Trial of Primary Prophylaxis Against Joint Disease in Children With Severe Hemophilia” – co sugeruje, że są to PUPs;

Należy jednak zaznaczyć, że aktualnie dla produktu Afstyła w toku jest badanie kliniczne III fazy NCT02172950, w którym udział oprócz chorych na ciężką postać HA wcześniej leczonych



produktami FVIII (PTPs,  $N \geq 200$ ) wezmą również udział chorzy nie leczeni wcześniej jakimikolwiek produktami FVIII (PUPs,  $N \geq 50$ ); badanie jest fazą wydłużoną mającą na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności lonoctocogu alfa stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień, które szacunkowo zakończy się w 2023 roku (data zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego w 2021 roku); w badaniu zaplanowano dwie dodatkowe analizy: ocenę lonoctocogu alfa w podaniach okołoperacyjnych u chorych PTPs i PUPs, oraz ocenę lonoctocogu alfa stosowanego ramach indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) w podgrupie chorych PUPs, u których powstanie inhibitor dla rFVIII-SC;

- W badaniach dla produktu Afstyła uczestniczyli wyłącznie chorzy z ciężką postacią hemofilii A definiowaną jako aktywność czynnika VIII  $< 1\%$  normy,
  - Natomiast tylko w niektórych badaniach dla komparatorów włączano chorych z tak zdefiniowaną ciężką postacią HA – Nuwiq: wszystkie badania (GENA-03, NuProtect), dla Advate w badaniu EPIC wszyscy włączeni chorzy mieli FVIII:C  $< 1\%$  (mimo że w kryteriach włączenia zdefiniowano próg aktywności FVIII  $\leq 2\%$ ), NovoEight: wszystkie badania FVIII:C  $\leq 1\%$  (guardian<sup>TM</sup>1, guardian<sup>TM</sup>2, guardian<sup>TM</sup>3), Elocta: badania Kids A-LONG i ASPIRE FVIII:C  $\leq 1\%$ , Kogenate Bayer: badanie Giangrande 2002 FVIII:C  $\leq 1\%$ , badanie PAC FVIII:C  $< 1\%$ ,
  - W innych badaniach ciężką postać choroby definiowano jako poziom aktywności czynników krzepnięcia VIII  $\leq 2\%$  poziomu normalnego (FVIII:C  $\leq 2\%$ ) – Kogenate Bayer: badanie Barnes 2006 (w tym FVIII:C  $\leq 1\%$  u 80%), Kreuz 2005 (w tym FVIII:C  $\leq 1\%$  u 86,9%), ReCARE (średnia FVIII:C 1,224 IU/dl [SD: 0,7528]), JOS (mediana FVIII:C 0,6 IU/dl [zakres: 0,32,0]), w niektórych źródłach nazywana jako postać umiarkowanie ciężka – Advate: w badaniach FVIII:C  $\leq 2\%$  (Auerswald 2012 FVIII:C  $< 1\%$  u 96% chorych, w Tarantino 2004 FVIII:C  $< 1\%$  u 96,4% chorych, a w Blanchette 2008 brak szczegółowych informacji o aktywności FVIII u ocenianych chorych – w publikacji Fischer 2011 przedstawiono wyniki dodatkowej analizy w podgrupie chorych z ciężką postacią HA, o aktywności FVIII  $< 1\%$ ),
  - A w badaniu Wang 2018 (Elocta) podano jedynie informację, że włączono chorych z ciężką postacią HA, bez zdefiniowania kryteriów ciężkości (we wstępie publikacji przy opisie ciężkości hemofilii jest podane, że chorzy z ciężką postacią mają FVIII:C  $< 1\%$ , więc można założyć, że włączeni do badania pacjenci mieli tak zdefiniowaną ciężką postać choroby);
- W badaniu oceniającym produkt Afstyła Stasyshyn 2017 uczestniczyły dzieci w wieku od 1 roku do  $< 12$  roku życia, a w badaniu Mahlangu 2016 – chorzy w wieku  $\geq 12$  do 65 lat; w przypadku badań dla komparatorów włączano badania prowadzone w populacji tylko dzieci  $< 18$  lat (wszystkie badania dla produktu Kogenate Bayer, Nuwiq, Advate [z wyjątkiem Tarantino 2004], badanie guardian<sup>TM</sup>3 dla produktu NovoEight, badania Kids A-LONG i ASPIRE dla produktu Elocta) lub badania na mieszanej populacji dzieci i dorosłych (Advate: badanie Tarantino 2004 populacja mieszana  $\geq 10$  lat, mediana 18 lat], badania guardian<sup>TM</sup>1 i guardian<sup>TM</sup>2 dla produktu NovoEight, badanie Wang 2018 dla produktu Elocta), przy czym opisywano tylko wyniki dla podgrupy osób  $< 18$  roku życia – wyniki tych badań mają dodatkowo zmniejszoną wiarygodność ze względu na wykorzystanie danych dla podgrupy (mniejsza liczebność, inna populacja niż wyjściowo zakładana w protokole badań);
- Ze względu na fakt, iż w populacji pacjentów włączonych do badań z zastosowaniem lonoctocogu alfa nie oceniano jakości życia, nie była możliwa ocena tego punktu w porównaniu do komparatorów (dla komparatorów nie włączano badań oceniających tylko jakość życia lub nie prezentowano wyników, jeśli były opisane w głównej publikacji);
- Poszczególne badania różniły się długością okresu obserwacji, który często był trudny do określenia. W niektórych badaniach podawano okres obserwacji w dniach/miesiącach/latach trwania badania, w innych podawano liczbę dni ekspozycji (EDs) chorych na lek, która ze względu na niejednorodne schematy podawania leku i możliwość ich modyfikacji uniemożliwiała dokładne oszacowanie czasu pozostawania w badaniu, w nielicznych badaniach podano dane na temat pacjento-lat ekspozycji na lek. W badaniu Stasyshyn 2017 dla produktu Afstyła okres obserwacji (mediana 5,6 miesiąca,  $\geq 50$  EDs) należał do jednego z krótszych – w badaniach podających dane na ten temat obserwacja trwała od 3-6 miesięcy do nawet ponad 4 lat. Należy jednak zaznaczyć, że aktualnie w toku jest badanie kliniczne III fazy NCT02172950, będące fazą wydłużoną mającą na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności lonoctocogu alfa stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień w populacji chorych na ciężką postać HA, badanie rozpoczęło się 13 października 2014 roku, a szacunkowo zakończy się w 2023 roku (data zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego w 2021 roku), planowany okres obserwacji wyniesie  $\geq 100$  EDs dla pacjentów PTPs (co odpowiada ok 5 latom obserwacji) i  $\geq 50$  EDs dla pacjentów PUPs (ok 5 lat).”

**GŁÓWNE OGRANICZENIA W OPINII AOTMIT:**

- Duża heterogeniczność pomiędzy badaniami;
- Niemożliwość przeprowadzenia porównania pośredniego (większość włączonych badań jest jednoramienna);
- W jednym z dwóch głównych badań dotyczących wnioskowanej interwencji nie można wyodrębnić danych dla populacji pediatrycznej;
- Część badań dotyczy pacjentów także z umiarkowaną postacią hemofilii A.

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

W AKL wnioskodawcy w analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych Cochrane Collaboration (Higgins 2017<sup>3</sup>).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007<sup>4</sup>).

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****AFSTYLA (LONCTOCOG ALFA)****Epizody krwawień – profilaktyka pierwotna**

W badaniu *Stasyshyn 2017* (oraz także w badaniu *Mahlangu 2016* – jego wyniki przedstawiono w Rozdziale 4.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa* niniejszej AWA) przedstawiono informacje odnośnie rocznej częstości występowania epizodów krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*), którą obliczano według wzoru: (liczba epizodów/liczba dni obserwacji) pomnożone przez 365,25. Zaprezentowano wynik dla ABR ogółem (obejmuje wszystkie rodzaje

<sup>3</sup> Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.

<sup>4</sup> Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.

epizodów krwawienia), a także ABR dla krwotoków do stawów i krwotoków spontanicznych AsBR (bez wyraźnej przyczyny zewnętrznej). Uzyskane wyniki przedstawiono dla podgrup wyodrębnionych ze względu na częstość dawkowania w schemacie leczenia profilaktycznego i zestawiono je w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Roczna częstość epizodów krwawień - lonococog alfa, leczenie profilaktyczne**

Badanie	Stasyshyn 2017		
	Ogółem N=80 <sup>^</sup>	3×tydz. N=24 <sup>^</sup>	2×tydz. N=40 <sup>‡</sup>
Roczna częstość krwawień (ABR)			
Mediana (IQR)	3,69 (0,00; 7,20)	2,30 (0,0; 11,58)	4,37 (2,31; 7,24)
Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.
Częstość <sup>†</sup> (95% CI)	5,5 (4,8; 6,3)	5,8 (4,5; 7,4)	6,2 (5,2; 7,4)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)			
Mediana (IQR)	0,0 (0,00; 2,20)	0,0 (0,00; 3,03)	0,0 (0,00; 2,08)
Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.
Częstość <sup>†</sup> (95% CI)	1,9 (1,5; 2,4)	1,8 (1,2; 2,9)	1,9 (1,4; 2,6)
Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów)			
Mediana (IQR)	1,62 (0,00; 4,87)	0,82 (0,00; 5,32)	1,93 (0,00; 4,61)
Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.
Częstość <sup>†</sup> (95% CI)	3,3 (2,7; 3,9)	3,1 (2,2; 4,4)	3,8 (3,1; 4,8)

<sup>†</sup> - liczba krwawień/rok obliczona z modelu Poisson'a;

<sup>^</sup> - jeden chory został wykluczony ze względu na występowanie inhibitora przed rozpoczęciem leczenia;

<sup>‡</sup> - 3 chorym przepisano dawkę spoza zakresu 15-50 IU/kg.

W badaniu *Stasyshyn 2017* w całej populacji leczonej profilaktycznie mediana ABR wyniosła 3,69 (IQR: 0,00; 7,20), a mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 2,20). W przypadku krwawień do stawów, mediana ABR wyniosła 1,62 (IQR: 0,0; 4,87).

W podgrupie 40 chorych, u których nie wystąpiła konieczność zmiany dawkowania, ABR wyniosło 2,73. U 5 dzieci wystąpiły  $\geq 2$  spontaniczne krwawienia w okresie 14 dni, ale nie wprowadzono dostosowania dawki – mediana ABR u tych dzieci wyniosła 6,94. Dla porównania, u 44 chorych bez dostosowywanej dawki w trakcie badania, u których nie wystąpiły  $\geq 2$  spontaniczne krwawienia w okresie 14 dni, ABR wyniosła 2,58. ABR u chorych z  $\geq 1$  dopasowaniem dawki wyniosła 2,48 po dostosowaniu dawki, w porównaniu do ABR = 7,83 przed dopasowaniem dawki. Indywidualne dostosowanie dawki leku umożliwia zmniejszenie częstości krwawień.

W badaniu *Stasyshyn 2017* wykonano dodatkowo analizę w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek (< 6 lat oraz  $\geq 6$  do < 12 lat). Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Roczna częstość epizodów krwawień, w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku chorych - lonococog alfa, leczenie profilaktyczne**

Punkt końcowy	Leczenie profilaktyczne	
	<6 lat, N=35	$\geq 6$ do <12 lat, N=45 <sup>^</sup>
Roczna częstość krwawień (ABR)		
Mediana (IQR)	2,12 (0,00; 4,54)	5,11 (2,52; 10,50)
Częstość <sup>†</sup> (95% CI)	3,0 (2,3; 4,0)	7,4 (6,3; 8,6)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)		
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,46)	0,00 (0,00; 3,20)
Częstość <sup>†</sup> (95% CI)	0,9 (0,5; 1,5)	2,6 (2,0; 3,3)
Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów)		
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,89)	2,31 (0,00; 6,87)
Częstość <sup>†</sup> (95% CI)	1,1 (0,7; 1,8)	4,8 (4,0; 5,8)

<sup>^</sup> jeden chory został wykluczony ze względu na występowanie inhibitora przed rozpoczęciem leczenia;

<sup>†</sup> liczba krwawień w roku obliczona z modelu Poisson'a.

Roczna częstość krwawień (ABR) była ponad dwa razy wyższa w grupie starszych dzieci (mediana 5,11, IQR: 2,52; 10,50) w porównaniu do grupy dzieci poniżej 6 lat (mediana 2,12, IQR: 0,00; 4,54).

Podobną różnicę zaobserwowano w medianie rocznej częstości krwawień do stawów, natomiast wyniki odnoszące się do AsBR były zbliżone w obu grupach wiekowych.

### Odpowiedź hemostatyczna i powodzenie leczenia

W badaniu Stasyshyn 2017 leczeniu poddano łącznie 347 epizodów krwawienia, w tym 132 (38,04%) wystąpiło u chorych z ramienia leczenia doraźnego oraz 215 (61,96%) u 80 chorych z ramienia leczenia profilaktycznego.

**Tabela 21. Ocena skuteczności lonoctocogu alfa w zatrzymywaniu epizodów krwawienia; Stasyshyn 2017**

Oceniany parametr		Stasyshyn 2017
		Liczba zdarzeń (%)
Liczba krwawień leczonych lonoctocogiem alfa		347
Liczba krwawień ocenionych przez lekarza		347 (100%)
<b>Ocena skuteczności hemostatycznej</b>		
Powodzenie leczenia		96,3%*
Odpowiedź	bardzo dobra	296 (85,3%)
	dobra	38 (11,0%)
	umiarkowana	12 (3,5%)
	słaba/brak odpowiedzi	1 (0,3%)
<b>Liczba wlewów koniecznych do zatrzymania krwawienia</b>		
1	298 (85,9%)	
2	34 (9,8%)	
3	8 (2,3%)	
>3	7 (2,0%)	

\* tj. uzyskanie odpowiedzi bardzo dobrej lub dobrej

Przeważającej większości epizodów krwawień skuteczność hemostatyczną lonoctocogu alfa oceniono jako bardzo dobrą (85,3%). Dobrą skuteczność hemostatyczną stwierdzono dla 11,0% przypadków. W badaniu Stasyshyn 2017 jedną odpowiedź hemostatyczną oceniono jako słabą (lub jej brak).

Zdecydowaną większość epizodów krwawienia (> 80%), zatrzymano po podaniu pojedynczej dawki leku (85,9%), a do zatrzymania około 10% krwawień konieczne było podanie dwóch wlewów leku (9,8%). Więcej niż 3 wlewy leku należało podać celem zatrzymania 2,0% krwawień.

### Zestawienie danych z badań dla produktów Afstyła (lonoctocog alfa) z danymi z badań dla komparatorów

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność lonoctocogu (produkty Afstyła) z wybranymi komparatorami. Odnaleziono jedynie jedno badanie porównujące lonoctocog (Afstyła) z octocogiem (Advate), ale dotyczyło ono tylko analizy farmakokinetycznej i bezpieczeństwa (dane z badania Klamroth 2016 przedstawiono w Rozdziale 4.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa* niniejszej AWA). Nie odnaleziono także badań, które umożliwiłyby porównanie pośrednie lonoctocogu z innymi preparatami FVIII. Z uwagi na dużą heterogeniczność metodyki badań oraz analizowanych populacji, a także różny sposób prezentacji danych i ocenianych parametrów nie była możliwa porównawcza analiza statystyczna włączonych badań dla lonoctocogu (Afstyła) i pozostałych czynników krzepnięcia VIII, poza opisowym zestawieniem wyników – zaprezentowane w tabeli poniżej.



Tabela 22. Zestawienie danych z badań dla lonococogu (produkty Afstyla) z danymi z badań dla komparatorów

Oceniany parametr	Interwencja			Komparatory		
	Afstyla (lonococog alfa)	Kogenate Bayer (octocog alfa)	Advate (octocog alfa)	NovoEight (turococog alfa)	Nuwiq (simococog alfa)	Elocta (efmorococog alfa)
Generacja leku	III	II	III	III	IV	IV
Liczba badań	1 (Stasyshyn 2017), dodatkowo badanie Mahlangu 2016: mieszana populacja w wieku 12-65 lat, przedstawiono gdy były dostępne dane w podgrupie 12-18 lat (każdorazowo zaznaczono)	6 (Giangrande 2002, Barnes 2006, Kreuz 2005, JOS, PAC, ReCARE)	4 (EPIC, Auerswald 2012, Blanchette 2008, Taranti-no 2004)	3 ( <i>guardian</i> <sup>TM3</sup> , <i>guardian</i> <sup>TM1</sup> , <i>guardian</i> <sup>TM2</sup> ) <i>guardian</i> <sup>TM2</sup> – stanowi fazę wydłużoną, w którym uczestniczyli chorzy po zakończeniu badań <i>guardian</i> <sup>TM3</sup> i <i>guardian</i> <sup>TM1</sup> , więc część chorych (N=78) uczestniczyło w dwóch badaniach	3 (GENA-03, GENA-13, NuProtect)	3 (Kids A-LONG, ASPIRE, Wang 2018) ASPIRE – stanowi fazę wydłużoną, w którym uczestniczyli chorzy po zakończeniu badania Kids A-LONG, więc część chorych (N=61) uczestniczyło w dwóch badaniach
Liczba chorych	84	390 (31+20+61+65+30+183)	174 (19+55+53+47)	165 (63+24+78)	174 (59+49+66)	149 (71+17+61)
<b>Skuteczność – profilaktyka pierwotna</b>						
Roczna częstość krwawień (ABR)	<u>1 do &lt;12 lat</u> , N=80 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 3,69 (IQR: 0,00; 7,20),</li> <li>▪ częstość 5,5 (95% CI: 4,8; 6,3), model Poisson'a</li> </ul> <i>w tym dane dla podgrup:</i>	<u>&lt;12 lat</u> , N=14 (PAC) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0)</li> </ul> <u>&lt;15 lat</u> , N=30 (PAC) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0)</li> <li>▪ średnia 3,0</li> </ul> <u>2 do &lt;18 lat</u> , N=181 (ReCARE) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia 8,44</li> </ul>	B/d	<u>0-11 lat</u> , N=63 ( <i>guardian</i> <sup>TM3</sup> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 3,02,</li> <li>▪ częstość 5,33</li> </ul>	<u>2-12 lat</u> , N=59 (GENA-03) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,90</li> <li>▪ częstość 4,00 (95% CI: 3,03; 5,28)</li> </ul> GENA-13 (N = 49): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,72</li> <li>▪ częstość 2,88 (95% CI: 1,86; 4,46)</li> </ul>	<u>&lt;12 lat</u> , N=69 (Kids ALONG) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,96 (IQR: 0,00; 3,96)</li> </ul>
	<u>&lt;6 lat</u> , N=35 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 2,12 (IQR: 0,00; 4,54),</li> <li>▪ częstość 3,0 (95% CI: 2,3; 4,0), model Poisson'a</li> </ul>	<u>&lt;2,5 lat</u> , N=32 (JOS) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,15</li> <li>▪ średnia 3,27</li> </ul>	<u>1-6 lat</u> , N=46 (Blanchette 2008, podgr. z ciężką HA [z Fischer 2011]) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 3,1 (IQR: 0,4; 6,6)</li> </ul> <u>do 1,3 roku</u> , (Auerswald 2012) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 4,83</li> </ul>	<u>0-5 lat</u> , N=31 i N=59 ( <i>guardian</i> <sup>TM3</sup> , <i>guardian</i> <sup>TM2</sup> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,4 i 2,95,</li> <li>▪ częstość 2,3 i 4,73</li> </ul>	2-5 lat, N=29 (GENA-03) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00</li> <li>▪ częstość 2,61 (95% CI: 1,46; 4,66)</li> </ul> GENA-13 (n = 26): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,82</li> <li>▪ częstość 1,41 (95% CI: 0,98; 2,04)</li> </ul> <u>1,1 roku</u> , (NuProtect) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 2,40</li> <li>▪ częstość 3,71 (95% CI: 3,07; 4,43)</li> </ul>	<u>&lt;6 lat</u> , N=35 i N=29 (Kids A-LONG, ASPIRE) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; do 2,00 lub 3,96),</li> </ul>

	<p><u>≥6 do &lt;12 lat</u>, N=45</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 5,11 (IQR: 2,52; 10,50),</li> <li>▪ częstość 7,4 (95% CI: 6,3; 8,6), model Poisson'a</li> </ul>	<p><u>12-15 lat</u>, N=16 (PAC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0)</li> </ul>	<p><u>10-16 lat</u>, N=47 (Tarantino 2004, podgr. z ciężką HA, [z publ. Fischer 2011])</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 3,3 (IQR: 1,1; 6,6)</li> </ul>	<p><u>6-11 lat</u>, N=32 i N=80 (guardian<sup>TM</sup>3, guardian<sup>TM</sup>2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,4 i 3,57,</li> <li>▪ częstość 3,14 i 5,86</li> </ul> <p><u>12-17 lat</u>, N=67 i N=81 (guardian<sup>TM</sup>3, guardian<sup>TM</sup>2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,57 i 3,98,</li> <li>▪ częstość 2,50 i 5,55</li> </ul>	<p><u>6-12 lat</u>, N=30 (GENA-03)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 3,63</li> <li>▪ częstość 5,42 (95% CI: 3,59; 8,17)</li> </ul> <p>GENA-13 (n = 23):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 2,6</li> <li>▪ częstość 4,50 (95% CI: 2,61; 7,75)</li> </ul>	<p><u>6 do &lt;12 lat</u>, N=34 i N=30 (Kids A-LONG, ASPIRE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,54 do 2,01 (IQR: 0,00; do 3,41 lub 4,04)</li> </ul>
<p><b>Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)</b> [liczba krwawień / pacjenta / rok]</p>	<p><u>1 do &lt;12 lat</u>, N=80</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 (IQR: 0,00; 2,20),</li> <li>▪ częstość 1,9 (95% CI: 1,5; 2,4), model Poisson'a</li> </ul>	<p><u>≤15 lat</u>, N=30 (PAC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 0,0)</li> <li>▪ średnia 1,8</li> </ul>	B/d	<p><u>0-11 lat</u>, N=63 (guardian<sup>TM</sup>3)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00,</li> <li>▪ częstość 1,69</li> </ul>	<p><u>2-12 lat</u>, N=59 (GENA-03)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ częstość 1,40 (95% CI: 0,87; 2,25)</li> </ul> <p>GENA-13 (n = 49):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,34</li> <li>▪ częstość 0,67 (95% CI: 0,44; 1,02)</li> </ul>	<p><u>≤12 lat</u>, N=69 (Kids ALONG)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00)</li> </ul>
	<p><u>≤6 lat</u>, N=35</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,46),</li> <li>▪ częstość 0,9 (95% CI: 0,5; 1,5), model Poisson'a</li> </ul>	B/d	B/d	<p><u>0-5 lat</u>, N=31 (guardian<sup>TM</sup>3)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00,</li> <li>▪ częstość 0,80</li> </ul>	<p><u>2-5 lat</u>, N=26 (GENA-13)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ częstość 0,35 (95% CI: 0,19; 0,65)</li> </ul> <p><u>1,1 roku</u> (NuProtect)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ częstość 0,96 (95% CI: 0,65; 1,36)</li> </ul>	<p><u>≤6 lat</u>, N=35 i N=29 (Kids A-LONG, ASPIRE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; do 0,00)</li> </ul>
	<p><u>≥6 do &lt;12 lat</u>, N=45</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 (IQR: 0,00; 3,20),</li> <li>▪ częstość 2,6 (95% CI: 2,0; 3,3), model Poisson'a</li> </ul>	B/d	<p><u>10-16 lat</u>, (Tarantino 2004, FVII:C ≤2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia 4,1 (zakres: 0,0; 26,1)</li> </ul>	<p><u>6-11 lat</u>, N=32 (guardian<sup>TM</sup>3)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00,</li> <li>▪ częstość 2,49</li> </ul> <p><u>12-17 lat</u>, N=67 (guardian<sup>TM</sup>1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,95,</li> <li>▪ częstość 3,15</li> </ul>	<p><u>6-12 lat</u>: n = 23 (GENA-13)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,85</li> <li>▪ częstość 1,03 (95% CI: 0,63; 1,69)</li> </ul>	<p><u>6 do &lt;12 lat</u>, N=34 i N=30 (Kids A-LONG, ASPIRE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; do 0,00 lub 1,75)</li> </ul>
<p><b>Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów)</b> [liczba krwawień / pacjenta / rok]</p>	<p><u>1 do &lt;12 lat</u>, N=80</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,62 (IQR: 0,00; 4,87),</li> <li>▪ częstość 3,3 (95% CI: 2,7; 3,9), model Poisson'a</li> </ul>	<p><u>≤12 lat</u>, N=14 (PAC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0)</li> </ul> <p><u>≤15 lat</u>, N=30 (PAC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0)</li> <li>▪ średnia 2,2</li> </ul> <p><u>2 do &lt;18 lat</u>, N=181 (ReCARE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia 4,91</li> </ul>	B/d	B/d	<p><u>2-12 lat</u>, N=59 (GENA-03)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ częstość 1,45 (95% CI: 0,87; 2,42)</li> </ul> <p>GENA-13 (n = 49):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,36</li> <li>▪ częstość 0,84 (95% CI: 0,53; 1,32)</li> </ul>	<p><u>≤12 lat</u>, N=69 (Kids A-LONG)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00)</li> </ul>

	<p><b>&lt;6 lat, N=35</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,89),</li> <li>▪ częstość 1,1 (95% CI: 0,7; 1,8), model Poisson'a</li> </ul>	<p><b>&lt;2,5 lat, N=32 (JOS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,20</li> <li>▪ średnia 0,63</li> </ul>	<p><b>1-6 lat, N=46</b> (Blanchette 2008, podgr. z FVII:C &lt;1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 2,2)</li> </ul>	B/d	<p><b>2-5 lat: n = 26</b> (GENA-13):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ częstość 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65)</li> </ul>	<p><b>&lt;6 lat, N=35 i N=29</b> (Kids A-LONG, ASPIRE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; 0,00)</li> </ul>
	<p><b>≥6 do &lt;12 lat, N=45</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 2,31 (IQR: 0,00; 6,87),</li> <li>▪ częstość 4,8 (95% CI: 4,0; 5,8), model Poisson'a</li> </ul>	<p><b>12-15 lat, N=16 (PAC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0)</li> </ul>	<p><b>10-16 lat, N=47</b> (Tarantino 2004, podgr. z FVII:C &lt;1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 1,4 (IQR: 0,0; 3,6)</li> </ul>	B/d	<p><b>6-12 lat: n = 23</b> (GENA-13):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,80</li> <li>▪ częstość 1,35 (95% CI: 0,80; 2,27)</li> </ul>	<p><b>6 do &lt;12 lat, N=34 i N=30</b> (Kids A-LONG, ASPIRE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; 0,00)</li> </ul>
<b>Odpowiedź hemostatyczna:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stasyshyn 2017, 0-11 lat, łącznie 347 epizodów krwawienia (215, 61,96% u 80 chorych z ramienia profilaktyki i 132, 38,04% u chorych leczonych doraźnie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Giangrande 2002, ≤4 lata: 395 krwawień</li> <li>▪ Kreuz 2005, ≤4 lata: 1178 krwawień</li> <li>▪ PAC, &lt;15 lat: 444 krwawienia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auerswald 2012, &lt;6 lat: ocena dostępna dla 466 krwawień (90,1% wszystkich krwawień)</li> <li>▪ Blanchette 2008, &lt;6 lat: ocena dostępna dla 354 krwawień (96,6% wszystkich krwawień)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ guardian<sup>TM</sup>3 0-11 lat: 126 krwawień</li> <li>▪ guardian<sup>TM</sup>1 12-17 lat: 67 krwawień</li> <li>▪ guardian<sup>TM</sup>2 0-17 lat: 220 krwawień</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NuProtect 1,1 roku: 354 krwawienia</li> <li>▪ GENA-03 2-12 lat: 108 krwawień</li> <li>▪ GENA-13 2-12 lat: 305 krwawień</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kids A-LONG: 0-12 lat: 86 krwawień,</li> <li>▪ ASPIRE: &lt;12 lat: 51 krwawień</li> </ul>
❖ bardzo dobra	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0-11 lat: 296 (85,3%) (Stasyshyn 2017)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤4 lata: 58% (Kreuz 2005)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;6 lat: 55,4% (Auerswald 2012)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0-17 lat: 56,4% (guardian<sup>TM</sup>2)</li> <li>▪ 0-11 lat: 54,0% do 69,1% (guardian<sup>TM</sup>3, guardian<sup>TM</sup>2)</li> <li>▪ 12-17 lat: 29,9% do 34,6% (guardian<sup>TM</sup>1, guardian<sup>TM</sup>2)</li> </ul>	B/d	B/d
❖ dobra	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0-11 lat: 38 (11,0%) (Stasyshyn 2017)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤4 lata: 33% (Kreuz 2005)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;6 lat: 38,0% (Auerswald 2012)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0-17 lat: 31,8% (guardian<sup>TM</sup>2)</li> <li>▪ 0-11 lat: 20,1% do 28,1% (guardian<sup>TM</sup>3, guardian<sup>TM</sup>2)</li> <li>▪ 12-17 lat: 41,8% do 51,9% (guardian<sup>TM</sup>1, guardian<sup>TM</sup>2)</li> </ul>	B/d	B/d
<b>Powodzenie leczenia (odpowiedź bardzo dobra lub dobra)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0-11 lat: 334 (96,3%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤4 lata: 88% do 90,9% (Giangrande 2002, Kreuz 2005)</li> <li>▪ &lt;15 lat: 94% (PAC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;6 lat: 93,3% do 93,8% (Auerswald 2012, Blanchette 2008)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0-17 lat: 88,2% (guardian<sup>TM</sup>2)</li> <li>▪ 0-11 lat: 89,2% do 92,1% (guardian<sup>TM</sup>3, guardian<sup>TM</sup>2)</li> <li>▪ 12-17 lat: 71,6% do 86,4% (guardian<sup>TM</sup>1, guardian<sup>TM</sup>2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-12 lat: 82,4% (GENA-03)</li> <li>▪ 2-12 lat: 83,0% (GENA-13)</li> <li>▪ 1,1 roku: 88,9% (NuProtect)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;12 lat: 89,4% (Kids A-LONG)</li> <li>▪ &lt;6 lat: 91,3% (ASPIRE)</li> <li>▪ 6 do &lt;12 lat: 92,6% (ASPIRE)</li> </ul>
<b>Liczba wlewów koniecznych do zatrzymania krwawienia</b>						
❖ 1	298 (85,9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤4 lata: 74% (Kreuz 2005),</li> <li>▪ 1 lub 2 wlewy: 88%</li> </ul>	68,9% do 78,2%	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0-17 lat: 70,9% (guardian<sup>TM</sup>2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-12 lat: 68,6% (GENA-03), 71,4% (GENA-13)</li> </ul>	81,4% do 82,3%

		(Giangrande 2002) ▪ <15 lat: 68,9%		▪ 0-11 lat: 76,3% do 81,0% (guardian <sup>TM</sup> 3, guardian <sup>TM</sup> 2) ▪ 12-17 lat: 61,7% do 64,2% (guardian <sup>TM</sup> 1, guardian <sup>TM</sup> 2)	▪ 1,1 roku: 82,1%	
❖ 2	34 (9,8%)	▪ ≤4 lata: 15,2% (Kreuz 2005) ▪ <15 lat: 20,0%	11,9% do 20,7%	▪ 0-17 lat: 18,6% (guardian <sup>TM</sup> 2) ▪ 0-11 lat: 14,3% do 16,5% (guardian <sup>TM</sup> 3, guardian <sup>TM</sup> 2) ▪ 12-17 lat: 22,2% do 25,4% (guardian <sup>TM</sup> 1, guardian <sup>TM</sup> 2)	▪ 2-12 lat: 12,7% (GE-NA-03), 13,5% (GE-NA-13) ▪ 1,1 roku: 10,3%	7,1% do 11,6%
❖ 3	8 (2,3%)	▪ <15 lat: 4,1%	5,4% do 6,8%	▪ 0-17 lat: 5,0% (guardian <sup>TM</sup> 2) ▪ 0-11 lat: 0,8% do 4,3% (guardian <sup>TM</sup> 3, guardian <sup>TM</sup> 2) ▪ 12-17 lat: 6,2% do 7,5% (guardian <sup>TM</sup> 1, guardian <sup>TM</sup> 2)	B/d	B/d
❖ >3	7 (2,0%)	▪ <15 lat: 7,0%	3,7% do 4,5%	▪ 0-17 lat: 5,5% (guardian <sup>TM</sup> 2) ▪ 0-11 lat: 2,9% do 4,0% (guardian <sup>TM</sup> 3, guardian <sup>TM</sup> 2) ▪ 12-17 lat: 3,0% do 9,9% (guardian <sup>TM</sup> 1, guardian <sup>TM</sup> 2)	B/d	B/d

B/d – brak danych

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016 analizę bezpieczeństwa wykonano u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę lonococogu alfa. W ramach oceny raportowano występujące zdarzenia niepożądane, immunogenność ocenianego leku oraz tolerancję wlewu. Analiza bezpieczeństwa w badaniu *Mahlangu 2016* wykonana była dla całej populacji, bez możliwości wyróżnienia wyników w podgrupie <18 roku życia.

Ponadto przedstawiono wyniki badania *Klamroth 2016*, w którym oceniano profil farmakokinetyczny lonococogu alfa w porównaniu do octocogu alfa u dorosłych chorych na ciężką postać HA (badanie to stanowiło pierwszy etap do badania *Mahlangu 2016*).

#### Zdarzenia niepożądane (AEs) – badania jednoramienne

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa stosowania lonococogu alfa; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*

	Stasyshyn 2017, N=84	Mahlangu 2016, N=174
<b>AEs</b>	b/d	121 (69,5%), 325 zdarzeń
<b>TEAEs</b>	64 (76,2%), łącznie 183 AEs Łagodne ( <i>mild</i> ): 137 (74,9%*) Umiarkowane ( <i>moderate</i> ): 42 (23,0%*) Poważne ( <i>severe</i> ): 4 (2,2%*)	113 (64,9%), łącznie 292 zdarzeń Łagodne ( <i>mild</i> ): 94 (54,0%), 225 zdarzeń Umiarkowane ( <i>moderate</i> ): 43 (24,7%), 61 zdarzeń Poważne ( <i>severe</i> ): 5 (2,9%), 6 zdarzeń
<b>Najczęstsze TEAEs</b>	najczęstsze: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel, ból głowy, ból stawów (nie podano ich częstości)	≥5% chorych: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 18 (10,3%), 22 zdarzeń ból stawów: 17 (9,8%), 19 zdarzeń ból głowy: 12 (6,9%), 13 zdarzeń
<b>TRAEs</b>	1 (1,2%*) nadwrażliwość o łagodnym nasileniu – nie uznane za ciężkie ( <i>non-serious</i> ), nie wymagające zmiany dawkowania leku	13 (7,5%), 19 zdarzeń
<b>AEs prowadzące do przerwania leczenia</b>	1 (1,2%*) ból w stawach biodrowych o łagodnym nasileniu – nie związany z leczeniem	0 (0%)
<b>SAEs</b>	9 (10,7%*), łącznie 11 zdarzeń u 4 chorych z grupy <6 lat i 5 z grupy ≥6 do <12 lat złamanie ręki, rany szarpane, pourazowe pęknięcie śledziony, zator urządzenia medycznego, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, bakteriemia, zapalenie płuc, niedokrwistość i niestrawność – nie związane z leczeniem	8 (4,6%), 10 zdarzeń związane z leczeniem: 1 (0,6%) (nadwrażliwość) nie związane z leczeniem: 7 (4,0%), 9 zda
<b>Zdarzenia zakrzepowozatorowe</b>	0 (0%)	0 (0%)

**AEs** – zdarzenia niepożądane; **TEAEs** – zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia; **TRAEs** – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; **SAEs** – ciężkie zdarzenia niepożądane

\* obliczono na podstawie dostępnych badań

Zdarzenia niepożądane w trakcie badania Stasyshyn 2017 odnotowano u 76% pacjentów (183 zdarzenia), większość z nich o nasileniu łagodnym (75%) lub umiarkowanym (23%). W badaniu Mahlangu 2016 TEAEs wystąpiły u mniejszego odsetka chorych – 65% (292 zdarzenia), spośród których 54% miało łagodne nasilenie, a 25% umiarkowane. Poważne (*severe*) zdarzenia niepożądane stanowiły mniej niż 3% wszystkich TEAEs w obu próbach.

W badaniu Stasyshyn 2017 tylko u jednego chorego (1,2%) odnotowano zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), była to łagodna nadwrażliwość nie wymagająca zmiany dawkowania leku. W badaniu Mahlangu 2016 TRAEs wystąpiły u 7,5% chorych (19 zdarzeń u 13 chorych).

AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły tylko w badaniu Stasyshyn 2017 – był to pojedynczy przypadek bólu w stawach biodrowych o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem.

Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok 10% chorych w badaniu Stasyshyn 2017 i 4,6% chorych w badaniu Mahlangu 2016. Tylko jedno zdarzenie zostało uznane za związane ze stosowanym leczeniem (w Mahlangu 2016).

W obydwu badaniach zaznaczono, że nie wystąpiły żadne zdarzenia zakrzepowozatorowe.

### Zdarzenia niepożądane (AEs) – badanie porównawcze

W badaniu Klamroth 2016 nie zaobserwowano żadnych ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych, a wszystkie obserwowane AEs ustąpiły samoistnie. Wszystkie raportowane AEs miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i były typowe dla populacji chorych z ciężką postacią hemofilii A. Jedynym AEs uznanym za związane z leczeniem było łagodne uogólnione uczucie gorąca.

W trakcie leczenia lonoctocogiem (produkty Afstyła) u jednego chorego wystąpiło spontaniczne krwawienie (krwiomocz), który nie wymagał dodatkowego leczenia. Odnotowano również jeden przypadek krwawienia z nosa, który ustąpił po 15 minutach przed podaniem produktu Advate.

**Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie Klamroth 2016**

	Ocena w trakcie badania Klamroth 2016	
	Advate, N=27	Afstyla, N=27
<b>AEs</b>	1 (3,7%*) <ul style="list-style-type: none"> <li>ból pleców i ból mięśniowo-szkieletowy, odpowiednio o nasileniu łagodnym i umiarkowanym</li> <li>nie związane z leczeniem</li> </ul>	2 (7,4%*) <ul style="list-style-type: none"> <li>ból zęba, o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem</li> <li>uogólnione uczucie gorąca, o łagodnym nasileniu, związany z leczeniem</li> </ul>
<b>SAEs</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Oznaki parametrów życiowych</b>	Nie stwierdzono nieprawidłowości	
<b>Krwawienie</b>	1 (3,7%*) <ul style="list-style-type: none"> <li>spontaniczne krwawienie: krwiomocz nie wymagający dodatkowego leczenia</li> </ul>	1 (3,7%*) <ul style="list-style-type: none"> <li>krwawienie z nosa, trwające 15 minut, nie wymagające leczenia, ustąpiło przed podaniem octocogu alfa</li> </ul>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Ryzyko powstawania inhibitorów – badania jednoramienne

W obydwu badaniach oceniano immunogenność stosowanego leku – lonoctocogu alfa (produkt Afstyła). W trakcie screeningu sprawdzano u chorych obecność inhibitora przeciwko lekowi (dodatni wynik testu stanowił czynnik wykluczający z udziału w badaniach), testy powtarzano następnie w trakcie stosowania leku oraz na końcu badania. Ponadto, w badaniach sprawdzano obecność nieinhibicyjnych przeciwciał przeciwko lekowi (ADA, z ang. *Anti-Drug-Antibodies*) oraz przeciwciał przeciwko białkom jajnika chomika chińskiego. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Ocena immunogenności lonoctocogu alfa; badania Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016.**

Badania	Stasyshyn 2017, N=84	Mahlangu 2016, N=174
<b>Inhibitory</b>	U żadnego chorego nie rozwinęły się inhibitory dla produktu Afstyła, włączając chorych z $\geq 50$ EDs, częstość występowania inhibitora: 0% (95% CI: 0,0%; 5,6%) Jeden chory włączony do badania z wyjściowo obecnym inhibitorem (miano 3,46 BU/ml), którego miano było błędnie oszacowane w momencie screeningu; po ok. 3 mies. leczenia profilaktycznego nie stwierdzono obecności inhibitora, wynik utrzymał się do końca badania	U żadnego chorego nie zidentyfikowano inhibitora czynnika VIII, częstość występowania inhibitora: 0% (95% CI: 0,0%; 2,1%) W podgrupie chorych z $\geq 50$ EDs częstość inhibitora wyniosła: 0% (95% CI: 0,0%; 3,0%)
<b>Przeciwciała nieinhibicyjne</b>	U 10 pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono nieinhibicyjne ADAs (przeciwciała antyFVIII IgG i/lub IgM) 10 innych pacjentów wytworzyło nie-inhibicyjne ADAs w czasie badania U 19 pacjentów z grupy leczenia profilaktycznego z obecnymi nieinhibicyjnymi ADAs (z wykluczeniem chorego z wyjściowo obecnym inhibitorem) mediana ABR (2,73) oraz odsetek pacjentów bez epizodów krwawień (31,6%) były liczbowo podobne do całej grupy leczenia profilaktycznego (N=80)	U 8 pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono nieinhibicyjne przeciwciała (ADAs, immunoglobuliny klasy IgG i/lub IgM), u 7 z nich przeciwciała były obecne do końca badania, a u jednego nie stwierdzono przeciwciał na końcu badania U 4 pacjentów z brakiem przeciwciał na początku badania, stwierdzono obecność IgG i/lub IgM w trakcie badania, na końcu badania przeciwciała były obecne u 2 z nich



	Chorzy z ADAs, którzy zostali przydzieleni do oceny PK uzyskali podobne wyniki parametrów farmakokinetycznych do populacji ogólnej U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie włączenia do badania i w czasie jego trwania	U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie włączenia do badania i w czasie jego trwania
--	--	--

**EDs** – liczba dni ekspozycji na lek; **ADAs** – przeciwciała przeciwko lekowi; **PK** – farmakokinetyka

W obydwu badaniach nie stwierdzono rozwoju inhibitorów lonococogu alfa. Do badania Stasyshyn 2017 błędnie włączono 1 chorego z wyjściowo obecnym inhibitorem, wynik oceny miana inhibitora rFVIII w rzeczywistości wynosił 3,46 BU/ml). Po około 3 miesiącach leczenia profilaktycznego lonococogiem alfa uzyskano ujemny wynik testu na obecność inhibitora i taki wynik utrzymał się do końca badania.

Dodatni wynik testu na obecność nieinhibicyjnych ADAs (przeciwciała przeciwko lekowi, z ang. anti-drugantibodies) na początku obydwu badań uzyskało nie więcej niż 10 pacjentów, również nie więcej niż 10 innych pacjentów wytworzyło ADAs w czasie trwania badań.

W badaniu Stasyshyn 2017 podano, że w podgrupie 19 chorych z grupy leczenia profilaktycznego z obecnymi nieinhibicyjnymi ADAs (z wykluczeniem pacjenta z obecnym inhibitorem) mediana ABR (2,73) oraz odsetek pacjentów bez epizodów krwawień (31,6%) były liczbowo podobne do wyniku w całej grupie leczenia profilaktycznego (N = 80). Również wyniki pacjentów z obecnymi ADAs, którzy wzięli udział w ocenie PF, uzyskali podobne wyniki parametrów farmakokinetycznych jak cała populacja badania.

U żadnego pacjenta w czasie włączenia do obydwu badań oraz w czasie ich trwania nie odnotowano przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego.

#### Ryzyko powstawania inhibitorów – badanie porównawcze

W trakcie badania Klamroth 2016 u żadnego pacjenta nie rozwinęły się inhibitory przeciwko czynnikowi VIII ani przeciwciała przeciwko stosowanemu lekom.

Spośród 27 chorych leczonych, 26 włączono do drugiego etapu badania Mahlangu 2016, w którym chorzy zostali poddani leczeniu produktem Afstyła. U wszystkich chorych nie stwierdzono rozwoju inhibitora ani przeciwciał przeciwko lekowi.

**Tabela 26. Ocena immunogenności lonococogu alfa i octocogu alfa; badanie Klamroth 2016**

Parametr	Rozwój w trakcie badania Klamroth 2016
Inhibitory	Nie stwierdzono w trakcie badania Klamroth 2016, ani w drugim etapie badanie Mahlangu 2016
Przeciwciała przeciwko lekowi	Nie stwierdzono w trakcie badania Klamroth 2016 (przeciwko produktowi Afstyła i Advate), ani w drugim etapie badanie Mahlangu 2016

#### Tolerancja wlewu – badania jednoramienne

Ocena tolerancji wlewu lonococogu alfa wykonywana była w obydwu badaniach przez samych pacjentów jak i przez lekarzy podczas wizyt kontrolnych. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Tolerancja wlewu leku – ocena badaczy i pacjentów; lonococog alfa; badania Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016**

Badanie	Stasyshyn 2017	Mahlangu 2016
Ocena badaczy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak reakcji w miejscu wlewu (np. rumienia): 99,4% (307/309) wlewów („none”)</li> <li>Rumień: 2 zdarzenia u 2 pacjentów („well defined”)</li> <li>Swędzenie, ból i uczucie gorąca (heat severity): 3 (3,6%) pacjentów („very slight”)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak reakcji w miejscu wlewu: 552 (99,8%) wlewów</li> <li>Rumień: u 1 chorego (0,2%), ledwo dostrzegalny („barely perceptible”)</li> </ul>
Ocena pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak reakcji w miejscu wlewu: 99,4% (4747/4774) wlewów</li> <li>Reakcje w miejscu wlewu: 0,56% (27/4774) wlewów, żadna nie była poważna (severe)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak reakcji w miejscu wlewu: 99,3% spośród 13 580 wlewów</li> <li>Bardzo łagodne reakcje: 0,5% wlewów</li> <li>Łagodne reakcje: 0,15% wlewów</li> <li>Umiarkowane reakcje: 0,05% wlewów</li> <li>Brak poważnych (severe) reakcji w miejscu wlewu</li> </ul>



Wlewy lonococogu alfa były dobrze tolerowane, zarówno w populacji dzieci poniżej 12 roku życia (badanie Stasyshyn 2017), jak i u starszych dzieci (od 12 roku życia) oraz dorosłych (badanie Mahlangu 2016). W ocenie lekarzy prawie 100% wlewów nie towarzyszyło wystąpieniu reakcji niepożądanych w obydwu badaniach. W pojedynczych przypadkach (u 2 i 1 chorego, odpowiednio w badaniach Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016) badacze stwierdzili łagodny rumień, a w pierwszej próbie także bardzo łagodne swędzenie, ból i uczucie gorąca u 3 pacjentów (3,6%).

W ocenie pacjentów brak reakcji w miejscu wlewu stwierdzono również dla ponad 99% wlewów w obu badaniach. Żadna z raportowanych reakcji niepożądanych nie była poważna (severe).

Nie odnotowano znaczących różnic w ocenie miejscowej tolerancji badaczy i pacjentów.

#### Tolerancja wlewu – badanie porównawcze

W trakcie terapii lonococogiem alfa i octocogiem alfa (produkty Afstyła i Advate) w badaniu Klamroth 2016 nie odnotowano reakcji niepożądanych z miejsca wlewu leków. U żadnego chorego w miejscu podania nie wystąpił rumień, mierzalny obrzęk ani stwardnienie. Pacjenci nie odczuwali swędzenia ani uczucia gorąca w miejscu wlewu leku.

**Tabela 28. Tolerancja wlewu leku; lonococog alfa vs octocog alfa; badanie Klamroth 2016**

AEs	Ocena w trakcie badania Klamroth 2016
Reakcje w miejscu wlewu	Nie stwierdzono reakcji niepożądanych w miejscu wlewów obu leków; brak rumienia, swędzenia, bólu, uczucia gorąca, mierzalnego obrzęku ani stwardnienia

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

#### **ZUŻYCIE LEKU**

##### Zużycie leku – profilaktyka pierwotna z zastosowaniem lonococogu alfa

W badaniu Stasyshyn 2017, spośród 81 chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne, 43 (53%) zostało przypisanych do schematu dawkowania 2 razy w tygodniu, 25 (31%) do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, a 3 (3,7%) do podawania leku co drugi dzień. Jeden pacjent przydzielony do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu został wykluczony z analizy skuteczności ze względu na obecne niskie miano inhibitora, którego nie zaraportowano poprawnie w czasie screeningu.

W próbie Mahlangu 2016, 79 z 146 (54%) chorych leczonych profilaktycznie zostało przypisanych do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, 47 (32%) 2 razy w tygodniu, 9 (6%) co drugi dzień oraz 11 (8%) do innego schematu. Mediana pojedynczej dawki u pacjenta leczonego w schemacie 3 razy w tygodniu wyniosła 30 IU/kg a w schemacie 2 razy w tygodniu: 35 IU/kg.

**Tabela 29. Ocena zużycia leku - lonococog alfa, leczenie profilaktyczne**

Parametr		Stasyshyn 2017, N=81	Mahlangu 2016, N=146
Roczne zużycie leku/osobę (wszystkie schematy leczenia profilaktycznego)		<b>Mediana: 4109 IU/kg</b> <b>średnia: 4312 (SD: 1491) IU/kg</b>	<b>Mediana: 4283 IU/kg</b> <b>średnia: 4494 (SD: 1778,17) IU/kg</b>
Mediana pojedynczej dawki (IQR) [IU/kg]	schemat 3×tydz.	32 (zakres: 19-50), N=25 (31%)	30 (IQR: 26; 38), N=79 (54%)
	schemat 2×tydz.	35,5 (zakres: 20-50), N=43 (53%)	35 (IQR: 30; 41), N=47 (32%)
≥1 dostosowanie dawki, % chorych		39,5%	41,7%
			b/d
			b/d

Mediana rocznego zużycia leku na osobę wyniosła 4109 IU/kg w badaniu Stasyshyn 2017 i 4283 IU/kg w badaniu Mahlangu 2016. Mediana pojedynczej dawki, dla tego samego schematu dawkowania, była podobna w obu badaniach; u pacjentów otrzymujących lek 3 razy w tygodniu mediana wyniosła 32 i 30 IU/kg odpowiednio w badaniach Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016, a u chorych otrzymujących lek 2 razy w tygodniu – odpowiednio mediana równa 35,5 i 35 IU/kg.

## Zużycie leku – leczenie dorażne (on demand) z zastosowaniem lonoctocogu alfa

W obydwu badaniach przedstawiono informacje na temat dawki lonoctocogu alfa koniecznej do podania celem zatrzymania krwawienia. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Ocena zużycia leku - lonoctocog alfa, leczenie dorażne**

Parametr	Stasyshyn 2017	Mahlangu 2016
	347 epizody krwawienia <sup>^</sup>	848 epizodów krwawienia
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	mediana 27,6 (zakres: 16-282)	mediana 34,7 średnia 45,4
Dawka w pojedynczym wlewie [IU/kg]	mediana 27,3 (zakres: 16-76)	mediana 31,7 średnia 32,0

<sup>^</sup> całkowita liczba epizodów krwawienia w grupach leczonych profilaktycznie i doraźnie.

Mediana skumulowanej dawki koniecznej do zatrzymania pojedynczego krwawienia w badaniu Stasyshyn 2017 wyniosła 27,6 IU/kg (zakres: 16-282) i była podobna do dawki stosowanej w pojedynczym wlewie leku – mediana 27,3 IU/kg (zakres: 16-76). W badaniu Mahlangu 2016 skumulowana dawka konieczna do zatrzymania krwawienia była większa, mediana wyniosła 34,7 IU/kg. Większa była również mediana dawki zastosowanej w pojedynczym wlewie – 31,7 IU/kg. Autorzy badania Mahlangu 2016 podali, że wielkość dawki użyta do uzyskania hemostazy po pojedynczym podaniu leku nie była większa niż wielkość łącznej dawki użytej do zatrzymania krwawienia wymagającego większej liczby podań leku.

## FARMAKOKINETYKA

### Lonoctocog alfa (Afstyła) vs octocog alfa (Advate) - porównanie farmakokinetyki na podstawie publikacji Klamroth 2016

Poniżej przedstawiono wyniki badania Klamroth 2016, w którym oceniano profil farmakokinetyczny lonoctocogu alfa w porównaniu do octocogu alfa u dorosłych<sup>5</sup> chorych na ciężką postać HA (badanie to stanowiło pierwszy etap do badania Mahlangu 2016).

Poważnym ograniczeniem badania jest niezgodność ocenianej populacji (tj. wyłącznie dorośli pacjenci) w porównaniu z populacją wnioskowaną zgodną z uzgodnionym programem lekowym (dzieci / pacjenci w wieku < 18 lat), jednak ze względu na porównawczy charakter (oraz ograniczone dane dotyczące oceny produktów Afstyła) dane z publikacji przedstawiono jako dodatkowe dane dotyczące skuteczności.

W badaniu Klamroth 2016 wykonywano analizę farmakokinetyczną dwóch leków rekombinowanych FVIII – octocogu alfa (Advate) i lonoctocogu alfa (Afstyła). Chorzy włączeni do badania po 4-dniowym okresie wypłukiwania otrzymywali pojedynczy wlew dożylny produktu Advate w dawce 50 IU/kg. Następnie, po ponownym przynajmniej 4-dniowym okresie wypłukiwania, pacjenci otrzymywali produkt Afstyła – również 50 IU/kg w pojedynczym wlewie dożylnym. Bezpośrednio przed podaniem obydwu leków, oraz w określonym czasie po podaniu (do 72 godzin) pobierano próbki krwi do oceny parametrów farmakokinetycznych. Po zakończeniu tego etapu badania, chorzy kontynuowali leczenie produktem Afstyła w dalszej części badania (Mahlangu 2016).

Wartości poszczególnych parametrów farmakokinetycznych zostały skorygowane o początkowe (przed podaniem pierwszej dawki leku) wartości aktywności czynnika VIII, indywidualne dla każdego pacjenta. Mimo iż wszyscy włączeni pacjenci mieli aktywność FVIII < 1% normy, resztkowe aktywności FVIII z poprzednich podań leków przed badaniem mogły spowodować nieoczekiwanie wysoką aktywność FVIII przed pierwszym podaniem leku w badaniu. Aby zminimalizować ryzyko nadmiernej korekty (*overcorrection*), ocenę niektórych parametrów należy interpretować przy użyciu wartości nieskorygowanych o wyniki początkowe – AUC,  $t_{1/2}$ , CL,  $V_{ss}$  i MRT. Parametry PK uzyskane głównie z wczesnych punktów czasowych –  $C_{max}$ , IR – najlepiej odzwierciedlają wartości skorygowane względem wartości początkowych. Wyniki oceny farmakokinetycznej zebrano w poniższej tabeli.

<sup>5</sup> Do badania włączono 27 chorych na ciężką postać hemofilii A, o średnim wieku wynoszącym 35,4 lat (zakres: 19-60).

**Tabela 31. Ocena parametrów farmakokinetycznych, z uwzględnieniem korekcji i bez; lonococog alfa vs ococog alfa; badanie Klamroth 2016**

Parametr	Analiza z uwzględnieniem korekcji			Analiza bez uwzględniania korekcji		
	Afstyla, N=27	Advate, N=27	p	Afstyla, N=27	Advate, N=27	p
IR, średnia (SD) [(IU/dl)/(IU/kg)]	2,24 (0,36)	2,32 (0,38)	p=0,3002	2,25 (0,36)	2,35 (0,37)	p=0,2210
C <sub>max</sub> , średnia (SD) [IU/dl]	113 (17,4)	116 (18,1)	p=0,4093	114 (17,2)	118 (17,6)	p=0,3044
T <sub>max</sub> , mediana (zakres) [h]	0,68 (0,47–1,25)	0,58 (0,45–0,80)	p=0,0014	0,68 (0,47–1,25)	0,58 (0,45–0,80)	p=0,0014
AUC(0-last), średnia (SD) [IU·h/d]	1950 (562)	1390 (455)	p<0,0001	2000 (581)	1490 (504)	p<0,0001
AUC(0-inf), średnia (SD) [IU·h/dl]	2030 (621)	1440 (484)	p<0,0001	2090 (650)	1550 (552)	p<0,0001
t <sub>1/2</sub> , średnia (SD) [h]	14,0 (3,4)	11,6 (3,6)	p=0,0004	14,5 (3,8)	13,3 (4,4)	p=0,0013
CL, średnia (SD) [ml/h·kg]	2,69 (0,81)	3,91 (1,38)	p<0,0001	2,64 (0,85)	3,68 (1,41)	p<0,0001
MRT, średnia (SD) [h]	19,6 (4,9)	15,5 (4,7)	p<0,0001	20,4 (5,5)	17,1 (5,6)	p<0,0001
V <sub>ss</sub> , średnia (SD) [ml/kg]	49,6 (7,5)	55,8 (11,8)	p=0,0028	50,0 (7,5)	57,1 (11,2)	p=0,0005

IR – odzysk przyrostowy (z ang. *Incremental Recovery*); C<sub>max</sub> – maksymalna aktywność leku, jaka jest osiągana we krwi po podaniu; T<sub>max</sub> – czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej; AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu (z ang. *Area Under the Curve*), AUC(0-last) czas od zera do momentu ostatniej mierzalnej aktywności leku, AUC(0-inf) czas z ekstrapolacją od zera do nieskończoności; t<sub>1/2</sub> – czas, który upływa od podania leku do zmniejszenia się jego aktywności we krwi o połowę; CL – klirens; V<sub>ss</sub> – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (z ang. *Volume of Distribution at Steady State*); MRT – średni czas obecności leku (z ang. *Mean Residence Time*).

W przypadku odzysku przyrostowego (IR)<sup>6</sup> czynnika krzepnięcia nie wykazano istotnych statystycznie różnic między obydwoimi lekami, zarówno w analizie uwzględniającej korekcję na wartości początkowe, jak i w analizie bez korekcji. Uzyskanie podobnych wartości dla obu produktów leczniczych oznacza, że leki te mogą osiągać podobną skuteczność po podaniu podobnej wielkości dawek. Również maksymalna aktywność leku (C<sub>max</sub>) nie wykazywała znamienych różnic między lekami (w obydwu analizach).

Produkt Afstyła charakteryzował się dłuższym okresem półtrwania niż produkt Advate, mniejszym klirensiem, dłuższym średnim czasem obecności leku w organizmie i większym polem pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu.

#### **MAHLANGU 2016 – populacja ogólna (mediana wieku: 29,5 lat)**

Analiza w badaniu Mahlangu 2016 wykonana była dla całej populacji, bez możliwości wyróżnienia wyników w podgrupie <18 roku życia. W badaniu tym mediana wieku pacjentów wyniosła 29,5 roku (na 174 włączonych pacjentów, tylko 14 było w wieku poniżej 18 roku życia).

#### **Epizody krwawień – profilaktyka pierwotna**

W tabeli poniżej zaprezentowano wynik badania Mahlangu 2016 dla ABR ogółem, a także AsBR.

**Tabela 32. Roczna częstość epizodów krwawień - lonococog alfa, leczenie profilaktyczne**

Badanie	Mahlangu 2016		
	Ogółem N=146	3×tydz. N=79	2×tydz. N=47
Roczna częstość krwawień (ABR)			
Mediana (IQR)	1,14 (0,0; 4,2)	1,93 (0,0; 4,9)	0,0 (0,0; 3,3)
Średnia (SD)	3,11 (5,05)	3,34 (4,26)	3,27 (6,83)
Częstość† (95% CI)	2,6 (2,3-2,9)	2,9 (2,5-3,4)	2,4 (1,9-3,0)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)			
Mediana (IQR)	0,0 (0,0; 2,4)	0,0 (0,0; 3,6)	0,0 (0,0; 1,1)
Średnia (SD)	2,10 (4,76)	2,33 (3,87)	2,33 (6,67)
Częstość† (95% CI)	1,6 (1,3-1,8)	1,9 (1,6-2,3)	1,3 (1,0-1,8)

† - liczba krwawień/rok obliczona z modelu Poisson'a.

<sup>6</sup> Odzysk przyrostowy (IR) określa przyrost aktywności czynnika krzepnięcia krwi w osoczu w odniesieniu do podanych jednostek czynnika, czyli wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększeniu aktywności czynnika krzepnięcia. Wyższe wartości oznaczają, że potrzeba mniejszej dawki preparatu do uzyskania poziomu aktywności czynnika VIII chroniącej pacjenta przed krwawieniem.

W mieszanej populacji młodzieży i dorosłych (badanie *Mahlangu 2016*) powodzenie leczenia w przypadku krwawienia stwierdzono w 93,8% przypadków. U 13 pacjentów wykonano 16 zabiegów medycznych (w tym 7 operacji lub wymiany stawów z chirurgiczną hemostazą), spośród których dla 15 (94%) uzyskano bardzo dobrą kontrolę krwawienia, a 1 (6%) oceniono jako dobrą odpowiedź (powodzenie hemostazy wystąpiło we wszystkich przypadkach zabiegów). W badaniu tym mediana ABR wyniosła 1,14, natomiast mediana AsBR 0,0. Według wnioskodawcy „różnica w ABR może wynikać z faktu, że w tej ocenie uwzględnione są wszystkie epizody krwawień (nie tylko spontaniczne), a więc również np. pourazowe, które w przypadku dzieci są występują częściej niż u dorosłych w związku z aktywnością ruchową”.

#### Odpowiedź hemostatyczna i powodzenie leczenia

W badaniu *Mahlangu 2016* leczono łącznie 848 epizodów krwawienia, spośród których 590 (69,58%) wystąpiło u 27 pacjentów leczonych doraźnie, a 258 (30,42%) u 146 pacjentów ze schematu leczenia profilaktycznego.

**Tabela 33. Ocena skuteczności lonococogu alfa w zatrzymywaniu epizodów krwawienia; *Mahlangu 2016***

Oceniany parametr	<i>Mahlangu 2016</i>		
	Liczba zdarzeń (%)	Mediana dawki [IU/kg]	
Liczba krwawień leczonych lonococogiem alfa	848	34,7	
Liczba krwawień ocenionych przez lekarza	835 (100%)	34,7	
Ocena skuteczności hemostatycznej			
Powodzenie leczenia	93,8%*	-	
Odpowiedź	bardzo dobra	603 (72,2%)	32,2
	dobra	180 (21,6%)	43,2
	umiarkowana	52 (6,2%)	93,4
	słaba/brak odpowiedzi	0 (0%)	-
Liczba wlewów koniecznych do zatrzymania krwawienia			
1	686 (80,9%)	31,2 <sup>^</sup>	
2	107 (12,6%)	35,6 <sup>^</sup>	
3	b/d	b/d	
>3	55 (6,5%)	37,6 <sup>^</sup>	

<sup>^</sup> dotyczy pierwszej infuzji IV.

\* tj. uzyskanie odpowiedzi bardzo dobrej lub dobrej.

W przeważającej większości (72,2%) epizodów krwawień skuteczność hemostatyczną lonococogu alfa oceniono jako bardzo dobrą, natomiast dobrą skuteczność hemostatyczną stwierdzono dla 21,6% przypadków. Powodzenie leczenia (odpowiedź bardzo dobra lub dobra) stwierdzono w ponad 90% przypadków wszystkich krwawień.

Zdecydowaną większość epizodów krwawienia (> 80%), zatrzymano po podaniu pojedynczej dawki leku (80,9%), a do zatrzymania około 10% krwawień konieczne było podanie dwóch wlewów leku (12,6%). Więcej niż 3 wlewy leku należało podać celem zatrzymania 6,5% ze wszystkich krwawień.

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

##### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Afstyła**

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afstyla> (data ostatniej aktualizacji ChPL: 11.11.2019 r.)

##### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko podczas stosowania produktów leczniczych czynnika VIII i mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs).

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilia A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Afstyła. Jeśli wystąpią takie inhibitory, może się to objawiać jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów). Częstości ujęte w poniższej tabeli były obserwowane w zakończonych badaniach klinicznych u pacjentów uprzednio leczonych z ciężką postacią hemofilii A.

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $> 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Afstyła**

MedDRA Klasyfikacja organów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja FVIII	niezbyt często (PUL)* bardzo często (PUN)*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	często
	Parestezje	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	często
	Rumień	niezbyt często
	Świąd	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	często
	Ból w miejscu podania	niezbyt często
	Dreszcze	niezbyt często
	Uczucie gorąca	niezbyt często

\*Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leżeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleżeni

#### Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano swoistych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskowany program lekowy zakłada leczenie populacji pacjentów pediatrycznych, w związku z czym za źródło danych klinicznych najbardziej odpowiadające populacji wnioskowanej należy uznać wyniki badania Stasyshyn 2017 (wyniki drugiego badania analizy wnioskodawcy [Mahlangu 2016] zostały przedstawione w ramach dodatkowych informacji dotyczących skuteczności).

#### Analiza skuteczności

W badaniu Stasyshyn 2017 w całej populacji leczonej profilaktycznie mediana ABR wyniosła 3,69 (IQR: 0,00; 7,20), a mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 2,20). W przypadku krwawień do stawów, mediana ABR wyniosła 1,62 (IQR: 0,0; 4,87).

W podgrupie 40 chorych, u których nie wystąpiła konieczność zmiany dawkowania, ABR wyniosło 2,73. U 5 dzieci wystąpiły  $\geq 2$  spontaniczne krwawienia w okresie 14 dni, ale nie wprowadzono dostosowania dawki – mediana ABR u tych dzieci wyniosła 6,94. Dla porównania, u 44 chorych bez dostosowywanej dawki w trakcie badania, u których nie wystąpiły  $\geq 2$  spontaniczne krwawienia w okresie 14 dni, ABR wyniosła 2,58. ABR u chorych z  $\geq 1$  dopasowaniem dawki wyniosła 2,48 po dostosowaniu dawki, w porównaniu do ABR = 7,83 przed dopasowaniem dawki. Indywidualne dostosowanie dawki leku umożliwia zmniejszenie częstości krwawień.

W badaniu Stasyshyn 2017 leczeniu poddano łącznie 347 epizodów krwawienia, w tym 132 (38,04%) wystąpiło u chorych z ramienia leczenia doraźnego oraz 215 (61,96%) u 80 chorych z ramienia leczenia profilaktycznego. Przeważającej większości epizodów krwawień skuteczność hemostatyczną

lonococogu alfa oceniono jako bardzo dobrą (85,3%). Dobrą skuteczność hemostatyczną stwierdzono dla 11,0% przypadków. W badaniu Stasyshyn 2017 jedną odpowiedź hemostatyczną oceniono jako słabą (lub jej brak). Zdecydowaną większość epizodów krwawienia (> 80%), zatrzymano po podaniu pojedynczej dawki leku (85,9%), a do zatrzymania około 10% krwawień konieczne było podanie dwóch wlewów leku (9,8%). Więcej niż 3 wlewy leku należało podać celem zatrzymania 2,0% krwawień.

#### Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane w trakcie badania Stasyshyn 2017 odnotowano u 76% pacjentów (183 zdarzenia), większość z nich o nasileniu łagodnym (75%) lub umiarkowanym (23%). W badaniu Mahlangu 2016 TEAEs wystąpiły u mniejszego odsetka chorych – 65% (292 zdarzenia), spośród których 54% miało łagodne nasilenie, a 25% umiarkowane. Poważne (severe) zdarzenia niepożądane stanowiły mniej niż 3% wszystkich TEAEs w obu próbach.

W badaniu Stasyshyn 2017 tylko u jednego chorego (1,2%) odnotowano zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), była to łagodna nadwrażliwość nie wymagająca zmiany dawkowania leku. W badaniu Mahlangu 2016 TRAEs wystąpiły u 7,5% chorych (19 zdarzeń u 13 chorych).

AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły tylko w badaniu Stasyshyn 2017 – był to pojedynczy przypadek bólu w stawach biodrowych o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem.

Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok 10% chorych w badaniu Stasyshyn 2017 i 4,6% chorych w badaniu Mahlangu 2016. Tylko jedno zdarzenie zostało uznane za związane ze stosowanym leczeniem (w Mahlangu 2016).

W obydwu badaniach zaznaczono, że nie wystąpiły żadne zdarzenia zakrzepowozatorowe.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania **lonoctocogu alfa** w ramach programu lekowego „**Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)**”, u dzieci do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii A w ramach pierwotnej oraz wtórnej profilaktyki krwawień oraz u pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego w porównaniu z innymi dostępnymi czynnikami krzepnięcia VIII.

##### Komentarz AOTMiT:

Program lekowy obejmuje również terapię wywoływania tolerancji immunologicznej pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem.

##### Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów.

##### Komentarz AOTMiT:

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT analiza minimalizacji kosztów może być przedstawiona, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne. W rozważanej sytuacji w analizie klinicznej nie przedstawiono badań porównawczych dotyczących skuteczności interwencji ocenianej i komparatorów, a przedstawione badania jednoramienne charakteryzują się dużą heterogenicznością w zakresie populacji badanej. Na heterogeniczność przedstawionych badań zwraca uwagę sam wnioskodawca, wskazując na „brak możliwości wykonania analizy statystycznej porównującej wyniki poszczególnych badań (duża heterogeniczność metodyki badań, ocenianej populacji, sposobu prezentacji danych i ocenianych parametrów)”.

W tej sytuacji – w świetle Wytycznych AOTMiT – zasadne wydaje się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów, którą wykonuje się jako jedyną w przypadkach braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami lub niejednoznacznych wyników analizy klinicznej. W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY.

Ze względów praktycznych jednak, tj. ze względu na fakt stosowania w przypadku hemofilii procedury przetargowej przy finansowaniu dopuszczonych do refundacji czynników krzepnięcia VIII, przedstawienie wyników analizy minimalizacji kosztów jest przydatne ze względu na związek z kryterium podejmowania decyzji przetargowych (kryterium ceny). Należy jednak pamiętać, że analiza minimalizacji kosztów opiera się na założeniu, że lonoctocog alfa (produkty Afstyła) jest nie gorszy niż komparatory.

##### Porównywane interwencje

Jako główny komparator dla ocenianej interwencji dobrano Advate (octocog alfa), który analogicznie do leków Afstyła należy do trzeciej generacji czynników krzepnięcia, a także jest najczęściej zamawianym preparatem do leczenia hemofilii A.

Ponadto, jako komparatory uwzględniono inne czynniki krzepnięcia co najmniej II generacji, tj. leki Kogenate Bayer (octocog alfa), Nuwiq (simoctocog alfa), NovoEight (turoctocog alfa) oraz długodziałający produkt Elocta (efmorococog alfa).



**Komentarz AOTMiT:**

Rzeczywiście, w związku z zakupem centralnym preparatów krzepnięcia, najczęściej zamawianym preparatem do leczenia hemofilii A jest Advate i to porównanie jest szczególnie interesujące.

Jednak – ponieważ zaakceptowany program lekowy znosi ograniczenie populacji wnioskowanej względem programu wnioskowanego - obecnie do komparatorów należą również, obok uwzględnionych przez wnioskodawcę, także czynniki osoczopochodne oraz rekombinowane czynniki krzepnięcia I generacji (Octanate, Immunate, Beriate, Recombinate). Należy jednak spodziewać się, że w związku z rekomendacjami klinicznymi, wypieranie z rynku czynników osoczopochodnych i rekombinowanych I generacji będzie postępować i w procedurach przetargowych de facto wybór będzie dokonywany pomiędzy produktami rekombinowanymi  $\geq$  II generacji (choć znaczna liczba chorych, którzy rozpoczęli terapię czynnikami osoczopochodnymi taką właśnie terapię kontynuuje).

**Perspektywa**

Płatnika publicznego (NFZ) (perspektywa wspólna jest równoważna – brak dopłat pacjentów).

**Horyzont czasowy**

Roczny – ze względu na dobraną technikę analityczną.

**Dyskontowanie**

Nie dotyczy.

**Model**

Ze względu na wybraną technikę analityczną, tj. minimalizację kosztów, model uwzględnia jedynie koszty porównywanych interwencji. Został wykonany w programie MS Excel.

**5.1.2. Dane wejściowe do modelu****Charakterystyka populacji**

Uwzględniono średni wiek chorych oraz masę ciała, służące wyznaczeniu dawkowania lonoctocogu alfa oraz komparatorów. Średnią masę ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII ustalono na podstawie danych NFZ (zawartych w AWA NovoEight 2015) dotyczących średniej masy ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10, D 66, D 67)” w latach 2010-2014. Dane te ekstrapolowano za pomocą regresji liniowej na kolejne lata, wybierając dane dla lat 2019-2023 (dla tych lat w analizie wyznaczano średnie koszty terapii).

W analizie podstawowej przyjęto, że masa ciała pacjentów stosujących czynniki krzepnięcia VIII w programie lekowym będzie wynosić:

- w 2019 r.: 19,53 kg;
- w 2020 r.: 20,51 kg;
- w 2021 r.: 21,50 kg;
- w 2022 r.: 22,49 kg;
- w 2023 r.: 23,47 kg.

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Dane NFZ wykorzystane przez wnioskodawcę dotyczyły średniej masy ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego. Pominięta została więc populacja stosująca czynniki osoczopochodne (stanowiące wówczas większość rynku), co znacząco może rzutować na niższy wiek, a co z tym idzie niższą masę ciała pacjentów (średni wiek pacjentów stosujących czynniki rekombinowane zgodnie z tymi samymi danymi NFZ wynosił 1,5 roku w roku 2011, a 4 lata w roku 2014, z zastosowaniem prognozy na podstawie linii trendu liniowego w 2019 r. wynosiłby 9,085 oraz 12,35 w roku 2023). Wejście na rynek czynników rekombinowanych spowodowało stopniowe wypychanie czynników osoczopochodnych, tym niemniej czynniki rekombinowane II generacji mogły być stosowane tylko u chorych nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi. Powoduje to, że czynniki rekombinowane stosowane były u dzieci najmłodszych (ograniczenia w tym zakresie zostały zniesione dopiero od listopada 2019 r.).

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny dla leków Advate na potrzeby postępowania nr 197 w BIP Agencji średnia masa ciała pacjentów stosujących profilaktykę krwawień w Polsce wynosi [redacted] (Advate jest najczęściej zamawianym preparatem do leczenia hemofilii A). Odbiega ona znacznie od przyjętej w oszacowaniach podstawowych wnioskodawcy. [redacted]

#### Efektywność interwencji

Założono taką samą skuteczność porównywanych interwencji.

#### Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII. Uwzględniono też koszty diagnostyki, podania leków, monitorowania leczenia oraz koszt leczenia okołozabiegowego, ale są to koszty nieróżnicujące. Nie uwzględniono kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem – są to koszty całkowicie pokrywane przez podmiot odpowiedzialny. Nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych – założono, że są nieróżnicujące.

Ze względu na charakter przeprowadzanej analizy (analiza minimalizacji kosztów), parametrem mającym decydujący wpływ na wyniki jest określenie zużycia zasobów (warunkowane przez dawkowanie oraz masę ciała chorych).

Roczne zużycie lonoctocogu alfa szacowano na podstawie: charakterystyki produktu leczniczego (na podstawie populacji dzieci do 12 roku życia, ponieważ uznano, że własna prognoza masy ciała chorych wskazuje na młodszy wiek pacjentów), pierwotnie wnioskowanego (a nie uzgodnionego) programu lekowego oraz danych z badań klinicznych.

Na tej podstawie oszacowano, że roczne zużycie leku na podstawie ChPL i pierwotnie wnioskowanego programu lekowego wynosi 5 525/kg/rok, a na podstawie badania Stasyshyn 2017 (gdzie mediana wieku wynosiła 7 lat) 4 312 IU/kg. W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie na podstawie badania klinicznego.

Zużycie komparatorów również szacowano na podstawie ChPL, programu lekowego oraz badań klinicznych.

W wariantcie podstawowym przyjęto zużycie na podstawie badań klinicznych, zgodnie z poniższą tabelą.

**Tabela 35. Roczne zużycie komparatorów przyjęte w analizie podstawowej**

Substancja czynna	Roczne zużycie leku	Źródło danych
Kogenate Bayer oraz Advate (octocog alfa)	5 037,8 IU/kg/pacj./rok	Blanchette 2008
Novoeight (turoctocog alfa)	5 544,0 IU/kg/pacj./rok	guardian™3
Elocta (efmorococog alfa)	4 581,7 IU/kg/pacj./rok	Kids A-LONG
Nuwiq (simococog alfa)	6 613,2 IU/kg/pacj./rok	GENA-13

Bardzo znaczne różnice w szacowanym rocznym zużyciu tego samego leku w zależności od źródła danych wskazują na bardzo dużą niepewność związaną z tym parametrem.

W przypadku profilaktyki okołozabiegowej u pacjentów z centralnym dostępem żylnym roczne zużycie oszacowano na podstawie dawkowania z programu lekowego (średnie dawki z zakresów) oraz liczby podań doraźnych (0,24), oszacowanej na podstawie liczby pacjentów wymagających centralnego dostępu żylnego (14) spośród liczby wszystkich pacjentów z hemofilią A stosujących czynniki krzepnięcia VIII w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego (59). Posłużono się przy tym szacowaniu danymi mało aktualnymi, tj. z 2014 r. Średnie roczne zużycie rekombinowanego czynnika VIII w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu żylnego wyliczona na 134,1 IU/kg/pacjenta/rok.

Ze względu na ograniczenia związane z szacowaniem masy ciała chorych oraz zużycia poszczególnych substancji stosowanych w hemofilii, za najbardziej obrazowe można uznać różnice w cenie za jednostkę danej substancji czynnej. Zestawienie takich cen dla interwencji i komparatorów zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Cena za jednostkę dla interwencji i komparatorów w wariantach bez RSS i z RSS**

Substancja czynna	Cena jednostkowa brutto bez RSS [zł]	Cena jednostkowa brutto z RSS [zł]
Afstyla (lonoctocog alfa)		
Advate (octocog alfa)	2,78	0,79
Kogenate Bayer (octocog alfa)	2,78	0,79
Novoeight (turoctocog alfa)	2,72	0,79
Elocta (efmorococog alfa)	2,78	0,79
Nuwiq (simococog alfa)	2,78	0,79

Ceny jednostkowe komparatorów w wariantach bez RSS są zgodne z cenami z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Ceny te w praktyce nie mają zastosowania ponieważ w przypadku hemofilii przy finansowaniu czynników krzepnięcia stosowana jest procedura przetargowa. Cena jednostkowa dla komparatorów (wyliczona na podstawie danych z komunikatów NFZ DGL; cenę dla pozostałych komparatorów przyjęto na takim samym poziomie jak dla Advate) odpowiada cenie z procedur przetargowych nr ZZZ-223/17 oraz nr ZZZ-144/18 na zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII co najmniej II generacji, w których zwyciężył Advate, proponując najlepszą ówczesnie cenę za jednostkę czynnika krzepnięcia. Obecnie (tj. po złożeniu wniosku przez wnioskodawcę) toczy się postępowanie dotyczące zakupu rekombinowanego czynnika krzepnięcia co najmniej II generacji nr ZZZ-198/19. Z informacji z otwarcia ofert wynika, że dostępna jest jeszcze lepsza oferta cenowa za jednostkę preparatu, mianowicie 0,56 zł (zaproponowana również dla preparatu Advate).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ.

Ze względu na zmienność masy ciała w populacji docelowej w analizie minimalizacji kosztów wykorzystano średni koszt leczenia z lat 2019-2023.

#### Analiza minimalizacji kosztów

**Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej bez RSS**

Substancja	Lonococog alfa	Octocog alfa	Turoctocog alfa	Efmorococog alfa	Simococog alfa
Roczny koszt leczenia [zł]					
Różnica kosztów [zł]					

W wariantach bez RSS lonococog alfa (Afstyła) jest tańszy od komparatorów, jednak w praktyce wariant ten nie ma zastosowania, ponieważ zakup czynników krzepnięcia VIII odbywa się w ramach procedury przetargowej.

**Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej z RSS**

Substancja	Lonococog alfa	Octocog alfa	Turoctocog alfa	Efmorococog alfa	Simococog alfa
Roczny koszt leczenia [zł]					
Różnica kosztów [zł]					

W wariancie z RSS stosowanie leku Afstyła jest droższe od każdego z komparatorów (o od około [redacted] zł do około [redacted] zł).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej przy której różnica kosztów pomiędzy stosowaniem technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej wynosi zero w wariancie z RSS (jako bardziej obrazowym):

- [redacted]/IU dla porównania z octocogiem alfa;
  - [redacted]/IU dla porównania z turoctocogiem alfa;
  - [redacted]/IU dla porównania z efmoroctocogiem alfa;
- oraz [redacted]/IU dla porównania z simoctocogiem alfa.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a cena urzędowa wyznaczona zgodnie z tym artykułem wynosi [redacted].

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza deterministyczna

Największe znaczenie dla wyników analizy opartej o analizę kosztów w oczywisty sposób mają masa ciała oraz zużycie leków. W wariancie z RSS największy wzrost różnicy kosztów ma miejsce przy przyjęciu zużycia leków na podstawie programu lekowego – do kwoty [redacted] zł, a cena zrównująca koszt Afstyli i komparatorów spada wówczas do kwoty [redacted] zł/IU. Podobny, choć nieco mniejszy wzrost ma miejsce w przypadku przyjęcia zużycia leków na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.

Przy przyjęciu alternatywnej masy ciała, ustalonej na podstawie danych GUS przez dopasowanie masy ciała do wieku pacjentów oszacowanego na podstawie wieku wyznaczonego w oparciu o dane NFZ z AWA Nuwiq 2015, różnica kosztów rośnie do [redacted] zł dla porównania z simoctocogiem alfa i do [redacted] zł dla porównania z efmoroctocogiem alfa. Cena zrównująca znajduje się w przedziale [redacted] zł/IU do [redacted] zł/IU w zależności od porównania.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zidentyfikowane ograniczenia danych wejściowych do analizy mają znaczny wpływ na wyniki.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Analizy wnioskodawcy odpowiadają pierwotnie wnioskowanemu przez firmę, a nie uzgodnionemu programowi lekowemu. W swojej ocenie Agencja związana jest programem uzgodnionym. Program lekowy uzgodniony rozszerza populację wnioskowaną względem pierwotnie wnioskowanej [redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Dawkowanie interwencji w uzgodnionym programie lekowym opiera się na innych założeniach niż przyjęte w analizie.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Analiza nie uwzględnia wszystkich potencjalnych komparatorów, ponieważ uzgodniony program lekowy pozwala na jej stosowanie w szerszej populacji gdzie alternatywę stanowią także czynniki osoczopochodne oraz rekombinowane każdej generacji.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Przegląd systematyczny został przeprowadzony, jednak brak jest badań porównawczych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności interwencji ocenianej względem komparatorów. Dostępne badania dla interwencji i technologii alternatywnych cechują się dużą heterogenicznością, co bardzo utrudnia wyciąganie jakichkolwiek wniosków o skuteczności interwencji i komparatorów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Nie dotyczy	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nie dotyczy	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analizy wnioskodawcy nie są dostosowane do uzgodnionego programu lekowego i wnioskodawca odmówił ich dopasowania, mimo wezwania do uzupełnienia wymagań minimalnych. Zmiana wnioskowanego programu lekowego na etapie jego uzgadniania znacznie wpłynęła na zakres przedmiotowy analizy,

Należy jednak spodziewać się, że w związku z rekomendacjami klinicznymi, wypieranie z rynku czynników osoczopochodnych i rekombinowanych I generacji będzie postępować i w procedurach przetargowych de facto wybór będzie dokonywany pomiędzy produktami rekombinowanymi  $\geq$  II generacji (choć znaczna liczba chorych, którzy rozpoczęli terapię czynnikami osoczopochodnymi taką właśnie terapię kontynuuje).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność kluczowych parametrów determinujących wyniki, a mianowicie wyniki analizy minimalizacji kosztów są zdeterminowane – poza oczywiście ceną za jednostkę preparatu – oszacowanym rocznym zużyciem poszczególnych leków. W analizie podstawowej wnioskodawcy zużycie oszacowano na podstawie badań przedstawionych w analizie klinicznej, przy czym są to badania o bardzo wysokim stopniu heterogeniczności. Pomiedzy badaniami dla tego samego preparatu można zidentyfikować bardzo duże różnice w rocznym zużyciu leku w zależności od badania; ponadto znaczny rozstrzał oszacowań zużycia jest widoczny także przy wykorzystaniu alternatywnych źródeł szacowania, takich jak ChPL, dane NFZ oraz program lekowy. Znaczny rozrzut oszacowań i związaną z tą niepewność obrazują minimalne i maksymalne wartości oszacowania rocznego zużycia dla poszczególnych preparatów przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 40. Minimalne i maksymalne wartości oszacowanego przez wnioskodawcę rocznego zużycia poszczególnych czynników krzepnięcia**

Oszacowane roczne zużycie	Afstyla	Advate	NovoEight	Elocta	Nuwiq
<b>Min.</b>	3 233,9 j.m./kg	2 039,0 j.m./kg	3 233,9 j.m./kg	3 233,9 j.m./kg	3 233,9 j.m./kg
<b>Max.</b>	5 525,0 j.m./kg	6 370,0 j.m./kg	6 825,0 j.m./kg	5 133,1 j.m./kg	6 613,2 j.m./kg

Przyjęte w analizie podstawowej roczne zużycie dla interwencji (4 312 IU/kg) jest niższe niż dla komparatorów (patrz tabela 35);

- kolejnym niepewnym parametrem o decydującym wpływie na wyniki jest masa ciała chorych. Dane NFZ wykorzystane przez wnioskodawcę do oszacowania średniej masy ciała w analizie podstawowej dotyczyły średniej masy ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014. Pominięta została więc populacja stosująca czynniki osoczopochodne (stanowiące wówczas większość rynku), co znacząco może rzutować na niższy wiek, a co z tym idzie niższą masę ciała pacjentów (średni wiek pacjentów stosujących czynniki rekombinowane zgodnie z tymi samymi danymi NFZ wynosił 1,5 roku w roku 2011, a 4 lata w roku 2014, z zastosowaniem prognozy na podstawie linii trendu liniowego w 2019 r. wynosiłby 9,085 oraz 12,35 w roku 2023). Wejście na rynek czynników rekombinowanych spowodowało stopniowe wypychanie czynników osoczopochodnych, tym niemniej czynniki rekombinowane II generacji mogły być stosowane tylko u chorych nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi. Powoduje to, że czynniki rekombinowane stosowane były u dzieci najmłodszych (ograniczenia w tym zakresie zostały zniesione dopiero od listopada 2019 r.). Z tego powodu szacowanie masy ciała chorych na podstawie danych pacjentów przyjmujących czynniki rekombinowane  $\geq$ II generacji może powodować jej zaniżenie.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny dla leku Advate na potrzeby postępowania nr 197 w BIP Agencji średnia masa ciała pacjentów stosujących profilaktykę krwawień w Polsce wynosi [REDAKT] (Advate jest najczęściej zamawianym preparatem do leczenia hemofilii A). Odbiega ona znacznie od przyjętej w oszacowaniach podstawowych wnioskodawcy. [REDAKT]

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

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

W formułach modelu nie odnaleziono błędów. Ograniczenia modelu wynikają z ograniczeń danych wejściowych, na których się opiera.

W ramach analizy konwergencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących tego samego problemu decyzyjnego.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ z informacji z otwarcia ofert przetargowych wynika, że dostępna jest lepsza oferta cenowa za jednostkę preparatu Advate, mianowicie 0,56 zł, wykonano przeliczenie z uwzględnieniem takiej ceny w wariancie z RSS – wówczas stosowanie leków Afstyła jest droższe od stosowania leków Advate o [REDAKT] zł rocznie.

[https://zpprzyrmz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyrmz/demand/notice/public/expired/list?USER\\_MENU\\_HOVER=expiredNoticeList](https://zpprzyrmz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyrmz/demand/notice/public/expired/list?USER_MENU_HOVER=expiredNoticeList)



## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania lonoctocogu alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, u dzieci do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii A w ramach pierwotnej oraz wtórnej profilaktyki krwawień oraz u pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego w porównaniu z innymi dostępnymi czynnikami krzepnięcia VIII.

Wykonano analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

### Wyniki

Zgodnie w wynikami analizy wnioskodawcy, w wariancie z RSS stosowanie leku Afstyła jest droższe od każdego z komparatorów (o od około [redacted] zł do około [redacted] zł).

Największe znaczenie dla wyników analizy opartej o analizę kosztów w oczywisty sposób mają masa ciała oraz zużycie leków. W wariancie z RSS największy wzrost różnicy kosztów ma miejsce przy przyjęciu zużycia leków na podstawie programu lekowego – do kwoty [redacted] zł, a cena zrównująca koszt Afstyli i komparatorów spada wówczas do kwoty [redacted] zł/IU. Podobny, choć nieco mniejszy wzrost ma miejsce w przypadku przyjęcia zużycia leków na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.

Przy przyjęciu alternatywnej masy ciała, ustalonej na podstawie danych GUS przez dopasowanie masy ciała do wieku pacjentów oszacowanego na podstawie wieku wyznaczonego w oparciu o dane NFZ z AWA Nuwiq 2015, różnica kosztów rośnie do [redacted] zł dla porównania z simoctocogiem alfa i do [redacted] zł dla porównania z efmoroctocogiem alfa. Cena zrównująca znajduje się w przedziale [redacted] zł/IU do [redacted] zł/IU w zależności od porównania.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zidentyfikowane ograniczenia danych wejściowych do analizy mają znaczny wpływ na wyniki.



## 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 niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktów leczniczych Afstyła (lonoctocog alfa), stosowanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią typu A (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i Ministra Zdrowia (MZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania interwencji uwzględnionych w analizie wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są tożsame.

##### Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2019-2020 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2019 roku.

##### Scenariusze

###### Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono brak zmian w programie lekowym B.15 oraz utrzymanie obecnego rozpowszechnienia i zużycia FVIII w populacji docelowej. Produkty lecznicze Afstyła nie podlegają finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym. Przyjęto stopniowy wzrost liczebności populacji (wyznaczony w oparciu o dane epidemiologiczne) oraz stałe udziały poszczególnych technologii medycznych.

###### Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, iż Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Afstyła we wnioskowanym wskazaniu (prognozowane wprowadzenie finansowania: styczeń 2019 r.). Wprowadzenie finansowania produktów leczniczych Afstyła spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię lonoctocogiem alfa.

##### Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu związanych z:

- I. Cena leku Afstyła zwiększona o 5%;
- II. Cena leku Afstyła zmniejszona o 5%;
- III. Zużycie leków na podstawie charakterystyka produktów leczniczych;
- IV. Zużycie leków na podstawie programu lekowego;
- V. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie ceny leku NovoEight z DGL 2016-2018;
- VI. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie najwyższej z ofert z ZZP-223/17;

- VII. Alternatywna masa ciała;
- VIII. Uwzględnienie kosztu leczenia krwawień w czasie profilaktyki;
- IX. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu istniejącym: [redacted];
- X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym: [redacted];
- XI. Minimalna liczebność populacji docelowej;
- XII. Maksymalna liczebność populacji docelowej.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową dla produktów leczniczych Afstyła stanowią pacjenci z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem w wieku od 0 do 18 roku życia, którzy nie byli wcześniej leczeni czynnikami osoczopochodnymi, i u których nie stwierdzono obecności inhibitora. Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem lonoctocogu w oparciu o dane Uchwałach Rady Narodowego Funduszu Zdrowia (UR NFZ) oraz dane sprawozdawcze NFZ pochodzące z analizy weryfikacyjnej dla substancji czynnej moroktokog alfa (ReFacto AF), której wskazanie obejmowało hemofilię A.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, Wnioskodawca przyjął następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

- Oszacowanie liczebności populacji określonej we wniosku przeprowadzono w oparciu o liczebność populacji chorych na hemofilię A leczoną aktualnie w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” za pomocą rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII przynajmniej drugiej generacji.
- Liczbę nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII co najmniej drugiej generacji Wnioskodawca oszacował na podstawie historycznych danych z lat 2010-2017 dotyczących liczby pacjentów z hemofilią A, którzy corocznie rozpoczęli leczenie w ramach programu lekowego.
- Na podstawie danych UR NFZ 2016, UR NFZ 2017 założono, że rocznie włączanych do programu lekowego będzie średnio [redacted]

Według oszacowań Wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, roczna liczebność populacji docelowej wynosi [redacted].

Tabela 41. Liczebność populacji docelowej

	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych na hemofilią A leczonych w PL za pomocą rFVIII przynajmniej drugiej generacji (UR NFZ 2017)	111	-	-	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

UR NFZ - Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia

Założono, że w scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać [redacted]

W scenariuszu nowym produkty lecznicze Afstyła będą dostępne w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych (od stycznia 2019 roku). Populację docelową dla leków Afstyła będą stanowić chorzy do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii A, [redacted]

### Dodatkowe dane

- Zużycie lonoctocog alfa oraz komparatorów oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych oraz na podstawie dawkowania z obowiązującego na dzień założenia wniosku programu lekowego (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29.06.2018 r.) w przypadku leczenia okołozabiegowego.
- Masę ciała pacjentów oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczących średniej masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014, wyniki zostały zaprezentowane w ramach analizy weryfikacyjnej dla turoctocog alfa (AWA NovoEight 2015).
- [redacted], ponieważ Advate w przetargu na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum drugiej generacji na lata 2018-2019 został uznany za najkorzystniejszą ofertę oraz w najnowszych na dzień złożenia wniosku danych sprzedażowych z marca i kwietnia 2018 roku jest jedynym sprzedawanym preparatem rFVIII w Polsce (NFZ DGL 26/07/2018, ZZP 223/17).

### Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących kosztów:

- bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na ciężką hemofilię A
- koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII przynajmniej drugiej generacji:
  - Afstyła (lonoctocog alfa);
  - NovoEight (turoctocog alfa);
  - Advate, Kogenate Bayer (octocog alfa);
  - Nuwiq (simoctocog alfa);
  - Elocta (efmorococog alfa);
- koszty związane z leczeniem doraźnym krwawień
- koszty diagnostyki, podania leków, monitorowania leczenia oraz koszt leczenia okołozabiegowego. Wnioskodawca zaznaczył, iż koszty te są nieróżniące i uwzględnianie tych kosztów nie wpływało na wyniki analizy ekonomicznej.

W analizie nie uwzględniono kosztów wywołania tolerancji immunologicznej i zdarzeń niepożądanych. Koszty te Wnioskodawca uznał za nieróżniące.

W wariantcie z RSS ceny jednostkowe substancji czynnych turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmorococog alfa wnioskodawca oszacował na podstawie danych z komunikatów DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków z marca i kwietnia 2018 r., natomiast w wariantcie bez RSS ustalono je na poziomie cen z Obwieszczenia MZ z dnia 29.06.2018 r.

Wnioskodawca założył, iż zgodnie z obowiązującymi zasadami w Polsce o zakupie konkretnego czynnika krzepnięcia stosowanego w ramach programu lekowego decyduje wynik przetargu na dostawę koncentratu czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego, w analizie cenę jednostkową dla pozostałych komparatorów (Elocta, NovoEight, Kogenate Bayer, Nuwiq) przyjęto na tym samym poziomie jak dla preparatu Advate (tj. 0,7884 Zł/IU). Przetarg ZZP-223/17 obejmował zapewnianie dostaw czynnika

krzepnięcia stosowanego w ramach programu lekowego na lata 2018-2019 w związku z czym przyjęto założenia, że w najbliższym czasie jednym sprzedawanym rFVIII będzie Advate.

W analizie podstawowej w wariancie nieuwzględniającym RSS ceny jednostkowe komparatorów zaczerpnięto z obowiązującej, na czas złożenia wniosku, listy leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 29.06.2018 r.).

**Tabela 42. Koszty terapii lonoctocogiem alfa, octocogiem alfa, turoctocogiem alfa, simoctocogiem alfa oraz efmoroctocogiem alfa – analiza wpływu na budżet płatnika**

Kategoria kosztów	Roczna koszty terapii (zł/pacj./rok)		
		2019	2020
<b>Lonoctocog alfa</b>			
<b>Turoctocog alfa</b>			
Profilaktyka	z RSS	85 354,73	89 664,43
	Bez RSS	294 649,21	309 526,52
Leczenie okołozabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31
	Bez RSS	7 125,36	7 485,13
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00
Łącznie	z RSS	92 083,22	96 497,14
	Bez RSS	306 438,97	321 676,05
<b>Octocog alfa</b>			
Profilaktyka	z RSS	85 354,73	89 664,43
	Bez RSS	294 649,21	309 526,52
Leczenie okołozabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31
	Bez RSS	7 125,36	7 485,13
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00
Łącznie	z RSS	92 083,22	96 497,14
	Bez RSS	306 438,97	321 676,05
<b>Efmoroctocog alfa</b>			
Profilaktyka	z RSS	70 539,59	74 101,25
	Bez RSS	248 579,58	261 130,76
Leczenie okołozabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31
	Bez RSS	7 273,80	7 641,07
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00
Łącznie	z RSS	77 268,08	80 933,96
	Bez RSS	260 517,78	273 436,23

Simococog alfa			
Profilaktyka	z RSS	101 816,00	106 956,85
	Bez RSS	358 796,80	376 913,03
Leczenie okołozabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31
	Bez RSS	7 273,80	7 641,07
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00
Łącznie	z RSS	108 544,49	113 789,57
	Bez RSS	370 735,00	389 218,49

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Interwencja	Liczba leczonych			
	01-06.2019	07-12.2019	01-06.2020	07-12.2020
<b>scenariusz istniejący</b>				
[redacted]	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■
<b>scenariusz nowy</b>				
[redacted]	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■

Oszacowana w wariantach podstawowym, roczna liczebność populacji docelowej wynosi [redacted]

### 1) Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w latach 2019-2020 (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted] w wariantach bez RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów Afstyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego zmniejszą się w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w latach 2019-2020.

Składowa kosztowa, stanowiąca kwotę refundacji produktów Afstyła wynosi odpowiednio – w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego analizy – [redacted] w scenariuszu nowym oraz 0 zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

**Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (bez RSS)**

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
<b>I rok</b>				
Łącznie				
Afstyla				
rFVIII				
kwalifikacja i weryfikacja leczenia w PL				
monitorowanie leczenia w PL				
<b>II rok</b>				
Łącznie				
Afstyla				
rFVIII				
kwalifikacja i weryfikacja leczenia w PL				
monitorowanie leczenia w PL				

**2) Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka**

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w latach 2019-2020 (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted] w wariacie z RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów Afstyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego zwiększą się w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w latach 2019-2020.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktów Afstyła wynosi odpowiednio – w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego analizy – [redacted] w scenariuszu nowym oraz 0 zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

**Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (z RSS)**

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
<b>I rok</b>				
Łącznie				
Afstyla				
rFVIII				
kwalifikacja i weryfikacja leczenia w PL				
monitorowanie leczenia w PL				
<b>II rok</b>				
Łącznie				
Afstyla				
rFVIII				
kwalifikacja i weryfikacja leczenia w PL				

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

Tabela 46. 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?	NIE	<p>Wnioskodawca oszacował populację pacjentów leczonych z zastosowaniem rFVIII [REDAKTOWANE]. Według danych uzyskanych z NFZ w 2018r. liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.15 i B.94 wynosiła 181 i 129 odpowiednio dla profilaktyki z udziałem pdFVIII i rFVIII. Proponowane zmiany w uzgodnionym programie lekowym B.15 zakładają zwiększenie rozpowszechnienia czynników rekombinowanych w populacji docelowej. Liczba pacjentów stosujących rFVIII będzie rosła. Zarówno wszyscy nowo zdiagnozowani jak i pacjenci stosujący obecnie pdFVIII będą mogli stosować rFVIII.</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>Należy spodziewać się, że w związku z rekomendacjami klinicznymi, wypieranie z rynku czynników osoczopochodnych i rekombinowanych I generacji będzie postępować i w procedurach przetargowych de facto wybór będzie dokonywany pomiędzy produktami rekombinowanymi ≥ II generacji (choć znaczna liczba chorych, którzy rozpoczęli terapię czynnikami osoczopochodnymi taką właśnie terapię kontynuują).</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2019-2020 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2019 roku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Na dzień złożenia wniosku założenia wydają się być poprawne. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że chorzy będą otrzymywać produkt leczniczy [REDAKTOWANE].</p> <p>Należy zaznaczyć, iż jest obciążone znacznymi trudnościami określenie, którzy z producentów rFVIII będą stawać do kolejnych przetargów i przez jaką firmę przetargi zostaną wygrane.</p>
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?	?	<p>Według danych NFZ-DGL za rok 2018 koszt za 1IU preparatu Immunate, Advate, NovoEight wynosił odpowiednio 0,4; 0,79; 1,48 zł.</p> <p>Wnioskodawca przyjął za cenę jednostkową preparatu Afstyła (z RSS i bez RSS). Wnioskodawca za cenę jednostkową dla preparatu Advate przyjął 0,7884 zł/IU co jest zgodne z danymi NFZ. Natomiast dla pozostałych komparatorów (Elocta, NovoEight, Kogenate Bayer, Nuwiq) przyjął cenę na tym samym poziomie jak dla preparatu Advate (tj. 0,7884 zł/IU).</p> <p>W analizie podstawowej w wariancie nieuwzględniającym RSS ceny jednostkowe komparatorów Wnioskodawca zaczerpnął z obowiązującej na dzień złożenia wniosku listy leków refundowanych (Obwieszczenie MZ 29/06/2018).</p> <p>W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca testował wariant cenowy, w którym ceny jednostkowe komparatorów będą na poziomie ceny leku NovoEight oszacowanej na podstawie danych DGL NFZ z 2017 i 2018 roku tj. 1,48 zł/IU oraz najwyższej spośród zaproponowanych w przetargu ZPP-223/17, czyli 2,02500 zł/IU.</p> <p>Należy wziąć pod uwagę, że w 2017 roku oraz w pierwszych dwóch miesiącach 2018 r. zgodnie z danymi NFZ DGL jedynym sprzedawanym produktem był lek NovoEight, jednak od marca 2018 roku w Polsce w sprzedaży znajduje się wyłącznie produkt Advate, który zgodnie z wynikami przetargu ZPP-223/17 został uznany za najkorzystniejszą ofertę.</p> <p>Należy wziąć także pod uwagę, iż zgodnie z wynikami z najnowszego przetargu ZPP-198/19 najkorzystniejszą cenę za 1IU rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji zaproponowała firma Shire producent Advate -0,56 zł, która jest niższa w stosunku do poprzedniego przetargu.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	<p>Wnioskodawca założył, iż wszyscy nowozdiagnozowani pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymali terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika VIII krzepnięcia krwi będą stosować preparat Afstyła.</p> <p>Natomiast Wnioskodawca nie wziął pod uwagę, że w przypadku proponowanego rozszerzenia refundacji rFVIII, zgodnie z zaakceptowanym PL) u wszystkich pacjentów (także uprzednio otrzymujących preparaty osoczopochodne), u których możliwe będzie zastosowanie rFVIII, takie postępowanie zostanie wdrożone (100% pacjentów z populacji docelowej będzie stosowało rFVIII).</p> <p>Należy wziąć pod uwagę, iż czynniki krzepnięcia nabywane są na zasadzie przetargów realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a o zakupie danego preparatu decyduje cena umożliwiająca wygraną w przetargu, co wpływa na niepewność dotyczącą przyszłej sprzedaży. Zgodnie z wynikami z najnowszego przetargu ZPP-198/19 najkorzystniejszą cenę za 1IU rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji zaproponowała firma Shire producent Advate.</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest włączenie leku Afstyła do już istniejącej grupy limitowej „1090.1, Factor VIII coagulacionis humanus recombinata”
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Brak jest badań typu head to head bezpośrednio porównujących lonoctocog alfa z komparatorami (turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz emoroctocog alfa), które stanowiły bezpośrednie komparatory dla wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – istniejące dane klinicznie nie pozwalają na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, jednakże można założyć, że w tym zakresie nie występują istotne różnice między porównywanymi terapiami.
- Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie miało odzwierciedlenie w zużyciu. Jednakże w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z programu lekowego oraz charakterystyka produktów leczniczych.
- Ponieważ zgodnie z ostatnimi danymi sprawozdawczymi pozostałe leki (Elocta, NovoEight, Kogenate Bayer, Nuwiq) będące komparatorami w niniejszej analizie, w ostatnim czasie nie zostały zakupione ich cenę przyjęto na tym samym poziomie jak dla preparatu Advate. Ponieważ założenie to wiąże się z pewnymi ograniczeniami w ramach analizy wrażliwości testowano wariant cenowy, w którym ceny jednostkowe komparatorów będą na poziomie ceny leku NovoEight oszacowanej na podstawie danych DGL NFZ z lat 2016-2018 tj. 1,48 zł/IU oraz najwyższej spośród zaproponowanych w przetargu ZPP-223/17, czyli 2,02500 zł/IU.”

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem w wieku od 0 do 18 roku życia, którzy nie byli wcześniej leczeni czynnikami osoczo pochodnymi, i u których nie stwierdzono obecności inhibitora.

#### Liczebność populacji docelowej

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów leczonych z zastosowaniem rFVIII [REDAKTOWANE]. Według danych uzyskanych z NFZ w 2018r. liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.15 i B.94 wynosiła 181 i 129 odpowiednio dla profilaktyki z udziałem pdFVIII i rFVIII.

Proponowane zmiany w uzgodnionym programie lekowym B.15 zakładają zwiększenie rozpowszechnienia czynników rekombinowanych w populacji docelowej. Liczba pacjentów stosujących rFVIII będzie rosła. Zarówno wszyscy nowo zdiagnozowani jak i pacjenci stosujący obecnie pdFVIII będą mogli stosować rFVIII.

#### Struktura modelu

W modelu Wnioskodawcy założono, że populacja docelowa jest zbliżona do populacji z badań klinicznych (Stasyshyn 2017, dla komparatorów Fischer 2011, guardianTM3, Kids A LONG oraz GENA 13t) dlatego też Wnioskodawca uznał, że zużycie leków z badań klinicznych powinno być zbliżone do rzeczywistej praktyki klinicznej. Zużycie Advate w przeliczeniu na pacjenta zaczerpnięto z badania klinicznego Blanchette 2008 i wynosiło ono 5 038 IU/kg/pacj./rok, zużycie Afstyła oszacowano na 4 312,0 IU/kg/pacjent/rok na podstawie badania Stasyshyn 2017. Ponadto Wnioskodawca testował alternatywne zużycie leków oszacowane w oparciu o pozostałe możliwe źródła danych: charakterystyki produktów leczniczych, treść pierwotnie wnioskowanego programu lekowego, obowiązującego programu lekowego (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 29.06.2018 r.).

Informacje dotyczące średnich mas ciała osób w poszczególnych grupach wiekowych zaczerpnięto z danych GUS. Średnia masa ciała oszacowana przez Wnioskodawcę dla pacjenta chorego na hemofilię A w 2018 roku wynosiła 18,54 kg.

Wnioskodawca założył, iż wszyscy nowozdiagnozowani pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymali terapii z wykorzystaniem preparatów osoczo pochodnych czynnika VIII krzepnięcia krwi będą stosować preparat Afstyla. Natomiast wnioskodawca nie wziął pod uwagę, że w przypadku proponowanego rozszerzenia refundacji rFVIII, (zgodnie z zaakceptowanym PL) u wszystkich pacjentów (także uprzednio otrzymujących preparaty osoczo pochodne), u których możliwe będzie zastosowanie rFVIII, takie postępowanie zostanie wdrożone. Należy także wziąć pod uwagę, iż czynniki krzepnięcia nabywane są na zasadzie przetargów realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a o zakupie danego preparatu decyduje cena umożliwiająca wygraną w przetargu, co wpływa na niepewność dotycząca przyszłej sprzedaży.

### Koszty

W analizie uwzględniono koszty diagnostyki, podania leków, monitorowania leczenia oraz koszt leczenia okołozabiegowego, jednakże Wnioskodawca uznał te koszty za nieróżniące. Nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych, gdyż te koszty uznano także za nieróżniące. Nie uwzględniono kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem, ponieważ całość tych kosztów pokrywana jest przez podmiot odpowiedzialny.

Wnioskodawca przyjął za cenę jednostkową preparatu Afstyla [redacted] i [redacted] (z RSS i bez RSS). Wnioskodawca za cenę jednostkową dla preparatu Advate przyjął 0,7884 zł/IU co jest zgodne z danymi NFZ. Natomiast dla pozostałych komparatorów (Elocta, NovoEight, Kogenate Bayer, Nuwiq) przyjął cenę na tym samym poziomie jak dla preparatu Advate (tj. 0,7884 zł/IU). W analizie podstawowej w wariantcie nieuwzględniającym RSS ceny jednostkowe komparatorów Wnioskodawca zaczerpnął z obowiązującej na dzień złożenia wniosku listy leków refundowanych (Obwieszczenie MZ 29/06/2018). W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca testował wariant cenowy, w którym ceny jednostkowe komparatorów będą na poziomie ceny leku NovoEight oszacowanej na podstawie danych DGL NFZ z 2017 i 2018 roku tj. 1,48 zł/IU oraz najwyższej spośród zaproponowanych w przetargu ZP-223/17, czyli 2,02500 zł/IU.

Należy wziąć pod uwagę, że w 2017 roku oraz w pierwszych dwóch miesiącach 2018 r. zgodnie z danymi NFZ DGL jedynym sprzedawanym produktem był lek NovoEight, jednak od marca 2018 roku w Polsce w sprzedaży znajduje się wyłącznie produkt Advate, który zgodnie z wynikami przetargu ZP-223/17 został uznany za najkorzystniejszą ofertę.

Należy wziąć także pod uwagę, iż zgodnie z wynikami z najnowszego przetargu ZP-198/19 najkorzystniejszą cenę za 1IU rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji zaproponowała firma SHIRE producent Advate -0,56 zł, która jest niższa w stosunku do poprzedniego przetargu.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

1) *Wariant nie uwzględniający proponowany instrument podziału ryzyka*

Tabela 47. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS)

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
Analiza podstawowa	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
I. Cena leku Afstyła zwiększona o 5%	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
II. Cena leku Afstyła zmniejszona o 5%	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	2020 rok			
		Afstyla			
III. Zużycie leków na podstawie charakterystyka produktów leczniczych	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
IV. Zużycie leków na podstawie programu lekowego	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
V. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie na poziomie ceny NovoEight z DGL 2016-2018	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
VI. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie najwyższej z ofert z ZZP-223/17	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
VII. Alternatywna masa ciała	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
VIII. Uwzględnienie kosztu leczenia krwawień w czasie profilaktyki	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
IX. Alternatywne udziały terapii	2019 rok	RAZEM			

stosowanych w scenariuszu istniejącym:	2020 rok	Afstyla			
		RAZEM			
		Afstyla			
X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym:	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
XI. Minimalna liczebność populacji docelowej	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
XII. Maksymalna liczebność populacji docelowej	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			

Z perspektywy płatnika publicznego maksymalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariancie V analizy wrażliwości, w którym przyjęto cenę komparatorów na poziomie ceny leku NovoEight z 2016-2018 roku oszacowanej na podstawie danych DGL NFZ. Wówczas cena jednostkowa komparatorów jest niższa niż proponowana cena jednostkowa bez RSS leku Afstyła. W tym wariancie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyła dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno (2019 rok) oraz (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio w latach 2019-2020.

Z perspektywy płatnika publicznego największe oszczędności inkrementalne odnotowano w wariancie IX analizy wrażliwości, w którym przyjęto, równe udziały komparatorów w scenariuszu istniejącym. W tym wariancie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyła oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno (2019 rok) oraz (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio w latach 2019-2020.

## 2) Wariant uwzględniający proponowany instrument podziału ryzyka

Tabela 48. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS)

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
Analiza podstawowa	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
I. Cena leku Afstyła zwiększona o 5%	2019 rok	RAZEM			
		Afstyla			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyla			
		RAZEM			

II. Cena leku Afstyła zmniejszona o 5%	2019 rok	Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			
III. Zużycie leków na podstawie charakterystyka produktów leczniczych	2019 rok	RAZEM			
		Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			
IV. Zużycie leków na podstawie programu lekowego	2019 rok	RAZEM			
		Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			
V. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie na poziomie ceny leku NovoEight z DGL 2016-2018	2019 rok	RAZEM			
		Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			
VI. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie najwyższej z ofert z ZZP-223/17	2019 rok	RAZEM			
		Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			
VII. Alternatywna masa ciała	2019 rok	RAZEM			
		Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			
VIII. Uwzględnienie kosztu leczenia krwawień w czasie profilaktyki	2019 rok	RAZEM			
		Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			
IX. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu istniejącym:	2019 rok	RAZEM			
		Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			
X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym:	2019 rok	RAZEM			
		Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			
		RAZEM			



XI. Minimalna liczebność populacji docelowej	2019 rok	Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			
XII. Maksymalna liczebność populacji docelowej	2019 rok	RAZEM			
		Afstyła			
	2020 rok	RAZEM			
		Afstyła			

Z perspektywy płatnika publicznego maksymalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie IV analizy wrażliwości, w którym przyjęto zużycie leków na podstawie dawkowania z aktualnie obowiązującego programu lekowego. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyła dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno (2019 rok) oraz (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio oraz w latach 2019-2020.

Z perspektywy płatnika publicznego największe oszczędności odnotowano w wariantcie VI analizy wrażliwości w którym założono, że cena komparatorów będzie na poziomie najwyższej z ofert z ZPP-223/17. Wówczas cena jednostkowa komparatorów jest znacząco wyższa niż proponowana cena jednostkowa z RSS leku Afstyła. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyła oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno (2019 rok) oraz (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio w latach 2019-2020.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z zapisami programu lekowego w scenariuszu nowym należy założyć, że brak jest nowych (nowozdiagnozowanych) pacjentów, którzy rozpoczynają profilaktykę krwawień z zastosowaniem pdFVIII w horyzoncie czasowym analizy. Proponowane zmiany w programie lekowym B.15 spowodują zwiększenie rozpowszechnienia czynników rekombinowanych w populacji docelowej. Liczba pacjentów stosujących rFVIII będzie rosła. Zarówno wszyscy nowo zdiagnozowani jak i pacjenci stosujący obecnie pdFVIII będą mogli stosować rFVIII.

Zgodnie z danymi z bazy NFZ łączna liczba pacjentów w 2016 r., 2017 r., 2018 r. leczonych w programie lekowym B.15 i B.94 wynosiła odpowiednio 308, 309 i 310 pacjentów. Biorąc pod uwagę nadmienione dane, uwzględniając wzrost liczebności populacji docelowej o 1 pacjenta na rok, określono, że prognozowana liczba pacjentów będzie wynosić 311 osób w roku 2019, 312 w 2020 i wzrastać do 313 osób w roku 2021.

W ramach obliczeń własnych uwzględniono powyżej przedstawione dane dotyczące populacji docelowej i dane dotyczące najkorzystniejszej ceny za 1IU rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji z przetargu ZPP-198/19 wynoszącej 0,56 zł (Advate) przy założeniu, że wszyscy pacjenci zaczynają stosować rFVIII.

1) z uwzględnieniem RSS

Tabela 49. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji z RSS

Kategorie kosztów		2019		
		Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Różnica
Razem				
W tym:	Afstyła			
	rFVIII			

	kwalfikacja i weryfikacja leczenia w PL			
	monitorowanie leczenia w PL			
		<b>2020</b>		
<b>Kategorie kosztów</b>		<b>Scenariusz aktualny</b>	<b>Scenariusz nowy</b>	<b>Różnica</b>
<b>Razem</b>				
<b>W tym:</b>	<b>Afstyla</b>			
	rFVIII			
	kwalfikacja i weryfikacja leczenia w PL			
	monitorowanie leczenia w PL			
		<b>2021</b>		
<b>Kategorie kosztów</b>		<b>Scenariusz aktualny</b>	<b>Scenariusz nowy</b>	<b>Różnica</b>
<b>Razem</b>				
<b>W tym:</b>	<b>Afstyla</b>			
	rFVIII			
	kwalfikacja i weryfikacja leczenia w PL			
	monitorowanie leczenia w PL			

## 2) bez uwzględnienia RSS

Tabela 50. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji bez RSS

		<b>2019</b>		
<b>Kategorie kosztów</b>		<b>Scenariusz nowy</b>	<b>Scenariusz aktualny</b>	<b>Różnica</b>
<b>Razem</b>				
<b>W tym:</b>	<b>Afstyla</b>			
	rFVIII			
	kwalfikacja i weryfikacja leczenia w PL			
	monitorowanie leczenia w PL			
		<b>2020</b>		
<b>Kategorie kosztów</b>		<b>Scenariusz nowy</b>	<b>Scenariusz aktualny</b>	<b>Różnica</b>
<b>Razem</b>				
<b>W tym:</b>	<b>Afstyla</b>			
	rFVIII			
	kwalfikacja i weryfikacja leczenia w PL			
	monitorowanie leczenia w PL			
		<b>2021</b>		
<b>Kategorie kosztów</b>		<b>Scenariusz nowy</b>	<b>Scenariusz aktualny</b>	<b>Różnica</b>
<b>Razem</b>				
<b>W tym:</b>	<b>Afstyla</b>			
	rFVIII			
	kwalfikacja i weryfikacja leczenia w PL			
	monitorowanie leczenia w PL			

## 6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem w wieku od 0 do 18 roku życia, którzy nie byli wcześniej leczeni czynnikami osoczo pochodnymi, i u których nie stwierdzono obecności inhibitora.



W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyla w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego zmniejszą się w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w latach 2019-2020 bez RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyla w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego zwiększą się w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w latach 2019-2020 z RSS.

Czynniki krzepnięcia są kupowane na drodze przetargów publicznych. O zaopatrzeniu w dany preparat decyduje cena umożliwiająca wygraną w przetargu. Dlatego też prognozowanie rozpowszechnienia konkretnych preparatów jest obarczone dużą niepewnością.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktów Afstyła.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.

Scenariusz	Liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Koszt jednostki leku [zł]	Łączne wydatki płatnika [zł]

Tabela 52. Bilans wydatków płatnika

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Uwolnione środki [zł]	Bilans wydatków [zł]
2019 r.			
2020 r.			

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z realizacji programu zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A za pomocą Afstyła o [redacted] w 2019 roku oraz [redacted] w 2020 roku.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Bez uwag.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Afstyła w leczeniu hemofilii A przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – IQWiG, <https://www.iqwig.de/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.10.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *Afstyła* oraz *lonoctocog*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje europejskich Agencji HTA: francuskiej Agencji HAS oraz niemieckiej IQWiG dotyczące stosowania produktu leczniczego Afstyła w leczeniu hemofilii A.

W publikacji HAS 2017 wydano pozytywną decyzję refundacyjną dotyczącą stosowania produktu Afstyła, jednakże zwrócono przy tym uwagę na brak dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego Afstyła w porównaniu ze aktualnie stosowanymi schematami.

Obecność dodatkowych korzyści ze stosowania lonoctocogu alfa w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci i dorosłych z hemofilią A była celem również publikacji IQWiG 2017. Na podstawie zebranych dowodów, nie stwierdzono dodatkowej korzyści terapeutycznej wynikającej z jej stosowania w porównaniu do standardowej terapii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej technologii**

Organizacja, rok	Rekomendacja, wskazanie
HAS 2017 (Francja)	HAS <b>wydał pozytywną decyzję</b> odnośnie wpisania leku na listę substancji zatwierdzonych do stosowania we wskazaniu: leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Komisja zwraca jednocześnie uwagę, że ze względu na brak wiarygodnych badań klinicznych, które przedstawiłyby porównanie lonoctocogu alfa do innych rekombinowanych czynników krzepnięcia uważa się, że <b>nie udowodniono dodatkowych korzyści produktu leczniczego Afstyła w porównaniu ze aktualnie stosowanymi schematami.</b>
IQWiG 2017 (Niemcy)	<b>Celem tego raportu jest ocena dodatkowej korzyści stosowania lonoctocogu alfa w porównaniu z ACT w leczeniu i zapobieganiu krwotokom u pacjentów z hemofilią A.</b> Ze względu na brak odpowiednich badań dotyczących ocenianej interwencji nie stwierdzono dodatkowej korzyści terapeutycznej wynikającej z jej stosowania w porównaniu do standardowej terapii.

HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak***	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
Belgia	Tak*	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Tak	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
<b>Estonia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
Francja	Tak	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
Grecja	Tak	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
Hiszpania	Tak*, **	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
Holandia	Tak	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak**	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
Norwegia	Tak	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
<b>Portugalia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak**	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
Szwecja	Tak	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
<b>Węgry</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie
Włochy	Tak	100%, wszystkie zarejestrowane wskazania	Nie

Źródło: wnioski refundacyjne z 22.08.2018 r. (dawki: Afstyła 250 j.m., Afstyła 500 j.m., Afstyła 1000 j.m., Afstyła 1500 j.m., Afstyła 2000 j.m., Afstyła 3000 j.m.)

\* w przypadku dawki Afstyła 1500 j.m. oraz Afstyła 2500 j.m.: brak refundacji

\*\* w przypadku dawki Afstyła 2500 j.m.: brak refundacji

\*\*\* w przypadku dawki Afstyła 3000 j.m.: brak refundacji

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę większość produktów leczniczych Afstyła jest refundowanych w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Produkty lecznicze Afstyła nie są refundowane w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski PKB.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 09.09.2019 r., znak PLR.4600.3440.2018; PLR.4600.3439.2018; PLR.4600.3438.2018; PLR.4600.3437.2018; PLR.4600.3436.2018; PLR.4600.3435.2018; PLR.4600.3433.2018 (data wpływu do AOTMiT 09.09.2019 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Afstyla (lonococog alfa)** w ramach programu lekowego „**Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)**”.

### Alternatywne technologie medyczne

Za główne<sup>7</sup> komparatory dla ocenianej interwencji należy uznać wszystkie rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia VIII objęte finansowaniem w warunkach polskich, które dotyczą tej samej populacji pacjentów kwalifikujących się do postępowania profilaktycznego: Advate, Kogenate Bayer, Nuwiq, NovoEight i Elocta.

### Skuteczność kliniczna

W badaniu Stasyshyn 2017 w całej populacji leczonej profilaktycznie mediana ABR wyniosła 3,69 (IQR: 0,00; 7,20), a mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 2,20). W przypadku krwawień do stawów, mediana ABR wyniosła 1,62 (IQR: 0,0; 4,87).

W podgrupie 40 chorych, u których nie wystąpiła konieczność zmiany dawkowania, ABR wyniosło 2,73. U 5 dzieci wystąpiły  $\geq 2$  spontaniczne krwawienia w okresie 14 dni, ale nie wprowadzono dostosowania dawki – mediana ABR u tych dzieci wyniosła 6,94. Dla porównania, u 44 chorych bez dostosowywanej dawki w trakcie badania, u których nie wystąpiły  $\geq 2$  spontaniczne krwawienia w okresie 14 dni, ABR wyniosła 2,58. ABR u chorych z  $\geq 1$  dopasowaniem dawki wyniosła 2,48 po dostosowaniu dawki, w porównaniu do ABR = 7,83 przed dopasowaniem dawki. Indywidualne dostosowanie dawki leku umożliwia zmniejszenie częstości krwawień.

W badaniu Stasyshyn 2017 leczeniu poddano łącznie 347 epizodów krwawienia, w tym 132 (38,04%) wystąpiło u chorych z ramienia leczenia doraźnego oraz 215 (61,96%) u 80 chorych z ramienia leczenia profilaktycznego. Przeważającej większości epizodów krwawień skuteczność hemostatyczną lonococogu alfa oceniono jako bardzo dobrą (85,3%). Dobłą skuteczność hemostatyczną stwierdzono dla 11,0% przypadków. W badaniu Stasyshyn 2017 jedną odpowiedź hemostatyczną oceniono jako słabą (lub jej brak). Zdecydowaną większość epizodów krwawienia ( $> 80\%$ ), zatrzymano po podaniu pojedynczej dawki leku (85,9%), a do zatrzymania około 10% krwawień konieczne było podanie dwóch wlewów leku (9,8%). Więcej niż 3 wlewy leku należało podać celem zatrzymania 2,0% krwawień.

### Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane w trakcie badania Stasyshyn 2017 odnotowano u 76% pacjentów (183 zdarzenia), większość z nich o nasileniu łagodnym (75%) lub umiarkowanym (23%). W badaniu Mahlangu 2016 TEAEs wystąpiły u mniejszego odsetka chorych – 65% (292 zdarzenia), spośród których 54% miało łagodne nasilenie, a 25% umiarkowane. Poważne (severe) zdarzenia niepożądane stanowiły mniej niż 3% wszystkich TEAEs w obu próbach.

W badaniu Stasyshyn 2017 tylko u jednego chorego (1,2%) odnotowano zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), była to łagodna nadwrażliwość nie wymagająca zmiany dawkowania leku. W badaniu Mahlangu 2016 TRAEs wystąpiły u 7,5% chorych (19 zdarzeń u 13 chorych).

AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły tylko w badaniu Stasyshyn 2017 – był to pojedynczy przypadek bólu w stawach biodrowych o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem.

Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok 10% chorych w badaniu Stasyshyn 2017 i 4,6% chorych w badaniu Mahlangu 2016. Tylko jedno zdarzenie zostało uznane za związane ze stosowanym leczeniem (w Mahlangu 2016).

W obydwu badaniach zaznaczono, że nie wystąpiły żadne zdarzenia zakrzepowozatorowe.

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

Zgodnie w wynikami analizy wnioskodawcy, w wariancie z RSS stosowanie leku Afstyła jest droższe od każdego z komparatorów (o od około [REDACTED] zł do około [REDACTED] zł).

Największe znaczenie dla wyników analizy opartej o analizę kosztów w oczywisty sposób mają masa ciała oraz zużycie leków. W wariancie z RSS największy wzrost różnicy kosztów ma miejsce przy przyjęciu zużycia leków na podstawie programu lekowego – do kwoty [REDACTED] zł, a cena zrównująca koszt Afstyli i komparatorów spada wówczas do kwoty [REDACTED] zł/IU. Podobny, choć nieco mniejszy wzrost ma miejsce w przypadku przyjęcia zużycia leków na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.

Przy przyjęciu alternatywnej masy ciała, ustalonej na podstawie danych GUS przez dopasowanie masy ciała do wieku pacjentów oszacowanego na podstawie wieku wyznaczonego w oparciu o dane NFZ z AWA Nuwiq 2015, różnica kosztów rośnie do [REDACTED] zł dla porównania z simococogiem alfa i do [REDACTED] zł dla porównania z efmococogiem alfa. Cena zrównująca znajduje się w przedziale [REDACTED] zł/IU do [REDACTED] zł/IU w zależności od porównania.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zidentyfikowane ograniczenia danych wejściowych do analizy mają znaczny wpływ na wyniki.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populację docelową, wskazaną w analizie wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem w wieku od 0 do 18 roku życia, którzy nie byli wcześniej leczeni czynnikami osoczopochodnymi, i u których nie stwierdzono obecności inhibitora.

[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego zmniejszą się w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [REDACTED] w latach 2019-2020 bez RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego zwiększą się w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [REDACTED] w latach 2019-2020 z RSS.

Czynniki krzepnięcia są kupowane na drodze przetargów publicznych. O zaopatrzeniu w dany preparat decyduje cena umożliwiająca wygraną w przetargu. Dlatego też prognozowanie rozpowszechnienia konkretnych preparatów jest obarczone dużą niepewnością.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Bez uwag.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje europejskich Agencji HTA: francuskiej Agencji HAS oraz niemieckiej IQWiG dotyczące stosowania produktu leczniczego Afstyła w leczeniu hemofilii A.

W publikacji HAS 2017 wydano pozytywną decyzję refundacyjną dotyczącą stosowania produktu Afstyła, jednakże zwrócono przy tym uwagę na brak dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści

wynikające ze stosowania produktu leczniczego Afstyla w porównaniu ze aktualnie stosowanymi schematami.

Obecność dodatkowych korzyści ze stosowania lonoctocogu alfa w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci i dorosłych z hemofilią A była celem również publikacji IQWiG 2017. Na podstawie zebranych dowodów, nie stwierdzono dodatkowej korzyści terapeutycznej wynikającej z jej stosowania w porównaniu do standardowej terapii.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

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

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

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.



## 14. Źródła

Badania pierwotne	
Lonoctocog alfa, produkt leczniczy Afstyła	
<i>Stasyshyn 2017</i>	Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> : JTH 2017; 15(4):636-644
<i>Mahlangu 2016</i>	Mahlangu J, Kuliczkowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, Ledger KSt, Pabinger I. Efficacy and safety of rVIII-Singlechain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. <i>Blood</i> 2016; 128(5):630-637
Lonoctocog alfa (Afstyła) vs octocog alfa (Advate)	
<i>Klamroth 2016</i>	Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, Santagostino E, Davis J, Huth-Kuhne A, Leissing C, Neumeister P, Bensen-Kennedy D, Feussner A, Limsakun T, Zhou M, Veldman A, St Ledger K, Blackman N, Pabinger I. Comparative pharmacokinetics of rVIII SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> 2016; 22(5):730-738
Octocog alfa, produkt leczniczy Advate	
<i>Auerswald 2012</i>	Auerswald G, Thompson AA, Recht M, Brown D, Liesner R, Guzmán-Becerra N, Dyck-Jones J, Ewenstein B, Abbuehl B. Experience of advate rFVIII-pfm in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia a. <i>Thromb Haemost</i> 2012; 107(6):1072-1082
<i>EPIC (Auerswald 2015)</i>	Auerswald G, Kurnik K, Aledort LM, Chehadeh H, Loew-Baselli A, Steinitz K, Reininger AJ, Oldenburg J, Male C, Andreeva T, Basharova E, Lebedev V, Becker B, Bobev D, Blatny J, Ragelienne L, Janic D, Lopez MF, Badowska W, Brons P, Silva M, Shapiro A, Philipp CS, Woznica-Karczmarz I. The EPIC study: A lesson to learn. <i>Haemophilia</i> 2015; 21(5):622-628
<i>Blanchette 2008</i>	Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernandez Navarro F, Warrier I, Schroth PC, Spotts G, Ewenstein BM. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. <i>J Thromb Haemost</i> 2008; 6(8):1319-1326
<i>Tarantino 2004</i>	Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Berntorp E, Bray GL, Tonetta SA, Schroth PC, Retzios AD, Rogy SS, Sensel MG, Ewenstein BM. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. <i>Haemophilia</i> 2004; 10(5):428-437
<i>Fischer 2011 (do Blanchette 2008 i Tarantino 2004)</i>	Fischer K, Collins P, Bjorkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Ewenstein B. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. <i>Haemophilia</i> 2011; 17(3):433-438
Octocog alfa, produkt leczniczy Kogenate Bayer	
<i>Barnes 2006</i>	Barnes C, Lillicrap D, Pazmino-Canizares J, Blanchette VS, Stain AM, Clark D, Hensmen C, Carcao M. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Kogenate-FS) in children and causes of interpatient pharmacokinetic variability. <i>Haemophilia</i> 2006; 12(SUPPL. 4):40-49
<i>Giangrande 2002</i>	Giangrande PL. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). <i>Haemophilia</i> 2002; 8 Suppl 2:19-22
<i>Kreuz 2005</i>	Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, Manco-Johnson MJ, Lusher JM, Kellermann E, Gorina E, Larson PJ. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: Results of an international clinical investigation. <i>Thromb Haemost</i> 2005; 93(3):457-467
<i>ReCARE (Li 2017)</i>	Li C, Zhang X, Zhao Y, Wu R, Hu Q, Xu W, Sun J, Yang R, Li X, Zhou R, Lian S, Gu J, Wu J, Hou Q. Long-term efficacy and safety of prophylaxis with recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study. <i>Curr Med Res Opin</i> 2017; 33(7):1223-1230
<i>JOS (Manco-Johnson 2007)</i>	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. <i>N Engl J Med</i> 2007; 357(6):535-544
<i>PAC (Zhao 2017)</i>	Zhao Y, Xiao J, Yang R, Wu R, Hu Y, Beckmann H, Wu J, Hou Q, Sun J. Efficacy of standard prophylaxis versus on-demand treatment with bayer's sucrose-formulated recombinant FVIII (rFVIII-FS) in Chinese children with severe hemophilia A. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> 2017; 34(3):138-148
Simoctocog alfa, produkt leczniczy Nuwiq	

<i>GENA-03</i> (Klukowska 2016)	Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell linederived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. <i>Haemophilia</i> 2016; 22, 232–239
<i>GENA-13</i> (Klukowska 2018)	Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Bichler J, Jansen M, Dzhunova I, Liesner R J. Long-term tolerability, immunogenicity and efficacy of Nuwiq((R)) (human-cl rhFVIII) in children with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> 2018
<i>NuProtect</i> (Liesner 2018)	Liesner R J, Abashidze M, Aleinikova O, Altisent C, Belletrutti M J, Borel-Derlon A, Carcao M, Chambost H, Chan A K C, Dubey L, Ducore J, Fouzia N A, Gattens M, Gruel Y, Guillet B, Kavardakova N, El Khorassani M, Klukowska A, Lambert T, Lohade S, Sigaud M, Turea V, Wu J K M, Vdovin V, Pavlova A, Jansen M, Belyanskaya L, Walter O, Knaub S, Neufeld E J. Immunogenicity, efficacy and safety of Nuwiq((R)) (human-cl rhFVIII) in previously untreated patients with severe haemophilia A-Interim results from the NuProtect Study. <i>Haemophilia</i> 2018; 24 (2):211 - 220
Turoctocog alfa, produkt leczniczy NovoEight	
<i>guardian<sup>TM</sup>3</i> (Kulkarni 2013)	Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M, Ragelienne L, Carboni E, Laguna P, Dobaczewski G, Seremetis S, Lindblom A, Santagostino E. Results from a large multinational clinical trial (guardian3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. <i>Haemophilia</i> 2013; 19(5):698705
<i>guardian<sup>TM</sup>1</i> (Lentz 2013)	Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, Cerqueira M, Tiede A, Brand B, Mancuso ME, Seremetis S, Lindblom A, Martinowitz U. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. <i>Haemophilia</i> 2013; 19(5):691-697
<i>guardian<sup>TM</sup>2</i> (Lentz 2016)	Lentz SR, Cerqueira M, Janic D, Kempton C, Matytsina I, Misgav M, Oldenburg J, Ozelo M, Recht M, Rosholm A, Savic A, Suzuki T, Tiede A, Santagostino E. Interim results from a large multinational extension trial (guardian() 2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> 2016; 22(5):e445-9
<i>guardian<sup>TM</sup>2</i> (Ozelo 2015)	Ozelo M, Misgav M, Abdul Karim F, Lentz SR, Martin-Salces M, Matytsina I, Saugstrup T, Santagostino E. Long-term patterns of safety and efficacy of bleeding prophylaxis with turoctocog alfa (NovoEight) in previously treated patients with severe haemophilia A: interim results of the guardian 2 extension trial. <i>Haemophilia</i> 2015; 21(5):e436-9
Efmoctocog alfa, produkt leczniczy Elocta	
<i>ASPIRE</i> (Nolan 2016)	Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, Allen G. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. <i>Haemophilia</i> 2016; 22(1):72-80
<i>Wang 2018</i>	Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. <i>Haemophilia</i> . 2018;00:1-6.
<i>Kids A-LONG</i> (Young 2015)	Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G, Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. <i>J Thromb Haemost</i> 2015; 13(6):967-977
<b>Problem zdrowotny</b>	
<b>Szczeklik 2011</b>	Szczeklik A, <i>et al.</i> Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.
<b>Windyga 2008a</b>	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.
<b>AWA Elocta</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji dot. leku Elocta (efmoroctocog 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 (efmoctocog alfa - Elocta – rFVIII Fc)” (nr raportu: OT.4351.39.2016)
<b>Narodowy Program Leczenia 2012-2018</b>	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię oraz Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018 <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2012-2018">https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2012-2018</a> (data dostępu: 05.11.2019 r.)
<b>PTHIT 2016</b>	Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A. (2016) Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). <i>Acta Haematologica Pol.</i> 47:86–114.
<b>Windyga 2010</b>	Windyga J. Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2010; 41(2): 183–199.
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>AHCDO 2016</b>	Guidelines for the management of haemophilia in Australia. Dostęp: <a href="https://www.blood.gov.au/system/files/HaemophiliaGuidelines-interactive-updated-260317v2.pdf">https://www.blood.gov.au/system/files/HaemophiliaGuidelines-interactive-updated-260317v2.pdf</a>

<b>MASAC NHF 2017</b>	National Hemophilia Foundation. Guidelines for emergency department management of Individuals with hemophilia and other bleeding disorders. Dostęp: <a href="https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/252%20ER%20Management.pdf">https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/252%20ER%20Management.pdf</a>
<b>NHC 2017</b>	Nordic Hemophilia Council guideline working group. Nordic Hemophilia Guidelines. Dostęp: <a href="http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf">http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf</a>
<b>PTHIT 2016</b>	Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A. (2016) Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). Acta Haematologica Pol. 47:86–114.
<b>UKHCDO 2008</b>	Keeling D, Tait C, Makris M. (2008) 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. Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph. 14(4):671–684.
<b>UKHCDO 2010</b>	Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J, Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. (2010) 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. Br. J. Haematol. 149(4):498–507.
<b>WFH 2012</b>	WFH. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition - <a href="http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf">http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf</a>
<b>WFH 2014</b>	Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię. (2014) Wytyczne leczenia hemofilii przygotowane przez World Federation of Hemophilia. Dostęp: <a href="http://idn.org.pl/hemofilia/Wytyczne-leczenia-hemofilii.pdf">http://idn.org.pl/hemofilia/Wytyczne-leczenia-hemofilii.pdf</a>
<b>WFH 2017</b>	Farrugia A (2017). Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 3rd ed, World Federation of Hemophilia <a href="http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1692.pdf">http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1692.pdf</a>
<b>MASAC NHF 2018</b>	MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. Date: April 23, 2018. <a href="https://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">https://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</a>
<b>EAHAD 2008</b>	Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. Haemophilia. 2008 Mar;14(2):361-74. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01625.x. Epub 2008 Jan 30.

## 15. Załączniki

- Analiza problemu decyzyjnego. Afstyła (lonococog  $\alpha$ ) w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0. [REDACTED], Aestimo s.c. Kraków 2018.
- Analiza kliniczna. Afstyła (lonococog  $\alpha$ ) w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0. [REDACTED], Aestimo s.c. Kraków 2018
- Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Afstyła (lonococog  $\alpha$ ) w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0. [REDACTED], Aestimo s.c. Kraków 2018
- Analiza racjonalizacyjna. Afstyła (lonococog  $\alpha$ ) w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0. [REDACTED], Aestimo s.c. Kraków 2018