



Rekomendacja nr 110/2019

z dnia 17 grudnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyla, Lonoctocog alfa, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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



Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku Afstyła (lonococog alfa) we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono głównie na podstawie jednego badania jednoramiennego Stasyshyn 2017.

Należy podkreślić, że głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio i pośrednio ocenianej technologii z wybranymi komparatorami, tj. wszystkimi rekombinowanymi koncentratami czynnika krzepnięcia VIII objętymi finansowaniem w warunkach polskich, które dotyczą tej samej populacji pacjentów kwalifikujących się do postępowania profilaktycznego (Advate, Kogenate Bayer - octocog alfa, Nuwiq - simococog alfa, NovoEight - turocog alfa i Elocta - efmorocog alfa).

W badaniu Stasyshyn 2017 w całej populacji leczonej profilaktycznie mediana rocznej częstości występowania epizodów krwawień (ang. *annualised bleeding rate*, ABR) wyniosła 3,69 (IQR: 0,00; 7,20), a mediana spontanicznych krwawień, występujących bez wyraźnej zewnętrznej przyczyny ang. *annualised spontaneous bleeding rate*, 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 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.

Zgodnie z wynikami badania Stasyshyn 2017 w zakresie profilu bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane odnotowano u 76% pacjentów (183 zdarzenia), większość z nich o nasileniu łagodnym (75%) lub umiarkowanym (23%).

Zgodnie z wynikami publikacji Klamroth 2016, dotyczącej farmakokinetyki lonococogu alfa (Afstyła) vs octocog alfa (Advate), w przypadku odzysku przyrostowego (IR) czynnika krzepnięcia nie wykazano istotnych statystycznie różnic między obydwoma lekami.

Wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy, przeprowadzonej metodą minimalizacji kosztów, wskazują, że stosowanie leku Afstyła jest droższe od każdego z komparatorów (o od około [redacted] zł do około [redacted] zł) w wariacie z RSS.

Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej mają założenia dotyczące masy ciała oraz zużycia leków.

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. Natomiast w wariacie z RSS wydatki płatnika publicznego zwiększą się w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted].

Należy zaznaczyć, że zakup czynników krzepnięcia odbywa się w ramach przetargów publicznych. O zaopatrzeniu w dany preparat decyduje cena umożliwiająca wygraną w przetargu. Zatem prognozowanie rozpowszechnienia konkretnych preparatów jest obarczone niepewnością.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326098 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED];
- Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326104 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED];
- Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326111 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED];
- Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326128 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED];
- Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326135 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED];
- Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326142 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED];
- Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326159 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED];

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej – „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate”. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

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

- wylewy krwi do stawów (pojawiające się zazwyczaj w wieku 2-3 lat, najczęściej w stawach kolanowych, łokciowych i skokowych), następujące w wyniku niewielkich urazów oraz samoistne, prowadzące do postępującego zwyrodnienia (artropatia hemofilowa);

- krwawienia do mięśni, samoistne lub pourazowe (najczęściej w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach, mięśniu biodrowo-lędźwiowym), przy czym powstały krwiak często uciska na naczynia krwionośne i nerwy;
- krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, mogące uciskać na drogi oddechowe;
- krwimocz, mogący prowadzić do niedokrwistości;
- krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwawienia po usunięciu stałego zęba lub migdałków i z ran operacyjnych (w przypadku braku odpowiedniego leczenia hemostatycznego).

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów ≤ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), leczonych w programie lekowym B.15, B.94 z rozpoznaniem głównym ICD-10: D66 w latach 2016-2018 wyniosła łącznie:

- 294 w 2016 r., czynnikami osoczopochodnymi - 215, czynnikami rekombinowanymi - 93,
- 316 w 2017 r., czynnikami osoczopochodnymi - 198, czynnikami rekombinowanymi - 111,
- 319 w 2018 r., czynnikami osoczopochodnymi - 181, czynnikami rekombinowanymi - 129.

Alternatywna technologia medyczna

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

Zgodnie z obwieszczeniem 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 hemofilia A i B (ICD-10 D66, D67)” są następujące czynniki krzepnięcia VIII:

- rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (Advate, Kogenate Bayer - octocog alfa, Nuwiq - simoctocog alfa, NovoEight - turoctocog alfa, Elocta - efmroctocog alfa);
- osoczopochodne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (Immunate, Octanate - ludzki czynnik krzepnięcia VIII/czynnik von Willebrand,).

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.

Mając na uwadze powyższe 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 (produkty lecznicze Advate, Kogenate Bayer, Nuwiq, NovoEight i Elocta), co zostało uwzględnione w analizach wnioskodawcy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Afstyła (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 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazanie leku Afstyła obejmuje leczenie i profilaktykę krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi).

Oceniany 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy uwzględniono ogółem 24 publikacje opisujące 19 badań:

- 2 badania dla lonoctocogu alfa (produkty Afstyła): Stasyshyn 2017 (liczba pacjentów n=84, okres obserwacji: Liczba dni ekspozycji na lek (ang. *Exposure Days*, EDs) ogółem 5239, mediana 5,6 mies.), Mahlangu 2016 2017 (liczba pacjentów n=174, w tym 14 dzieci, okres obserwacji: 14306

EDs); 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): guardianTM3 (Kulkarni 2013), guardianTM1 (Lentz 2013), guardianTM2 (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).

Należy podkreślić, że 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.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność lonoctocogu (produkty Afstyła) z wybranymi komparatorami. Z uwagi na dużą heterogeniczność metodyki odnalezionych badań jednoramiennych 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. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy odstąpiono od szczegółowego opisu wyników ww. badań. Roczna częstość występowania epizodów krwawień (ang. *annualised bleeding rate*, ABR) wyniosła dla poszczególnych leków:

- Afstyła (lonoctocog alfa) - mediana 3,69;
- Advate (octocog alfa) - mediana 3,1 do 4,83;
- Kogenate Bayer (octocog alfa) - mediana: 0,0 do 1,15;
- Nuwiq (simoctocog alfa) - mediana 0,00 do 3,63;
- NovoEight (turoctocog alfa) - mediana 1,4 do 3,98;
- Elocta (efmoroctocog alfa) - mediana 0,00 do 2,01.

Wśród badań włączonych do analizy zidentyfikowano dwa badania (Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016) oceniające farmakokinetykę, skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lonoctocogu alfa (rFVIII-SC, produkty Afstyła) w populacji chorych na ciężką postać hemofilii typu A (*severe HA*, aktywność FVIII < 1% normy). Obydwa badania były wieloośrodkowymi, prospektywnymi jednoramiennymi próbami eksperymentalnymi bez zaślepienia.

Badanie Stasyshyn 2017 prowadzone było wyłącznie w populacji dzieci, zaś do badania Mahlangu 2016 włączono dorosłych i młodzież, w wieku od 12 do 65 roku życia. 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 osoczopochodnymi (pdFVIII). W ramach ocenianej terapii u chorych stosowano leczenie profilaktyczne lub doraźne (ang. *on demand*), a w badaniu 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 (WFH)* ustalonymi ze względu na miejsce krwawienia oraz jego intensywność.

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 (ang. *Adverse Events, AEs*).

Jakość badań oceniono na 7/8 pkt wg skali NICE.

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy przedstawiono wyniki badań dotyczące skuteczności produktu leczniczego Afstyla (lonoctocog alfa) w odniesieniu do punktów końcowych związanych z profilaktyką pierwotną i wtórną.

Epizody krwawień – profilaktyka pierwotna

W badaniu Stasyshyn 2017 przedstawiono informacje odnośnie rocznej częstości występowania epizodów krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*). Zaprezentowano wynik dla ABR ogółem (obejmuje wszystkie rodzaje 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.

W badaniu Stasyshyn 2017 w całej populacji leczonej profilaktycznie mediana ABR wyniosła 3,69 (przedział międzykwartylowy, ang. *Interquartile Range 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 ≥ 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 ≥ 2 spontaniczne krwawienia w okresie 14 dni, ABR wyniosła 2,58. ABR u chorych z ≥ 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 ≥ 6 do < 12 lat). 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. W 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.

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

W przypadku odzysku przyrostowego (IR) czynnika krzepnięcia nie wykazano istotnych statystycznie różnic między obydwoma 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 (Cmax) 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.

Bezpieczeństwo

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.

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 zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (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).

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, 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 zdarzenia niepożądane (SAEs) 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 badaniach raportowano, że nie wystąpiły żadne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

W obydwu badaniach oceniano immunogenność stosowanego leku – lonococogu alfa (produkt Afstyła). W obydwu badaniach nie stwierdzono rozwoju inhibitorów lonococogu alfa.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug

Administration – FDA; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Afstyła.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Afstyła do opisywanych działań niepożądanych leku należą:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Inhibicja FVIII, niezbyt często u pacjentów uprzednio leczonych (PUL), bardzo często u pacjentów uprzednio nieleczonych (PUN);
- Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość (często);
- Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, parestezje (często);
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (często), rumień, świąd (niezbyt często);
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka (często), ból w miejscu podania, dreszcze, uczucie gorąca (niezbyt często).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- głównym ograniczeniem analizy jest brak badań RCT dotyczącej zarówno wnioskowanej technologii jak i komparatorów. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie badania jednoramienne. W związku z powyższym analiza została przeprowadzona na podstawie badań jednoramiennych, co z kolei uniemożliwia wnioskowanie w zakresie porównania bezpośredniego, jak i pośredniego ocenianego leku z wybranymi komparatorami.
- w badaniu Stasyshyn 2017 włączonym do analizy klinicznej uczestniczyli pacjenci wcześniej leczeni. Natomiast do programu lekowego są włączani także pacjenci nowozdiagnozowani.

Ponadto badania włączone do analizy cechuje:

- duża heterogeniczność metodyki odnalezionych badań jednoramiennych oraz analizowanych populacji, a także różny sposób prezentacji danych i ocenianych parametrów, co uniemożliwia przeprowadzenie porównawczej analizy statystycznej włączonych badań dla lonococogu (Afstyla) i pozostałych czynników krzepnięcia VIII, poza opisowym zestawieniem wyników;
- w jednym z dwóch głównych badań dotyczących wnioskowanej interwencji nie można wyodrębnić danych dla populacji pediatrycznej (badanie Mahlangu 2016), która zgodnie z wnioskiem stanowi populację docelową;
- część badań dotyczy pacjentów także z umiarkowaną postacią hemofilii A, co stanowi warunek wykluczenia z wnioskowanego programu lekowego.

Brak jest także badań dotyczących ocenianej technologii w zakresie skuteczności praktycznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentów dzielenia ryzyka zaproponowano

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA), porównując stosowanie 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. Jako główny komparator wybrano 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, wśród komparatorów 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).

W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ); perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta) przyjęto za tożsamą z uwagi na brak dopłat pacjentów. Analizę przeprowadzono w 1-rocznym horyzoncie czasowym.

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie bez RSS lonoctocog alfa (Afstyła) jest tańszy od komparatorów odpowiednio w przypadku:

- Octocog alfa o [] zł;
- Turoctocog alfa o [] zł;
- Efmorococog alfa o [] zł;
- Simococog alfa o [] zł.

Jednak należy zaznaczyć, że w praktyce wariant ten nie ma zastosowania, ponieważ zakup czynników krzepnięcia VIII odbywa się w ramach procedury przetargowej.

W wariantcie z RSS stosowanie leku Afstyła jest droższe od każdego z komparatorów odpowiednio w przypadku:

- Octocog alfa o [] zł;
- Turoctocog alfa o [] zł;

- Efmoroctocog alfa o [redacted] zł;
- Simoctocog alfa o [redacted] zł.

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;
- [redacted]/IU dla porównania z simoctocogiem alfa.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki CMA 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 zbytu netto, przy której koszt leku Afstyli zrówna się z kosztem komparatorów 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.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej mają wpływ następujące założenia dotyczące:

- rocznego zużycia 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. Pomiędzy 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.
- masy 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 wyniósł 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 wykluczanie

czynników osoczo pochodnych, tym niemniej czynniki rekombinowane II generacji mogły być stosowane tylko o u chorych nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi. 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 prowadzonego w 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]

- populacji docelowej - 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 wnioskowane. Zmiana wnioskowanego programu lekowego na etapie jego uzgadniania znacznie wpłynęła na zakres przedmiotowy analizy, [redacted]
- dawkowania - Dawkowanie interwencji w uzgodnionym programie lekowym opiera się na innych założeniach niż przyjęte w analizie.
- komparatorów - [redacted]
Należy jednak spodziewać się, że w związku z rekomendacjami klinicznymi, wypieranie z rynku czynników osoczo pochodnych 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 osoczo pochodnymi taką właśnie terapię kontynuuje).

Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z informacjami z otwarcia ofert przetargowych prowadzonego przez MZ postępowania przetargowego, dostępna jest lepsza oferta cenowa za jednostkę preparatu Advate, tj. 0,56 zł. W związku z powyższym przeprowadzono oszacowania własne Agencji z uwzględnieniem takiej ceny w wariantcie z RSS. Wyniki obliczeń wskazują, że stosowanie leków Afstyla jest droższe od stosowania leków Advate o [redacted] zł rocznie.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

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

W związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy urzędowa cena zbytu wyznaczona zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji wynosi [redacted]/IU.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktów leczniczych Afstyła (lonococog 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)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i wspólnej (tożsamy z NFZ). 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. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [redacted]

Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w latach 2019-2020 wyniosą odpowiednio [redacted] w wariancie 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 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.

Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z wynikami analizy prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w latach 2019-2020 (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted] w wariancie 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.

Ponadto przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Zgodnie z wynikami analizy w wariancie bez uwzględnienia RSS z perspektywy płatnika publicznego maksymalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariancie, 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 [redacted] (2019 rok) oraz [redacted] (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio [redacted] w latach 2019-2020.

Z perspektywy płatnika publicznego największe oszczędności inkrementalne odnotowano w wariancie, 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 [redacted] (2019 rok) oraz [redacted] (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio [redacted] w latach 2019-2020.

Natomiast w wariancie z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika publicznego maksymalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariancie, w którym przyjęto zużycie leków na podstawie dawkowania z aktualnie obowiązującego programu lekowego. 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 [redacted] (2019 rok) oraz [redacted] (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio [redacted] oraz [redacted] w latach 2019-2020.

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

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- Wnioskodawca oszacował populację pacjentów leczonych z zastosowaniem rFVIII [redacted]. 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.

[redacted]

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 \geq II generacji (choć znaczna liczba chorych, którzy rozpoczęli terapię czynnikami osoczopochodnymi taką właśnie terapię kontynuuje).

- 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 obciążone dużą niepewnością.

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 powyższe dane oraz 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 ZP-198/19) wynoszącej 0,56 zł (Advate) przy założeniu, że wszyscy pacjenci zaczynają stosować rFVIII.

Reasumując, 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 2019-2021 w wariantcie z RSS.

Natomiast w wariantcie bez RSS wydatki płatnika publicznego zwiększą się w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w latach 2019-2021.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z sugestią Rady, zwiększone koszty programu dla płatnika publicznego wskazują na konieczność poprawy instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Warto zwrócić uwagę na kilka kwestii dotyczących opiniowanego programu lekowego.

[Redacted text block]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków

związanych z refundacją produktu leczniczego Egzysto we wnioskowanym wskazaniu, polegające na

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 Afstyla o w 2019 roku oraz o w 2020 roku.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia hemofilii, w tym także rekomendacje polskie:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2016 (polskie);
- World Federation of Haemophilia (WFH) 2012, 2014, 2017 (światowe);
- Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) 2017, 2018 (amerykańskie);
- European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) 2008 (europejskie);
- Nordic Hemophilia Council (NHC) 2017 (kraje nordyckie);
- Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO) 2016 (australijskie);
- UK Haemophilia Centres Director's Organisation (UKHCDO) 2008, 2010 (brytyjskie).

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie koncentratów czynnika VIII w leczeniu hemofilii A, z czego większość wytycznych preferuje stosowanie rekombinowanego czynnika VIII względem czynnika osoczopochodnego (polskie PTHiT 2016, UKHCDO 2008, amerykańskie MASAC 2017/2018, australijskie AHCDO 2016, nordyckie NHC 2017). Światowe wytyczne WFH 2012 wybór między czynnikami rekombinowanymi a czynnikami osoczopochodnymi pozostawiają lokalnym zaleceniom.

W żadnych wytycznych nie wskazano konkretnych produktów, które powinny być stosowane. Część wytycznych jedynie wymienia dostępne produkty zawierające czynnik VIII, wśród których znajduje się m.in. lonoctocog alfa (preparat Afstyla 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_{1/2} 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu leczniczego Afstyla w leczeniu hemofilii A:

- Haute Autorité de Santé (HAS 2017) Francja;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2017) Niemcy;

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

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę większość produktów leczniczych Afstyla jest refundowanych w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Produkty lecznicze Afstyla nie są refundowane w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski PKB *per capita*. W krajach, w których produkty lecznicze Afstyla są finansowane nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.09.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: 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), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326098; Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326104; Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326111; Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326128; Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326135; Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN:

5909991326142; Afstyla, Lonoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326159, we wskazaniu: 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), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 113/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Afstyla (lonoctocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Afstyla (lonoctocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Afstyla (lonoctocog 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..