



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

---

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności  
wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie  
programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom  
u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”**

opracowanie nr OT.4320.29.2019

Data ukończenia: 16 października 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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.

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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<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>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<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>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
2.2. Wcześniejsze oceny Agencji.....	7
2.3. Opis zmian w ocenianym programie lekowym .....	14
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Ocena proponowanych zmian .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Źródła.....</b>	<b>19</b>
<b>6. Załączniki.....</b>	<b>20</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)  
i znak pisma zlecającego

14.10.2019 r.  
PLR.4604.1210.2019.RB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

## **2. Przedmiot i historia zlecenia**

### **2.1. Korespondencja w sprawie**

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 14.10.2019 r., znak PLR.4604.1210.2019.RB (data wpływu do AOTMiT 15.10.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji zlecenie przygotowania materiałów analitycznych zgodnych z wytycznymi HTA oceniających zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Materiały mają uwzględnić wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

## 2.2. Wcześniejsze oceny Agencji

Rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII Nuwiq (simoktokog alfa) oraz NovoEight (turoctocog alfa) nie były przedmiotem oceny w AOTMiT w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Przyjęcie proponowanej zmiany nr 1 (patrz rozdział 2.3 *Opis zmian w ocenianym programie lekowym*) wiązałoby się z objęciem refundacją tych produktów leczniczych w ww. wskazaniu. Produkty lecznicze Advate (octocog alfa), Kogenete Bayer (octocog alfa) nie były oceniane w żadnym wskazaniu.

**Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące rekombinowanych czynników krzepnięcia**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>2017 r.</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142, 143, 144, 115/2017 z dnia 27 listopada 2017 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego ReFacto AF (morotocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany), kod EAN: 5909990010554, 5909990819416, 5909990819515, 5909990819317 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Brak jest bezpośrednich badań porównawczych z komparatorami aktualnie stosowanymi w ramach programu lekowego B.15. Dostępne wyniki badań dotyczą niejednokrotnie różnych punktów końcowych, choć wydaje się, że przyjęcie założenia o biorównoważności wnioskowanej technologii z komparatorami jest uzasadnione. Niektórzy spośród ekspertów zwracają jednak uwagę, że biorównoważność nie musi oznaczać podobnego profilu bezpieczeństwa. Podkreślono także, że zapisy programu lekowego wskazują na konieczność stosowania, w ocenie aktywności FVIII, przy zastosowaniu wnioskowanej technologii, metodę z użyciem substratu chromogennego. Uzyskano opinię, że w większości ośrodków leczenia hemofilii powyższa metoda diagnostyczna nie jest dostępna. Nie jest wprawdzie jasne, czy metoda ta nie powinna być stosowana również w odniesieniu do niektórych spośród innych technologii mogących mieć zastosowanie w programie B.15, ale jego zapisy nie wskazują na taki warunek.</p> <p>Proponowana cena zbytu netto wnioskowanej technologii powoduje jej nieopłacalność z ekonomicznego punktu widzenia, nawet przy uwzględnieniu proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, wobec ceny jednostki czynnika VIII określonej obecnie na podstawie przeprowadzonego postępowania przetargowego na zakup leków stosowanych w ramach programu. System centralnych zakupów powoduje w tym kontekście konieczność traktowania z ostrożnością wyników analizy ekonomicznej, gdyż mogą one być rozbieżne z praktyką negocjacji cenowych.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Biorąc pod uwagę nieefektywność ekonomiczną i brak możliwości monitorowania aktywności czynnika VIII z użyciem substratu chromogennego, Rada Przejrzystości przyjęła opinię jak na wstępie.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 79/2017 z dnia 29 listopada 2017 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktów leczniczych ReFacto AF (morotocogum alfa, czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany), kod EAN: 5909990010554, 5909990819416, 5909990819515, 5909990819317 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono danych, które pozwoliłyby na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w analizowanym wskazaniu. Wyniki dotyczące oceny skuteczności pochodzą z jednego badania jednoramiennego i odnoszą się jedynie do epizodów krwawień. Natomiast w zakresie bezpieczeństwa wyniki badań Collins 2014 wykazały różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu z produktem Advate w zakresie ryzyka występowania inhibitora FVIII.</p> <p>Należy także mieć na uwadze liczne ograniczenia analizy klinicznej wynikające zarówno z jakości włączonych badań, jak również niespójnych założeń wnioskodawcy związanych z wyborem komparatora oraz przeprowadzonym przeglądem systematycznym. Do głównych ograniczeń analizy należy brak badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących morotocog alfa względem wybranych komparatorów, jak również różnice pomiędzy populacją w badaniach a populacją określoną wnioskiem refundacyjnym.</p> <p>Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wskazała, że stosowanie preparatu ReFacto AF w miejsce innych rekombinowanych czynników VIII krzepnięcia jest droższe, nawet przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Wobec braku udowodnionej przewagi klinicznej ReFacto AF nad technologiami alternatywnymi oraz biorąc pod uwagę koszty terapii, zasadne byłoby pogłębienie RSS, co finalnie powinno umożliwić zrównanie kosztów terapii wnioskowanym produktem z</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>najtańszą ze stosowanych w tym wskazaniu technologii medycznych.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wykazała natomiast wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy przy tym mieć na uwadze, że w analizie tej przyjęto stopniowe przejmowanie rynku przez ReFacto AF, co w obecnie obowiązującym stanie prawnym jest mało prawdopodobne. Zatem wyniki analizy wpływu na budżet mogą nie odzwierciedlać faktycznych wydatków płatnika, które mogą być ponoszone po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124, 125, 126, 127, 128/2017 z dnia 6 listopada 2017 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa), kod EAN: 5909991273897, 5909991273903, 5909991273910, 5909991273927, 5909991273934 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>W dostępnych rekomendacjach od szeregu lat zwraca się również uwagę na konieczność zastępowania czynników krzepnięcia pochodzenia osoczkowego czynnikami rekombinowanymi, ze względu na większe bezpieczeństwo ich stosowania, choć wciąż wysokie ceny zbytu. Czynniki rekombinowane o przedłużonym okresie biologicznego półtrwania, a tym samym przedłużonym działaniu, są pewnego rodzaju nowością.</p> <p>Lek opiniowany przez Radę jest obecnie refundowany jedynie w 3 państwach europejskich. Dla części chorych stanowi o szansie mniejszej liczby iniekcji dożylnych w długoterminowej profilaktyce krwawień. Wydaje się jednak, że odstęp czasowy między kolejnymi iniekcjami podany w projekcie programu lekowego może być określony zbyt optymistycznie w indywidualnych przypadkach i nie znajduje potwierdzenia w praktyce klinicznej. Zwraca również uwagę fakt, że wśród wyników badań naukowych brak jest dotychczas doniesień dotyczących populacji odpowiadającej strukturą wiekową populacji określonej w programie lekowym, w ramach którego miałyby zastosowanie wnioskowana technologia. Istniejące dowody naukowe dotyczą, w poszczególnych doniesieniach, grup pacjentów bardzo zróżnicowanych wiekowo. Nie zawsze w sposób jednoznaczny podawane są informacje, czy badania dotyczyły chorych nowodiagnostowanych i nie poddawanych dotychczas terapii innymi preparatami zawierającymi czynnik krzepnięcia.</p> <p>Brak jest bezpośrednich badań porównawczych z komparatorami aktualnie stosowanymi w ramach programu lekowego B.15. Dostępne wyniki badań dotyczą niejednokrotnie różnych punktów końcowych, choć wydaje się, że u części chorych stosowanie wnioskowanej technologii może wpłynąć na mniejszą liczbę krwawień w skali roku. Nie ma też podstaw aby sądzić, że profil bezpieczeństwa opiniowanego leku odbiegał w istotny sposób od profilu działań niepożądanych obecnie wykorzystywanych komparatorów.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 70/2017 z dnia 7 listopada 2017 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa), kod EAN: 5909991273897, 5909991273903, 5909991273910, 5909991273927, 5909991273934 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix.</p> <p>Analiza kliniczna nie dostarcza pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu z komparatorem. Do analizy włączono szereg badań o niskiej jakości, które nie zawierały porównania bezpośredniego. Niemożliwe było również przeprowadzenie porównania pośredniego, ze względu na brak badań ze wspólnym dla porównywanych technologii komparatorem. Analiza opiera się zatem na zestawieniu wyników dla dwóch substancji, co znacząco utrudnia wnioskowanie w zakresie skuteczności wnioskowanej technologii. W zakresie bezpieczeństwa natomiast niemożliwe było zestawienie wyników, zatem brak jest danych klinicznych w tym zakresie dla omawianego porównania. Ponadto należy mieć na uwadze, że włączone do analizy badania charakteryzowały się szeregiem ograniczeń, jak np. niską wiarygodnością, czy też odmienną populacją, która nie odpowiada kryteriom kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, która wskazała, że wnioskowana technologia medyczna jest tańsza w przypadku włączenia wnioskowanego produktu leczniczego do wspólnej grupy limitowej, natomiast droższa w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że ograniczenia analizy klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej. Ponadto warto mieć na uwadze, że nie znane są ostateczne dokładne koszty jednostkowe zakupu danych preparatów, ze względu na zakup czynników krzepnięcia w ramach centralnych przetargów.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na brak dodatkowych wydatków po stronie płatnika publicznego. Jest to wynikiem założenia, że w którym zarówno preparat Alprolix jak i produkt BeneFix złożą taką samą ofertę w przetargu. Niemniej jednak założenie to obarczone jest niepewnością.</p>



Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37, 38, 39, 40, 41/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210090, 5909991210137, 5909991210144, 5909991210120, 5909991210106, 5909991210090 w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” jako leku dostępnego w ramach programu lekowego i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Rixubis (nonacog gamma) jest rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia IX (rDNA) stosowanym celem leczenia oraz zapobiegania krwawieniom u dzieci i dorosłych z hemofilią typu B we wszystkich przedziałach wiekowych. Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku w związku z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego w ramach którego lek ma być stosowany. Preparaty rekombinowane są zalecane w leczeniu hemofilii, ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia przez nie czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych), w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi. Dotyczy to wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.</p> <p>Nie odnaleziono wyników badań naukowych będących rezultatem bezpośredniego porównania działania koncentratów Rixubis z rekombinowanym komparatorem, refundowanym i udostępnianym obecnie w ramach programu lekowego B.15. Na podstawie porównań pośrednich można wnioskować, że efekt terapeutyczny obu technologii jest zbliżony, podobnie jak profil bezpieczeństwa ich stosowania. W badaniach dotyczących Rixubisu nie stwierdzano również ciężkich reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, wystąpienia inhibitora przeciw FIX, przeciwciał dla białka CHO lub rFuryny. W obu przypadkach – Rixubisu i komparatora, nie raportowano zgonu któregośkolwiek z pacjentów. Należy zaznaczyć, że dla obu technologii brak jest badań dotyczących przeżycia całkowitego, a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy. Podkreślenia wymaga również fakt, że przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku.</p> <p>Z punktu widzenia analizy kosztów stosowanie interwencji wnioskowanej w miejsce komparatora jest tańsze w rocznym horyzoncie czasowym, a objęcie refundacją preparatu Rixubis (nonacog gamma) z perspektywy płatnika publicznego spowoduje wygenerowanie nieznacznych oszczędności w pierwszym i kolejnych latach od ewentualnego podjęcia decyzji refundacyjnej.</p> <p>Rada zwraca uwagę na wciąż bardzo wysokie koszty obu porównywanych technologii.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 25/2017 z dnia 27 kwietnia 2017 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210090, 5909991210137, 5909991210144, 5909991210120, 5909991210106, 5909991210090 w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, z odpłatnością dla pacjenta: bezpłatnie oraz w ramach istniejącej grupy limitowej 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody uzasadniają refundację terapii przy użyciu nonacog gamma w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B</p> <p>Odnalezione badania wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: roczna częstość krwawień, skuteczność hemostatyczna. Jednakże brak jest badań typu head to head bezpośrednio porównujących nonacog gamma z nonacog alfa, który stanowi bezpośredni komparator dla wnioskowanej technologii.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji w rocznym horyzoncie czasowym, w miejsce nonacog alfa jest tańsze. Jednakże interpretując ten wynik należy mieć na uwadze kluczowe ograniczenie o braku badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Rixubis z komparatorem (BeneFIX) we wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z powyższym przyjęcie założenia odnośnie braku różnic w efektywności klinicznej jest obciążone niepewnością.</p> <p>Zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę wynikami analizy wpływu na budżet wprowadzenie omawianej technologii spowoduje zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego. Jednakże dawkowanie czynnika krzepnięcia przyjęto na podstawie zapisów dotyczących schematów dawkowania w programie lekowym. W rzeczywistości średnia dawka czynnika krzepnięcia może być inna, zarówno pod względem dawki jednostkowej jak i tygodniowej liczby podań.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wskazują na wyższość któregośkolwiek z rekombinowanych koncentratów czynnika IX, uznając je za równocenne.</p>
<b>2016 r.</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5, 6, 7, 8, 9, 10 /2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Elocta (efmoroctog alfa), kod EAN: 5909991246457, 5909991246464, 5909991246488, 5909991246495, 5909991246501, 5909991246518 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>o przedłużonym działaniu (efmoroctocog alfa-Elocta-rFVIIIIFc).”</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Mimo że terapia ta jest bardzo kosztowna, państwo polskie zapewnia dostęp do cz. VIII wszystkim chorym na hemofilię. Z uwagi na krótki czas półtrwania cz. VIII, stosowany profilaktycznie wymaga on podawania co 2-3 dni.</p> <p>Elocta jest przedstawicielem nowej generacji czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie półtrwania, przez co mogą one być rzadziej stosowane, choć brak na to dobrych dowodów naukowych i porównania do dotychczas stosowanych technologii. Przekładać się to może na rzadsze wkłucia dożylnie i zmniejsza konieczność stosowania wkłuć centralnych oraz na mniejszą ilość podawanych czynników krzepnięcia.</p> <p>Analizę ekonomiczną w ocenianym wniosku przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów, a jej horyzont czasowy wynosił 12-miesięcy. Analiza ta opiera się na arbitralnie przyjętej wartości QALY za dzień, w którym wystąpiło krwawienie wynoszącej 0,20. Wartość ta może być równie dobrze mniejsza, co większa. Równie niewiarygodną składową tej analizy jest zużycie czynników krzepnięcia. Cena produktu Elocta jest wysoka i koszt QALY pięciokrotnie przekracza próg określony w ustawie.</p> <p>W opinii wielu agencji HTA (Francja, Szwecja, Niemcy) wartość dodana tej technologii jest mała.</p> <p>Można się spodziewać wprowadzenia do terapii innych form cz. VIII o znacząco dłuższym okresie półtrwania, a do tego czasu leczyć chorych na hemofilię w dotychczas przyjęty sposób, modyfikując odstępy między podaniem cz. VIII.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 4/2017 z dnia 13 stycznia 2017 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Elocta (efmoroctocog alfa), kod EAN: 5909991246457, 5909991246464, 5909991246488, 5909991246495, 5909991246501, 5909991246518 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroctocog alfa-Elocta-rFVIIIIFc).”</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p><b>Prezes Agencji</b>, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej <b>jest niezasadne</b>.</p> <p>Brak jest badań randomizowanych bezpośrednio porównujących profil farmakoekonomiczny wnioskowanej interwencji (efmoroctocogu alfa) z komparatorem rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII, a na podstawie opublikowanych danych przedstawionych przez Wnioskodawcę, nie można zweryfikować istotnej statystycznie przewagi efmoroctocogu alfa (rFVIIIIFC) nad rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (rFVIII) w odniesieniu do dłuższego okresu półtrwania rFVIIIIFC. Nie można też zweryfikować wyników dotyczących średnich okresów półtrwania z badania Kids A-LONG ze względu na brak wartości okresu półtrwania <math>t\frac{1}{2}</math> dla rFVIII.</p> <p>Można zweryfikować wyniki dotyczące średnich okresów półtrwania z badania A-LONG (poprzez wyznaczenie skumulowanego odsetka pacjentów oraz rozkładu gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania), ale dane te nie zostały opublikowane.</p> <p>Stąd trudno potwierdzić wiarygodność twierdzenia o przewadze efmoroctocogu alfa względem rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (w tym z octocogiem alfa).</p> <p>Nie odnaleziono badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego lub pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji (efmoroctocogu alfa) z wybranym komparatorem (octocogiem alfa) w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w analizie ekonomicznej, porównanie kosztów i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER) wykazało, że przy uwzględnieniu rzeczywistej ceny preparatu Advate (z przetargów prowadzonych przez MZ), stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z wyższymi kosztami leczenia i wyższym CER w każdym z analizowanych wariantów ceny preparatu Elocta.</p> <p>Zgodnie z przyjętymi w analizie wpływu na budżet założeniami wnioskodawcy o zmniejszonym zużyciu czynnika VIII w profilaktyce i leczeniu krwawień w ramach programu względem standardowych czynników VIII krzepnięcia, całkowity roczny koszt stosowania produktu Elocta, będzie równy kosztom stosowania preparatu Advate. Zatem podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Elocta nie wpłynie na wysokość wydatków z budżetu płatnika publicznego wynikających z pokrycia kosztu leczenia pacjentów z analizowanej populacji. Brak dodatkowych wydatków z budżetu NFZ po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu Elocta pomimo jego wyższej ceny jednostkowej, wynika z przyjęcia przez wnioskodawcę założenia o zmniejszonym poziomie zużycia czynnika VIII.</p>
<b>2015 r.</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110, 111, 112, 113/2015</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego leku Nuwiq (simoktokog alfa), kod EAN: 5909991211912, 590999121194, 5909991211929, 5909991211936 w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>z dnia 10 sierpnia 2015 r.</b></p>	<p>roku życia (ICD-10 D 66)".</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Rekombinowane czynniki krzepnięcia IV generacji stosowane w prewencji krwawień w hemofilii A stanowią nową klasę preparatów będącą obecnie w trakcie badań klinicznych. W chwili obecnej, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pomiędzy sobą rekombinowane czynniki krzepnięcia, nie jest możliwe wyciąganie wniosków o ich skuteczności i bezpieczeństwie. Brak jest też dowodów, że preparat Nuwiq może być mniej immunogenny niż czynniki krzepnięcia wcześniejszej generacji, otrzymywane metodą rekombinacji.</p> <p>Opublikowane analizy ekonomiczne nie dotyczyły ocenianej interwencji /Nuwiq/, również w żadnej z prac nie porównano pomiędzy sobą rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji.</p> <p>Wśród odnalezionych wytycznych 12 organizacji i towarzystw naukowych tylko kanadyjskie odnosiły się bezpośrednio do produktu leczniczego Nuwiq i akceptowały go w leczeniu hemofilii A. Odnaleziono jedyną i negatywną rekomendację refundacyjną dla wnioskowanego produktu leczniczego – brytyjską Nottinghamshire NHS.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 66/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego leku Nuwiq (simoktokog alfa), kod EAN: 5909991211912, 590999121194, 5909991211929, 5909991211936 w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)” z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1090.1.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, <b>nie znajduje klinicznego i ekonomicznego uzasadnienia</b> dla objęcia refundacją simoktokogu alfa we wskazaniu zaproponowanym w programie lekowym.</p> <p>Jedynie badanie dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (GENA-05) jest w toku (realizowane jest także w polskim ośrodku), a jego zakończenie zaplanowano na koniec 2018 roku. Wobec skąpych danych wstępnych, pochodzących z abstraktu konferencyjnego, niemożliwa jest ocena skuteczności leku i jego profilu bezpieczeństwa w populacji zgodnej z wnioskowaną do objęcia refundacją. Dodatkowo, autorzy przeglądu Kessler 2015 wskazują, że obecnie brak jest badań testujących skuteczność i bezpieczeństwo ludzkich rFVIII w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i do czasu przedstawienia wyników takiego badania przeprowadzonego w grupie co najmniej 50 chorych, rejestracja leku w populacji wcześniej nieleczonych powinna być wykluczona. Wobec powyższego, tym bardziej objęcie refundacją wnioskowanego leku w tej populacji wydaje się nieuzasadnione. Doświadczenia kliniczne z ocenianym lekiem są stosunkowo krótkie. Zaś badania jakie zostały dotychczas przeprowadzone i zakończone dotyczą wyłącznie populacji pacjentów uprzednio leczonych VIII czynnikiem krzepnięcia (zarówno rekombinowanym jak i osoczopochodnym), czyli niezgodnej z wnioskowaną do objęcia refundacją w ramach profilaktyki pierwotnej.</p> <p>Ponadto ocena ekonomiczna i wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę może nie przedstawiać realnych wydatków z tytułu refundacji wnioskowanej technologii medycznej. W analizach zrównuje się cenę Nuwiq z ceną leku wyznaczającego podstawę limitu finansowania w grupie limitowej, do której wnioskowany lek miałby zostać zakwalifikowany, aby wykazać neutralny wpływ na koszty terapii z perspektywy płatnika publicznego, co jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych, ale jednocześnie wskazać należy, że komparatorem dla leku Nuwiq jest lek, którego koszt terapii jest niższy od podstawy limitu finansowania, w związku z czym można wnioskować, że zastąpienie realnego komparatora spowoduje wzrost kosztów leczenia.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81, 82 83, 84, 85, 86/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego NovoEight (turoctocog alfa), kod EAN 5909991203375, 5909991203382, 5909991203399, 5909991203405, 5909991203412, 5909991203429 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 (factor VIII coagulationis humanus recombinate) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i wnioskuje o dalsze obniżenie ceny leku w taki sposób, aby koszt leczenia ponoszony przez płatnika publicznego był niższy od komparatora.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Słabej jakości dowody naukowe potwierdzają porównywalną skuteczność wnioskowanego preparatu rekombinowanego III generacji z komparatorem tej samej generacji. W dostępnych rekomendacjach klinicznych dopuszcza się stosowanie turoctocogu alfa w leczeniu hemofilii A. Leczenie turoctocogiem alfa jest refundowane w części krajów europejskich, w większości o dużo wyższym PKB per capita od Polski. W rekomendacjach refundacyjnych podkreśla się, że w porównaniu z komparatorami, stosowanie turoctocogu alfa nie przynosi pacjentom dodatkowych korzyści związanych z poprawą jakości życia, ale jednocześnie nie wpływa na ich pogorszenie. Zgodnie z wynikami analiz farmakoekonomicznych, przy zastosowaniu zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, terapia turoctocogiem alfa nie spowoduje spadku wydatków dla płatnika publicznego i pacjenta.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight (turoctocog alfa), kod EAN 5909991203375, 5909991203382, 5909991203399, 5909991203405, 5909991203412, 5909991203429 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że na podstawie przedstawionych dowodów naukowych <b>nie można wnioskować o skuteczności klinicznej turoktokogu alfa w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych</b>, gdyż wszystkie dostępne badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych, czyli w populacji innej niż opisana we wnioskowanym programie lekowym. Terapia może być rozważana u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia.</p> <p>Ocena ekonomiczna oraz ocena wpływu na budżet wskazują na możliwość obniżenia kosztów terapii turoktokogiem. Jednak niemniej kluczowe jest potwierdzenie skuteczności terapii we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W chwili obecnej pacjenci z hemofilią A nowo zdiagnozowani wcześniej nieleczeni mają zapewniony dostęp do profilaktyki pierwotnej oktokogiem alfa – innym rekombinowanym czynnikiem VIII krzepnięcia. Badanie skuteczności klinicznej turoktokogu alfa w populacji nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych pacjentów z hemofilią A jest w chwili obecnej w fazie rekrutacji, a zgodnie ze statusem tego badania w bazie clinicaltrials.gov, rekrutację do tego badania prowadzi także jeden z bydgoskich ośrodków.</p>
<b>2014 r.</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 317, 318, 319, 320, 321/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), kod EAN 5909990057184, 5909990057191, 5909990057207, 5909990057221, 5909991016654, stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67).”</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Hemofilia B jest chorobą rzadką i 6-krotnie rzadszą od hemofilii A, co determinuje niską jakość dowodów naukowych. Substytucja nieaktywnego czynnika IX ma doskonałe podstawy patofizjologiczne. Rekombinowany czynnik IX nie różni się skutecznością i bezpieczeństwem od osoczopochodnego czynnika IX. W hemofilii B leczenie profilaktyczne ma niewiśką przewagę nad leczeniem na żądanie.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 237/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), kod EAN 5909990057184, 5909990057191, 5909990057207, 5909990057221, 5909991016654, stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67).”</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), kod EAN 5909990057184, 5909990057191, 5909990057207, 5909990057221, 5909991016654, stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Prezes Agencji nie odnosi się do zmian w programie dotyczących rozszerzenia wiekowego dla leków dotychczas stosowanych w hemofilii typu A.</p> <p>Hemofilia B jest chorobą rzadką (6-krotnie rzadszą od hemofilii A), co determinuje ograniczoną ilość i niską jakość dowodów naukowych. Zestawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BeneFIXu z komparatorem - osoczopochodnym koncentratem czynnika IX, bez możliwości ich bezpośredniego porównania, pozwala przypuszczać, że lek ten redukuje częstość występowania krwawień (między innymi krwawień ogółem, poważnych krwawień, krwawień do stawów i krwawień pozastawowych), a ogólna ocena jego skuteczności i satysfakcji z leczenia przez lekarza lub pacjenta jest wysoka.</p> <p>W spełniających kryteria włączenia do przeglądu badaniach pierwotnych (jedno badanie randomizowane i jedno obserwacyjne) porównywano profilaktykę krwawień względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B. W grupie stosującej profilaktykę w porównaniu do chorych stosujących leczenie na żądanie dla wszystkich analizowanych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść profilaktyki względem leczenia na żądanie.</p> <p>Międzynarodowe rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii wskazują, że w niektórych populacjach, zwłaszcza u wcześniaków, może nastąpić zmniejszenie odzysku i zwiększenie klirensu rekombinowanego czynnika IX i dlatego populacje te mogą wymagać stosowania wyższych dawek, niemniej jednak rekombinowany koncentrat czynnika IX charakteryzuje się najniższym ryzykiem</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>przeniesienia infekcji wirusowej i jest leczeniem z wyboru w hemofilii B.</p> <p>Prezes Agencji sugeruje zastosowanie instrumentu podziału ryzyka bardziej korzystnego dla płatnika.</p>
<b>2012 r.</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65, 66, 67, 68, 69, 70/2012 z dnia 3 września 2012 r</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości rekomenduje</b> finansowanie preparatu Recombinate (octocog alfa), kod EAN: 5909990083398, 5909990736997, 5909990083350, 5909990736980, 5909990083343, 5909990736973 w ramach funkcjonującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” dla pacjenta, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka, w ramach grupy limitowej rekombinowanego czynnika VIII.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Leczenie profilaktyczne i doraźne krwawień za pomocą preparatu Recombinate, uwzględniając umowę podziału ryzyka, wiąże się z takimi samymi kosztami, jak za pomocą preparatu [REDAKTOWANE] oraz z rocznymi oszczędnościami w wydatkach płatnika w porównaniu z zastosowaniem preparatów [REDAKTOWANE] w zależności od ciężkości choroby pacjenta. Roczne oszczędności wynoszą do [REDAKTOWANE] tys. zł.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 55, 56, 57, 58, 59, 60/2012 z dnia 3 września 2012 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji</b>, po zapoznaniu się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Recombinate (octocog alfa), kod EAN: 5909990083398, 5909990736997, 5909990083350, 5909990736980, 5909990083343, 5909990736973 w ramach funkcjonującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” bezpłatnie dla pacjenta, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka, w ramach grupy limitowej rekombinowanego czynnika VIII.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do Stanowiska Rady, rekomenduje finansowanie preparatu Recombinate w kategorii odpłatności dla pacjenta: bezpłatny, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka. W przypadku wdrożenia proponowanych instrumentów podziału ryzyka stosowanie produktu Recombinate w ramach programu lekowego, uwzględniając informacje zawarte w analizie minimalizacji kosztów w porównaniu do preparatów Octanate, Kogenate FS oraz Advate, przynosi oszczędności dla budżetu płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).</p>



## 2.3. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

W poniższej tabeli przedstawiono proponowane zmiany w programie lekowym B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Zmiany wyróżniono przez pogrubienie, elementy usunięte przez skreślenie.

**Tabela 2. Zmiany wprowadzone do programu**

Aktualny zapis	Proponowana zmiana
<b>Zmiana nr 1 – usunięcie zawężenia do rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII pierwszej generacji</b>	
<p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1. 1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnik IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII <b>pierwszej generacji</b>.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <p>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII <b>pierwszej generacji</b>;</p> <p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.</p>	<p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1. 1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII <b>pierwszej generacji</b>.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <p>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII <b>pierwszej generacji</b>;</p> <p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.</p>
<p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX,</p>	<p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX,</p>

<p>oraz koncentraty rekombinowanego czynn ka krzepnięcia VIII <b>pierwszej generacji</b>.</p> <p>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkich) czynn ków krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII <b>pierwszej generacji</b>.</p>	<p>oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII <b>pierwszej generacji</b>.</p> <p>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynn ka IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynn ka krzepnięcia VIII <b>pierwszej generacji</b>.</p>
<p><b>Zmiana nr 2 – uelastycznienie dawkowania</b></p>	
<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – <b>25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</b></p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – <b>25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2- 3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</b></p> <p>2) czynnik IX osoczopochodny:</p> <p><b>25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</b></p> <p>3) czynnik IX rekombinowany:</p> <p><b>30-60 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</b></p>	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – <b>100-480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie),</b></p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – <b>200 - 480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</b></p> <p>2) czynnik IX osoczopochodny:</p> <p><b>100-400 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</b></p> <p>3) czynnik IX rekombinowany:</p> <p><b>120-480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</b></p>
<p>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – <b>25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu,</b></p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – <b>25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu;</b></p> <p>2) czynnik IX:</p> <p><b>25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 razy w tygodniu.</b></p>	<p>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – <b>200 - 480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie),</b></p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – <b>300-480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</b></p> <p>2) czynnik IX:</p> <p>a) <b>200-400 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</b></p>

### 3. Problem zdrowotny

#### Definicja

**ICD-10: D66, D67 – Dziedziczny niedobór czynnika VIII i IX**

#### Definicja jednostek chorobowych/stanu klinicznego

Hemofilia – wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynników krzepnięcia: VIII (hemofilia A) lub IX (hemofilia B).

Źródło: Szczeklik 2018

#### Klasyfikacja

W zależności od stopnia niedoboru czynnika VIII lub czynnika IX wyróżnia się następujące postaci:

- 1) ciężką (ok. 50% przypadków) cz. VIII/IX < 1% normy;
- 2) umiarkowaną – cz. VIII/IX 1-5% normy;
- 3) łagodną - cz. VIII/IX >5% i <50% normy.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny hemofilii B nie różni się od hemofilii A. Nasilenie objawów skazy krwotocznej zależy od stopnia niedoboru cz. VIII/IX. Samoistne krwawienia do stawów są najbardziej typowym objawem hemofilii typu ciężkiego. Najczęściej dotyczą stawów kolanowych, łokciowych i skokowo – goleniowych. Mogą prowadzić do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych (artropatia hemofilowa). Bardzo niebezpieczne są samoistne krwawienia do narządów wewnętrznych i jam ciała, np. wylewy krwi śródczaszkowe, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwiaki zaotrzewnowe, które mogą stanowić bezpośrednie zagrożenie życia. Równie niebezpieczne i to niezależnie od stopnia ciężkości hemofilii są wylewy krwi w następstwie urazów. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Epidemiologia

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania w Polsce wynosi ok. 7/100000. W przypadku hemofilii B częstość występowania w Polsce wynosi ok. 1/100000.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Etiologia i patogenez

##### Hemofilia A

Gen cz. VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X. Duża inwersja i translokacja eksonów 1-22 jest najczęstszym defektem, odpowiadającym za 45% przypadków ciężkiej postaci. Inne defekty to mutacje punktowe oraz duże i małe delecje. Wynikiem mutacji może być brak syntezy cz. VIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka. U większości nosicieli aktywność cz. VIII jest bliska dolnej granicy normy. U 30-50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Hemofilia może bardzo rzadko występować u kobiet, wskutek zaburzeń chromosomu X (np. w zespole Turnera, skrajnej lyonizacji lub odziedziczenia od obu rodziców genów hemofilii (ojciec chory na hemofilię, matka nosicielka). Uważa się, że krwawienie w hemofilii wynika z upośledzenia aktywności wewnątrzpochođnej tenazy, w której kofaktorem jest aktywny cz. VIII. Sprawność tego kompleksu w wytwarzaniu aktywnego cz. X jest 50 razy większa niż tenazy zewnątrzpochođnej i dlatego jego niewydolność prowadzi do zahamowania powstawania trombiny.

##### Hemofilia B

Gen cz. IX jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu X. Najczęściej wykrywa się mutacje punktowe, rzadziej małe insercje i delecje. Sposób dziedziczenia hemofilii B jest taki sam jak w przypadku hemofilii A.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Diagnostyka

##### Hemofilia A



Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, dotyczącego zwłaszcza rodziny matki chorego oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających.

1. Badania przesiewowe homeostazy

- a) przedłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); może być prawidłowy w łagodnej hemofilii przy aktywności cz. VIII (cz. IX w hemofilii B) > 30% normy;
- b) prawidłowe wyniki pozostałych badań przesiewowych: czas protrombinowy (PT) i czas trombinowy, stężenie fibrynogenu, liczba płytek krwi, czas okluzji w aparacie PFA-100 lub PFA-200.

2. Badania potwierdzające rozpoznanie

- a) zmniejszenie aktywności cz. VIII w pomiarze metodą koagulacyjną jednostopniową (VIII:C) ; w przypadku umiarkowanej i łagodnej hemofilii A; VIII:C może być prawidłowa;
- b) zmniejszenie aktywności VIII:C w badaniu dwustopniowym (metoda chromogenna). U pacjentów z podejrzeniem hemofilii A i prawidłowym wynikiem VIII:C w teście koagulacyjnym jednostopniowym należy wykonać oznaczenie metodą chromogenną.

3. Badania genetyczne

Ujawniają stan nosicielstwa hemofilii A oraz mogą pomóc w oszacowaniu ryzyka wystąpienia inhibitora czynnika VIII.

#### Hemofilia B

Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, dotyczącego zwłaszcza rodziny matki chorego oraz wyników badań – przesiewowych i potwierdzających:

1. zmniejszenie aktywności prokoagulacyjnej cz. IX (IX-C) w jednostopniowym pomiarze (modyfikacja APTT);
2. zmniejszenie aktywności IX:C w badaniu dwustopniowym (metoda chromogenna).

Źródło: Szczeklik 2018

#### **Rokowanie**

Zarówno w przypadku hemofilii A, jak i hemofilii B rokowanie co do życia i zdrowia jest korzystne, pod warunkiem odpowiedniego leczenia substytucyjnego.

Źródło: Szczeklik 2018

## 4. Ocena proponowanych zmian

### Zmiana nr 1

Zmiana polega na usunięciu zawężenia refundacji w ramach programu lekowego do rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII pierwszej generacji. Obecnie na liście leków refundowanych nie znajdują się żadne rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII pierwszej generacji, zatem pacjenci musieli stosować preparaty osoczo pochodne. Z uwagi na zakup czynników krzepnięcia w ramach przetargów centralnych powyższa zmiana nie powinna wiązać się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego. Większa liczba dostawców może wiązać się ze spadkiem wydatków płatnika publicznego. Brak jednak danych pozwalających na oszacowanie możliwych oszczędności.

### Zmiana nr 2

Zmiana polega na uelastycznieniu dawkowania czynników krzepnięcia. Nowy program nie definiuje dawki na podanie oraz liczby podań w tygodniu, a jedynie minimalną i maksymalną dawkę miesięczną. Dzięki zaproponowanej zmianie pacjenci nie będą doświadczać przedłużonych przerw pomiędzy podaniami. Minimalne i maksymalne dawki czynników krzepnięcia w ujęciu miesięcznym pozostają bez zmian. Zmiana nie wpływa na liczbę hospitalizacji i przyjęć w trybie ambulatoryjnym związanych z wykonaniem programu. Proponowana zmiana nie będzie zatem miała wpływu na wydatki płatnika publicznego.

Dla całościowej oceny skutków przyjętych zmian należy przeanalizować obecną sytuację refundacyjną. Produkty Nowig, NovoEight, Advate i Kogenete Bayer znajdują się obecnie w programie lekowym, przy czym refundowane są w innej populacji tj. „Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji”. Zatem proponowana zmiana w programie spowoduje ich refundację w nowym wskazaniu bez oceny Agencji w trybie art. 35 ustawy refundacyjnej. Jednocześnie dla produktów Advate i Afstyla trwają obecnie prace na podstawie art. 35 ustawy refundacyjnej, dotyczące zarówno zmiany dawkowania, jak i wskazań refundacyjnych.

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Czy lek jest obecny w programie B.15	Czy był oceniany w populacji zgodnej z wnioskowanym programem?	Aktualne oceny AOTMiT
Nuwig	simoktokog alfa	tak - inna populacja	nie	-
NovoEight	turoctocog alfa	tak - inna populacja	nie	-
Advate	octocog alfa	tak - inna populacja	nie	w trakcie oceny Agencji z art. 35 ustawy refundacyjnej dla nowej populacji w innym schemacie dawkowania
Kogenete Bayer	octocog alfa	tak - inna populacja	nie	-
Afstyla	lonoctocog alfa	nie	nie	w trakcie oceny Agencji z art. 35 ustawy refundacyjnej dla nowej populacji w innym schemacie dawkowania

## 5. Źródła

**Szczelik 2018**      Interna Szczelika 2018

## **6. Załączniki**

**Załącznik 1.** B.15. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)