



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

**Ocena zasadności włączenie koncentratu  
rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII  
- Obizur (susoctocog alfa)**

do modułu 4 programu polityki zdrowotnej  
„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię  
i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”

Opracowanie nr: OT.4320.17.2020

Data ukończenia: 02.10.2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** 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 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AHA</b>	nabyta hemofilia A (ang. Acquired Haemophilia A)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>aPCC</b>	koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrates)
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BPA</b>	koncentraty omijające inhibitor (ang. by-passing agents)
<b>BU</b>	Jednostka Bathesda
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FVIII</b>	czynnik VIII krzepnięcia krwi (ang. factor VIII)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>hFVIII</b>	ludzki czynnik VIII krzepnięcia krwi (ang. human coagulation factor VIII)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCK</b>	Narodowe Centrum Krwi
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>Narodowy Program, NPLH</b>	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023
<b>NCK</b>	Narodowe Centrum Krwi
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>RCKiK</b>	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>rFVIIa</b>	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (ang. recombinant activated factor VIIa)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 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>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje ze zlecenia.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia oceniana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka ocenianej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny ocenianej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny ocenianej technologii.....	10
3.1.2. Warunki objęcia refundacją .....	10
3.1.2.1. Oceniany sposób finansowania .....	10
3.1.2.2. Oceniane wskazanie.....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	11
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.6. Technologie alternatywne .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka głównych badań włączonych do analizy.....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy .....	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym.....	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego.....	27
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	37
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	37

4.3.	Komentarz Agencji .....	39
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>41</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej .....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu .....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej .....	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej .....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu .....	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	48
5.4.	Komentarz Agencji .....	49
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>50</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet .....	50
6.1.1.	Opis modelu .....	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet .....	52
6.3.1.	Ocena modelu.....	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	56
6.4.	Komentarz Agencji .....	57
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów Programu.....</b>	<b>58</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>59</b>
<b>9.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>60</b>
<b>10.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>64</b>
<b>11.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>65</b>
<b>12.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>65</b>

# 1. Informacje ze zlecenia

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.05.2020  
OIPPZ.405.105.2020.KP

Przedmiot zlecenia (art. 31 n pkt 5) ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych:

- wydanie opinii w sprawie włączenia koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023

Oceniana technologia:

- Produkty lecznicze:
  - Obizur (susocetocog alfa), 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. + zestaw do sporządzania i podania, kod EAN 5909991281113;
  - Obizur (susocetocog alfa), 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 fiol. proszku + 5 amp.-strzyk. rozp. + 5 zestawów do sporządzania i podania, kod EAN 5909991281120;
  - Obizur (susocetocog alfa), 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. rozp. + 5 zestawów do sporządzania i podania, kod EAN 5909991281137

- Wskazanie:

W leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A (AHA), spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII) w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023

Proponowana cena hurtowa brutto:

- 

Analizy załączone do zlecenia:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67

A-1221 Wiedeń

Austria

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.05.2020, znak OIPPZ.405.105.2020.KP (data wpłynięcia do AOTMiT 26.05.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, w przedmiocie włączenia koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 w oparciu o ocenę skuteczności klinicznej w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwości realizacji w ramach budżetu Programu. W ramach zlecenia MZ przekazał Agencji komplet analiz HTA dla produktu leczniczego Obizur (susococog alfa).

Warto zwrócić uwagę, że kryteria kwalifikacji do modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 nie precyzują m.in. rodzaju hemofilii, linii leczenia, miana inhibitora czynnika VIII, stanu klinicznego chorych, statusu/miana przeciwciał przeciwko rpVIII, dawkowania leku, czy monitorowania terapii. Zapisy te wydają się być bardzo ogólnie sformułowane w porównaniu do zapisów programów lekowych B.15 oraz B.94 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

W związku z powyższym należy zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania oceniano stosowanie susococogu alfa w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A, spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Obizur stosowanego w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A, [redacted], Kraków – luty 2020.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Obizur stosowanego w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A, [redacted], Kraków – luty 2020.
- Analiza ekonomiczna dla leku Obizur stosowanego w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A, [redacted], Kraków – kwiecień 2020.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Obizur stosowanego w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A, [redacted], Kraków – kwiecień 2020.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia oceniana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Koncentrat rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Obizur</b> (susoctocog alfa), 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fioł. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. + zestaw do sporządzania i podania, kod EAN 5909991281113;</li> <li>▪ <b>Obizur</b> (susoctocog alfa), 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 fioł. proszku + 5 amp.-strzyk. rozp. + 5 zestawów do sporządzania i podania, kod EAN 5909991281120;</li> <li>▪ <b>Obizur</b> (susoctocog alfa), 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 fioł. proszku + 10 amp.-strzyk. rozp. + 5 zestawów do sporządzania i podania, kod EAN 5909991281137</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	B02BD14 (leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII, sekwencja świni)
<b>Substancja czynna</b>	susoctocog alfa
<b>Oceniane wskazanie</b>	Leczenie epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A, spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawka, częstotliwość i czas trwania terapii produktem leczniczym Obizur zależy od umiejscowienia, rozległości i nasilenia epizodu krwawienia, docelowej aktywności czynnika VIII, a także od stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Liczbę podanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach, które pochodzą od wewnętrznego standardu kalibrowanego do aktualnego wzorca WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Jedna jednostka aktywności czynnika VIII jest równoważna zawartości czynnika VIII w jednym ml. prawidłowego ludzkiego osocza.</p> <p>Zalecana początkowa dawka wynosi 200 jednostek na kilogram masy ciała podawana jako wstrzyknięcie dożylnie.</p> <p>Wymagana dawka początkowa produktu leczniczego Obizur u pacjenta jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:</p> $\text{Dawka początkowa (jedn./kg)} \div \text{Moc produktu (jedn./fiołkę)} \times \text{Masa ciała (kg)} = \text{Liczba fiołek}$ <p>Monitorować aktywność czynnika VIII oraz stan kliniczny 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu oraz 3 godziny po podaniu produktu leczniczego Obizur.</p> <p>Monitorować aktywność czynnika VIII bezpośrednio przed oraz 30 minut po kolejnych dawkach, zalecane docelowe minimalne stężenia czynnika VIII.</p> <p>Zalecany jest jednostopniowy test wykrzepiania dla czynnika VIII, ponieważ stosowano go do określania mocy produktu leczniczego Obizur oraz średniego współczynnika odzysku.</p> <p>Dawka i częstość podawania powinny opierać się na wynikach aktywności czynnika VIII (utrzymywanej w odpowiednich granicach) oraz osiągniętej odpowiedzi klinicznej.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Obizur to rekombinowana, pozbawiona domeny B, sekwencja świni czynnika VIII (susoctocog alfa). Jest to glikoproteina.</p> <p>Natychmiast po uwolnieniu do krwioobiegu pacjenta, czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda (vWF). Kompleks czynnika VIII/czynnika von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnik VIII oraz czynnik von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X, co ostatecznie przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrinogen w fibrynę i może powstać skrzep.</p> <p>Nabyta hemofilia to rzadkie zaburzenie krwotoczne, w przypadku którego u pacjentów z prawidłowymi genami czynnika VIII pojawiają się autoprzeciwciała hamujące przeciwko czynnikowi VIII. Te autoprzeciwciała neutralizują krążący czynnik VIII powodując w ten sposób niedobór dostępnego czynnika VIII. Krążące przeciwciała (inhibitory) skierowane przeciwko ludzkiemu czynnikowi VIII mają minimalną reaktywność krzyżową przeciwko produktowi leczniczemu Obizur lub jej brak.</p> <p>Produkt leczniczy Obizur tymczasowo zastępuje endogenne czynnik VIII, który jest potrzebny do efektywnej hemostazy.</p>

Źródło: ChPL Obizur

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny ocenianej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 listopada 2015 r., EMA Lek został dopuszczony do obrotu w ramach wyjątkowego pozwolenia (ang. under exceptional circumstances), ponieważ wnioskodawca nie był w stanie przedstawić wyczerpujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w normalnych warunkach stosowania. Może się tak zdarzyć, ponieważ schorzenie występuje rzadko lub zebranie pełnych informacji na temat leku nie jest możliwe lub jest nieetyczne
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII. Produkt leczniczy Obizur jest wskazany do stosowania u dorosłych.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Obizur, EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/obizur> [dostęp: 10.09.2020 r.]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny ocenianej technologii

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Obizur (susococog alfa).

## 3.1.2. Warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Oceniany sposób finansowania

W ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.

Planowane interwencje, Zadania RCKiK: Wdrażanie nowo rejestrowanych leków, emicizumabu, rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII oraz czynników krzepnięcia o przedłużonym w uzasadnionych przypadkach w ramach budżetu Programu.

- Z uwagi na spodziewane przez środowisko ekspertów w zakresie leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych, rejestracje i wejście na rynek nowych produktów leczniczych, dopuszcza się modyfikację Programu przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Rada Programu będzie monitorowała rejestrację nowych terapii i ich wejście na rynek, a następnie w razie zasadności, będzie proponowała ministrowi właściwemu do spraw zdrowia, modyfikację Programu. Modyfikacja Programu będzie odbywała się w ramach środków przeznaczonych na Program, a wprowadzenie nowych leków będzie odbywało się poprzez zmniejszenie wolumenu produktów leczniczych dotychczas stosowanych. Rozwiązanie to pozwoli na wprowadzenie konkurencyjności pomiędzy produktami leczniczymi dotychczas stosowanymi, a nowymi.
- Warunkiem modyfikacji Programu będzie wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej w ramach możliwości budżetu Programu, przy stosowaniu nowo zarejestrowanych terapii wobec dotychczas dostępnych w Programie koncentratów czynników krzepnięcia i desmopresyny. Aktualizacja Programu w tym zakresie będzie przedmiotem opinii AOTMiT.

Źródła finansowania: Program zostanie sfinansowany z budżetu będącego w dyspozycji Ministra Zdrowia z części 46 – Zdrowie, działu – 851 – Ochrona zdrowia, rozdziału 85149 – Programy polityki zdrowotnej.

Koszty całkowite interwencji na poszczególne lata wynoszą w 2019 r.: 284 690 000 PLN; w 2020 r.: 318 851 000 PLN, w 2021 r.: 354 134 000 PLN, w 2022 r. 372 034 000 PLN, w 2023 r. 384 334 000 PLN.

Źródło: Narodowy program leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2019-2023 [<https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2019-2023>]

### 3.1.2.2. Oceniane wskazanie

Tabela 3. Oceniane wskazanie

<p><b>Wskazanie zgodne ze zleceniem MZ i przedłożonymi analizami</b></p>	<p>Leczenie epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A, spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII) w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.</p>
<p><b>Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej oraz kryteria wyłączenia z programu polityki zdrowotnej</b></p>	<p><u>Moduł 4</u> Zapewnienie produktów emicizumab (z wyłączeniem modułu 4a), wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII, czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu.</p> <p><u>Przeznaczenie leków</u> Pacjenci zgłoszeni do Rady Programu i wskazanie do podania produktu leczniczego zaakceptowane przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji</u> Spełnianie łącznie trzech kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zgłoszenie pacjentów do Rady Programu – nie dotyczy wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII do nabytej hemofilii A,</li> <li>2. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu.</li> <li>3. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.</li> </ol> <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niepotwierdzenie się efektywności medycznej lub kosztowej wobec dotychczas stosowanych produktów leczniczych,</li> <li>2. zgon,</li> <li>3. ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytego Zespołu von Willebranda),</li> <li>4. wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie</li> </ol>

#### Komentarz Agencji:

Zasady oceny zasadności wprowadzenia nowych terapii wskazanych w Module 4 Programu zostały określone w Uchwale nr 1 przyjętej podczas drugiego posiedzenia Rady Narodowego Programu dnia 17 kwietnia 2019 r. Zgodnie z przywołaną uchwałą „Narodowe Centrum Krwi na wniosek Przewodniczącego Rady występującemu do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu”. Należy podkreślić, że kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej w ramach modułu 4 „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” wyszczególniają spełnianie łącznie trzech kryteriów: 1. zgłoszenie pacjentów do Rady Programu – nie dotyczy wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII do nabytej hemofilii A, 2. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, 3. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku. Powyższe kryteria są bardzo ogólnie sprecyzowane i mogą budzić wątpliwości.

Należy zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania oceniano stosowanie susoctocogu alfa w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A, spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowe zlecenie realizowane jest na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, czyli w ramach innych zadań zleconych Agencji przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

W zleceniu MZ wskazano, iż opinię Agencji należy wydać w oparciu „o ocenę skuteczności klinicznej w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwości realizacji w ramach budżetu Programu”.

Zgodnie z zapisami załącznika nr 8 Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 dot. procedury wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu pkt. 3 takie kryteria należy brać pod uwagę w przypadku, gdy „przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego odmówił przygotowania analiz”. Natomiast w rozpatrywanym przypadku wraz ze zleceniem MZ dostarczono Agencji komplet analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu dokonano oceny w oparciu o „wykazaną efektywność medyczną i kosztową nowych terapii

w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu”, zgodnie z pkt. 2 wyżej wskazanego załącznika programu.

Raporty HTA dołączony do zlecenia MZ, dotyczyły stosowania produktu leczniczego Obizur (susoctocog alfa) w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A, spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII) w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.

Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej w ramach modułu 4 „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” wyszczególniają spełnianie łącznie trzech kryteriów: 1. zgłoszenie pacjentów do Rady Programu – nie dotyczy wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII do nabytej hemofilii A, 2. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu, 3. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku. Warto zwrócić uwagę, że w/w kryteria kwalifikacji nie precyzują m.in. rodzaju hemofilii, linii leczenia, miana inhibitora czynnika VIII, stanu klinicznego chorych, statusu/miana przeciwciał przeciwko rpVIII, dawkowania leku, czy monitorowania terapii. Zapisy te wydają się być bardzo ogólnie sformułowane w porównaniu do zapisów programów lekowych B.15 oraz B.94 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Należy zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania oceniano stosowanie susoctocogu alfa w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A, spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Nabyta hemofilia A (ang. acquired haemophilia A, AHA) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała upośledzające funkcję czynnika krzepnięcia VIII, co prowadzi do zmniejszenia jego aktywności w osoczu. Przeciwciała te określa się mianem krążącego antykoagulantu lub inhibitora czynnika VIII.

### Epidemiologia

Roczną zapadalność na nabytą hemofilię A (AHA) szacuje się na około 1,5 na milion. Zapadalność na AHA wzrasta wraz z wiekiem, wynosząc około 0,045/milion wśród dzieci poniżej 16 r.ż. i 14,7/milion u osób powyżej 85 r.ż. Opublikowane kilka lat temu wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego, internetowego rejestru EACH2 (European Acquired Hemophilia Registry) wykazały, że mediana wieku w chwili rozpoznania AHA wynosi 73,9 lat. W przedziale wiekowym 20–40 lat nabyta hemofilia A jest częściej wykrywana u kobiet niż u mężczyzn. Wzrost zapadalności na AHA wśród młodych kobiet jest ściśle związany z okresem ciąży, a zwłaszcza pierwszymi 6–12 miesiącami po porodzie. W starszych grupach wiekowych, AHA jest nieco częściej wykrywana u mężczyzn.

U około połowy pacjentów z obecnymi autoprzeciwciałami przeciwko FVIII nie wykrywa się żadnej choroby współistniejącej. Taką postacią AHA nazywa się idiopatyczną. W około 35–40% przypadków AHA współistnieje z chorobami autoimmunologicznymi, łagodnymi złośliwymi guzami nowotworowymi, nowotworami hematologicznymi, chorobami alergicznymi i w odpowiedzi na stosowane leki. Pozostałe 10–15% przypadków nabytej hemofilii A wykrywa się, jak już wcześniej wspomniano, m.in. u młodych kobiet w okresie do 12 miesięcy po porodzie.

### Obraz kliniczny

W większości przypadków AHA objawia się nagle ciężką skazą krwotoczną, która w ciągu kilku tygodni może prowadzić do zgonu. W odróżnieniu od wrodzonej hemofilii A, w AHA bardzo rzadko obserwuje się samoistne wylewy krwi do stawów. Typowe dla nabytej hemofilii A są za to rozległe wylewy krwi pod skórą, a także krwawienia śluzówkowe (z przewodu pokarmowego, dróg moczowych i rodnych), z ran po operacjach chirurgicznych i po zabiegach ekstrakcji zębów. Warto podkreślić, że u chorych na AHA leczeniu najtrudniej poddają się krwotoki z ran po operacjach chirurgicznych, dlatego u pacjentów z AHA należy unikać inwazyjnych procedur diagnostyczno-terapeutycznych. Dramatyczny przebieg mają krwawienia śródczaszkowe, których zazwyczaj nie udaje się w porę zahamować, jednak występują one dość rzadko u chorych na AHA. Bardzo niebezpieczne są krwawienia do mięśni kończyn, których wynikiem może być ucisk krwiaka, zlokalizowanego w przestrzeni anatomicznej ograniczonej powięzią na nerwy i naczynia krwionośne z ich nieodwracalnym uszkodzeniem.

### Rokowanie

Ciężka skaza krwotoczna występująca w przebiegu AHA powoduje zgon u 3-22% chorych. Inhibitor cz. VIII może samoistnie zaniknąć w ciągu kilku lub kilkunastu miesięcy u nawet 30% przypadków AHA. U kobiet, u których wystąpiła AHA po porodzie odsetek samoistnych remisji jest wyższy. Do nawrotu po wcześniejszym leczeniu immunosupresyjnym dochodzi u ok. 20% chorych.

### Leczenie

Strategia postępowania z chorym z AHA obejmuje 2 główne cele: doraźny – leczenie i profilaktykę krwawień, oraz długofalowy – eliminację inhibitora. W nielicznych przypadkach AHA bez skazy krwotocznej postępowanie ogranicza się do eliminacji inhibitora.

#### Leczenie przeciwkrwotoczne

- Leczenie pierwszego wyboru stanowi koncentrat rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa) lub koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC). Koncentraty te aktywują krzepnięcie krwi, pomijając etap zależny od czynnika VIII. Stosowanie ww. koncentratów związane jest z ryzykiem powikłań zakrzepowych.
- W przypadku AHA o małym mianie inhibitora wobec czynnika VIII i w krwawieniu o niewielkim nasileniu można stosować koncentraty czynnika VIII lub desmopresynę, pod warunkiem uzyskania odpowiedniej aktywności czynnika VIII w osoczu.
- Stosuje się także rekombinowany wieprzowy czynnik VIII.

- W przypadku niepowodzenia ww. terapii należy rozważyć:
  - Zastosowanie plazmaferazy lub zewnątrzustrojowej immunoadsorpcji w celu eliminacji inhibitora, a następnie koncentrat czynnika VIII;
  - leczenie sekwencyjne koncentratami omijającymi inhibitor, np. naprzemiennie rFVIIa i aPCC.

#### Leczenie immunosupresyjne

- Jako leczenie I linii stosuje się prednizon, ewentualnie z cyklofosfamidem. Odsetek remisji wynosi ok. 70%. Cyklofosfamid i innych leków alkilujących należy jednak unikać u kobiet w wieku prokreacyjnym.
- Leki II linii – rytuksymab (najczęściej zalecany), azatiopryna, winkrystyna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, IVIG, kładrybina, immunotolerancja (równoczesne podawanie cz. VIII i leków immunosupresyjnych).
- W razie nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego → obserwacja i leczenie krwawień
- W przypadku nawrotu → leki immunosupresyjne, które zapewniły pierwszą remisję.

Źródło: Szczeklik 2016, Windyga 2018, mp.pl - <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.23.1>. [dostęp 11.09.2020 r.]

### 3.3. Liczebność populacji

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 liczba pacjentów z nabytą hemofilią A wg danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii wynosi 47, natomiast liczba pacjentów z nabytą hemofilią A, którzy w 2017 roku przynajmniej raz pobrali koncentrat czynnika krzepnięcia lub desmopresynę w ramach Narodowego Programu wynosi 44.

W treści programu wskazano, iż wg opinii ekspertów najbardziej optymalnym źródłem danych epidemiologicznych, pokrywającym się w dużej części z mierzoną w perspektywie kilkuletniej zgłaszalności do „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” jest baza danych prowadzona przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Liczba pacjentów z nabytą hemofilią A wg danych Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023**

Rodzaj skazy krwotocznej	Liczba pacjentów	Źródło
Hemofilia A	2253*	Baza danych prowadzona przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (stan na marzec 2018 roku)
Hemofilia A powikłana inhibitorem	148*	
<b><u>Nabyta hemofilia A</u></b>	<b>47</b>	
Hemofilia A (Razem dorośli i dzieci)	1540*	Łączna liczba chorych, którzy w 2017 roku przynajmniej raz pobrali koncentrat czynnika krzepnięcia lub desmopresynę w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”.
<b><u>Nabyta hemofilia A - Dorośli</u></b>	<b>44</b>	
Nabyta hemofilia A - Dzieci	0	

\*Dane przedstawione poglądowo

#### **Dane Narodowego Centrum Krwi (NCK)**

W toku prac nad opracowaniem Agencja wystąpiła do NCK z prośbą o dane nt. pacjentów z nabytą hemofilią A. NCK przekazał Agencji dane dot. liczby dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią w latach 2015-2019, wraz z podziałem na rodzaje produktów leczniczych oraz cel podania wygenerowane z aplikacji SMPT NFZ. W piśmie przekazującym dane wskazano także, iż NCK nie posiada danych w zakresie liczby krwawień, zastosowanych schematów leczenia oraz liczby podań czynnika u poszczególnych pacjentów (brak monitorowania). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Liczba pacjentów z nabytą hemofilią A wraz z podziałem na rodzaje produktów leczniczych oraz cel podania wg NCK w latach 2015-2019**

Parametr		2015	2016	2017	2018	2019
<b>Łączna liczba pacjentów dorosłych z nabytą hemofilią A*</b>		<b>40</b>	<b>32</b>	<b>27</b>	<b>26</b>	<b>30</b>
<b>aPCC</b>	ilość czynn ka aPCC (leczenie szpitalne, krwawienia) (j. m.)	1 677 500	895 500	775 000	1 371 500	1 368 500
	liczba pacjentów - aPCC (leczenie szpitalne, krwawienia)	12	12	9	12	15
	ilość czynn ka aPCC (leczenie domowe, wtórna profilaktyka) (j. m.)	-	25 500	-	119 000	60 000
	liczba pacjentów - aPCC (leczenie domowe, wtórna profilaktyka)	-	2	-	1	1
<b>VIIa</b>	ilość czynn ka VIIa (leczenie szpitalne, krwawienia) (mg)	6 731	4 473	9 000	8 565	9 230
	liczba pacjentów - VIIa (leczenie szpitalne, krwawienia)	29	25	23	19	19
	ilość czynn ka VIIa (leczenie domowe, wtórna profilaktyka) (mg)	-	-	-	-	336
	liczba pacjentów - VIIa (leczenie domowe, wtórna profilaktyka)	-	-	-	-	1
<b>VIII</b>	ilość czynn ka VIII (leczenie szpitalne, krwawienia) (j. m.)	3 000	10 000	-	78 000	20 000
	liczba pacjentów - VIII (leczenie szpitalne, krwawienia)	3	1	-	4	1

\*łączna liczba pacjentów nie stanowi sumy pacjentów na poszczególnych czynnikach, ponieważ ten sam pacjent może pobierać więcej niż jeden rodzaj czynnika. Dane z aplikacji SMPT NFZ.

**Eksperci kliniczni****Tabela 6. Liczebność populacji docelowej wg ekspertów klinicznych**

<b>Ekspert kliniczny</b>	<b>Wskazanie</b>	<b>Obecna liczba chorych w Polsce</b>	<b>Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce</b>	<b>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej finansowaniem</b>	<b>Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi</b>
<b>prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig</b> Kierownik Oddziału Hematologii i Transplantacji Szpiku SPSK im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	Leczenie epizodów krwawień u dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią	~50-60, ale brak wiarygodnych danych	Średnio 1,5/ mln/rocznie, ale zależy od wieku, więc szacunek to około 25-30	5-10%	Własne oraz z Collins et al. Blood 2007, Knoebl et al. Thromb Haemost. 2012, Tiede et al. Haematologica 2020

**3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne****3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

W celu odnalezienia rekomendacji i wytycznych klinicznych przeszukano następujące źródła:

- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- PubMed z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących substancji czynnej i jednostki chorobowej;

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- American Society of Hematology (ASH);
- European Hematology Association (EHA);
- National Hemophilia Foundation (NHF);
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT);
- The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH);
- World Federation of Hemophilia (WFH).

Wyszukiwano rekomendacji opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat, wyszukiwanie przeprowadzono 11.09.2020 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A (MASAC 2020, Windyga 2018 oraz HTRS 2017).

We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się stosowanie rpFVIII, rFVIIa i aPCC w leczeniu krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A.

W zaleceniach MASAC 2020 i Windyga 2018 nie wskazano, który preparat powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu krwawień. W wytycznych HTRS 2017 przedstawiono zalecenie, iż rpFVIII może być stosowany jako lek pierwszego rzutu w przypadku krwawienia zagrażającemu życiu lub zagrażającemu utratą kończyny, gdy lek jest łatwo dostępny, brak jest obecności inhibitora rpFVIII i pomiar aktywności FVIII jest łatwo dostępny. Natomiast aPCC lub rFVIIa mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu w przypadku występuje krwawienie niezagrażającemu życiu lub zagrażającemu utratą kończyny, gdy lek jest łatwo dostępny, obecny jest wysoki poziom przeciwciała przeciwko rpFVIII (>10 BU) i pomiar aktywności FVIII nie jest łatwo dostępny. Tym samym w wytycznych HTRS 2017 nie wskazano, iż aPCC lub rFVIIa należy brać pod uwagę jako lek pierwszego wyboru w przypadku występowania krwawienia zagrażającemu życiu.

Dodatkowo w wytycznych Windyga 2018 i HTRS 2017 przedstawiono informację nt. dawkowania rpFVIII:

- gdy nieobecne są przeciwciała przeciwko rpFVIII, początkowo dawka powinna wynieść 50–100 j./kg m.c.;
- gdy obecne są przeciwciała przeciwko rpFVIII, początkowo należy podać 200 j./kg m.c., jeśli krwawienie jest ciężkie lub 50-100 j./kg m.c., jeśli krwawienie ma łagodniejszy przebieg.

Należy zaznaczyć, że w przypadku krwawień niezagrażających życiu lub zagrażających utratą kończyny i gdy poziom przeciwciał przeciwko rpFVIII wynosi >10 BU, w wytycznych HTRS 2017 zaznaczono, że jako lek pierwszego wyboru można rozważyć rFVIIa lub aPCC.



Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Windyga 2018 (Polska)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Artykuł powstał z grantu naukowego firmy NovoNordisk Przedstawiono konflikt interesów autorów.</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nabytej hemofilii A (AHA). Szczególną uwagę zwrócono na aspekty ginekologiczno-polożnicze związane z rozpoznawaniem i leczeniem pacjentek z AHA.</p> <p><u>Leki stosowane w hamowaniu krwawień w przebiegu nabytej hemofilii A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>rFVIIa</b>, dawkowanie: <math>\geq 90 \mu\text{g/kg}</math> i.v. co 2-3 h w przypadku ciężkiego krwawienia z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 4-6-12-24 h;</li> <li>• <b>aPCC</b>, dawkowanie: 50–100 j./kg i.v. co 8-12 h (maksymalnie 200 j./kg/dobę);</li> <li>• <b>rpFVIII</b>, dawkowanie: jeśli nieobecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 50-100 j./kg, następnie pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu*; Jeśli obecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 200 j./kg, jeśli krwawienie jest ciężkie lub 50-100 j./kg, jeśli krwawienie ma łagodniejszy przebieg; następnie pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu*;</li> <li>• <b>Koncentrat ludzkiego czynnika VIII**</b>, dawkowanie: 50-100 j./kg i.v. co 8-12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu;</li> <li>• <b>Desmopresyna**</b>, dawkowanie: 0,3–0,4 <math>\mu\text{g/kg}</math> (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min, powtarzanym w razie potrzeby co 24 h pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu;</li> <li>• <b>Kwas traneksamowy</b> (leczenie wspomagające), dawkowanie: 1,0 g co 8 h doustnie lub dożylnie.</li> </ul> <p>*Oznaczenie aktywności wieprzowego FVIII w osoczu biorcy powinno się wykonywać często, tj. co 2–3 h zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i gdy krwawienie jest ciężkie.</p> <p>** Leki o niepewnej skuteczności i ograniczonym zastosowaniu w nabytej hemofilii A.</p>
<p><b>MASAC 2020 (USA)</b> <u>Źródło finansowania:</u> National Hemophilia Foundation</p>	<p>Zalecenia MASAC dotyczą produktów zarejestrowanych w leczeniu hemofilii i innych zaburzeń krwawienia. <u>Leczenie pacjentów z nabytą hemofilią A. Pacjenci mogą być leczeni za pomocą niżej wymienionych koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NovoSevenRT</b> jest rekombinowanym aktywowanym czynnikiem VII (rFVIIa) wytwarzanym w komórkach nerek noworodka chomika (BHK, ang. baby hamster kidney). Jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z nabytą hemofilią A z powodu inhibitorów. Jest to produkt rekombinowany drugiej generacji;</li> <li>• <b>Obizur</b> to rekombinowany, o sekwencji świni, czynnik VIII (rpFVIII), który jest wytwarzany w komórkach BHK transfekowanych świńskim genem F8 z delecją domeny B. Jest to rekombinowany produkt drugiej generacji, który jest zatwierdzony przez FDA do stosowania wyłącznie w nabytej hemofilii A. Często ludzki inhibitor FVIII nie reaguje krzyżowo z FVIII gatunku świni, umożliwiając w ten sposób monitorowanie poziomu czynnika i ustanie krwawienia podczas leczenia za pomocą preparatu Obizur;</li> <li>• <b>FEIBA (aPCC)</b> zawiera aktywowane czynniki IIa, VIIa, IXa i Xa. Czynniki te mogą omijać inhibitor czynnika VIII lub IX w celu uzyskania hemostazy. Produkt ten pochodzi z ludzkiego osocza i jest poddawany działaniu ciepła pary i nanofiltracji w celu wyeliminowania skażenia wirusami.</li> </ul>
<p><b>HTRS 2017 (Ameryka płn.)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Grant z Baxter Healthcare Corporation. Przedstawiono konflikt interesów autorów.</p>	<p>Wytyczne stanowią aktualizację przeglądu dowodów i wytycznych leczenia nabytej hemofilii A.</p> <p><u>Zapobieganie i kontrola krwawień – możliwe opcje do stosowania w ramach leczenia pierwszego rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Terapia zastępcza:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>rpFVIII</b>, rekombinowany wieprzowy czynnik VIII</li> </ul> </li> </ul> <p>Zalecane dawkowanie: Jeżeli brak jest inhibitorów r-pFVIII początkowa dawka powinna wynieść 50-100 IU/kg m.c., następnie co 2-3 godziny należy monitorować aktywność FVIII i w razie potrzeby podać ponownie lek. Jeżeli występują wykrywalne ilości inhibitorów r-pFVIII początkowa dawka powinna wynieść 200 IU/kg m.c w przypadku leczenia poważanego krwawienia, w przypadkach mniej nasilonych krwawień przy wykrywalnych ilościach inhibitorów r-pFVIII początkowa dawka powinna wynieść 50-100 IU/kg m.c. Monitorować i powtórzyć dawkę jak powyżej.</p> <p>Zalety: Poziom FVIII może być monitorowany za pomocą jednoetapowego testu krzepnięcia. Zastępuje brakujący czynnik. Udowodniona skuteczność.</p> <p>Wady: Mniejsza skuteczność w przypadku występowania przeciwciał krzyżowych (neutralizujących zarówno ludzki, jak i wieprzowy FVIII). Może rozwinąć się przeciwciała przeciwko rpFVIII, z tego względu potrzeba ścisłego monitorowania.</p> <p>Należy rozważyć jako lek pierwszego rzutu, gdy: lek jest łatwo dostępny, brak obecności inhibitora rpFVIII, pomiar aktywności FVIII jest łatwo dostępny, występuje krwawienie zagrażające życiu lub zagrażające utratą kończyny.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Terapia omijająca:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>aPCC</b>, koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny</li> </ul> </li> </ul> <p>Zalecane dawkowanie: 50-100 IU/kg m.c. co 8-12 godzin. Nie należy przekraczać dawki 200 IU/kg m.c.</p> <p>Zalety: Udowodniona skuteczność kliniczna w leczeniu krwawień.</p> <p>Wady: Brak testów laboratoryjnych do monitorowania podania zbyt małej lub zbyt dużej dawki leku. Potencjalne ryzyko zakrzepicy tętniczej lub żyłnej.</p> <p>Należy rozważyć jako lek pierwszego rzutu, gdy: lek jest łatwo dostępny, obecny jest wysoki poziom przeciwciał przeciwko rpFVIII (&gt;10 BU), pomiar aktywności FVIII nie jest łatwo dostępny, występuje krwawienie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>niezagrażające życiu lub zagrażające utratą kończyny.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>rFVIIa</b>, rekombinowany aktywowany czynnik VII</li> </ul> <p>Zalecane dawkowanie: 70-90 mcg/kg m.c. co 2-3 godziny do uzyskania hemostazy, następnie należy wydłużyć odstęp między kolejnymi dawkami.</p> <p>Zalety: Udowodniona skuteczność kliniczna w leczeniu krwawień.</p> <p>Wady: Brak testów laboratoryjnych do monitorowania podania zbyt małej lub zbyt dużej dawki leku. Krótki biologiczny okres półtrwania (2 godz.). Potencjalne ryzyko zakrzepicy tętniczej lub żyłnej.</p> <p>Należy rozważyć jako lek pierwszego rzutu, gdy: lek jest łatwo dostępny, obecny jest wysoki poziom przeciwciał przeciwko rpFVIII (&gt;10 BU), pomiar aktywności FVIII nie jest łatwo dostępny, występuje krwawienie niezagrażające życiu lub zagrażające utratą kończyny.</p> <hr/> <p><u>Komentarz autorów wytycznych:</u></p> <p>Pacjenci powinni również rozpocząć terapię immunosupresyjną, należy regularnie monitorować poziom FVIII.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących ww. preparaty hemostatyczne. Preparat stosowany jako lek pierwszego rzutu powinien być wybrany na podstawie dostępności, wcześniejszej skuteczności u pacjenta i względów ekonomicznych.</p> <p>Skuteczność hemostatyczna w dużej mierze opiera się na ocenie klinicznej i zmianę na inny lek hemostatyczny należy rozważyć po 12–24 godzinach terapii.</p> <p>Po uzyskaniu hemostazy należy zmniejszyć częstość dawkowania środka hemostatycznego do tolerowanego poziomu, aby zapobiec ryzyku zakrzepicy.</p> <p>Nie należy podawać leków hemostatycznych pacjentom, u których wzrasta poziom czynników krzepnięcia i bez aktywnego lub zwiększonego ryzyka krwawienia.</p> <p>U pacjentów hospitalizowanych należy rozważyć profilaktykę zakrzepowo-zatorową, gdy poziom czynnika VIII przekracza 50 IU/dl.</p>

HTRS - Hemostasis and Thrombosis Research Society of North America; **MASAC** - Medical and Scientific Advisory Council

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, która spełniała kryteria dot. braku konfliktów interesów – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

<p style="text-align: center;"><b>prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig</b> Kierownik Oddziału Hematologii i Transplantacji Szpiku SPSK im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach</p>						
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Schemat dawkowania	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/a bo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia finansowaniem ocenianej technologii				
Rekombinowany czynnik VII	70%	65%	90 ug/kg co 2-3 h	☒	☒	Własne oraz z Collins et al. Blood 2007, Knoebl et al. Thromb Haemost. 2012, Tiede et al. Haematologica 2020.
aPCC	30%	25%	50-100 j/kg co 8-12h	☒	☐	Zarówno cena jak i skuteczność jest bardzo podobna, w praktyce wybór zależy często od lekarza.

**Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania ocenianej technologii**

Pytanie z formularza	<b>prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig</b> Kierownik Oddziału Hematologii i Transplantacji Szpiku SPSK im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	U niewielkiego odsetka chorych odpowiedź hemostaticzna jest niewystarczająca.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Wprowadzenie do leczenia preparatu Obizur dla tej grupy chorych.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	U niewielkiego odsetka chorych brak odpowiedzi lub jest niewystarczająca, kolejny lek może potencjalnie zwiększyć odsetek chorych, u których będzie możliwe zahamowanie zagrażających życiu krwawień.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem finansowaniem ocenianej technologii?	Lek powinien być stosowany przez osoby/ośrodki posiadające doświadczenie w leczeniu skaz krwotocznych lub jeśli lek wymaga zastosowania w ośrodku nieposiadającym hematologa-podanie tyko pod jego nadzorem.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Słabo lub niereagujące na rVII/APCC
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z szybką i skuteczną odpowiedzią hemostaticzną na rVII/APCC
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.) inne niż ww., które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	Europejski Rejestr Nabytej Hemofilii (EACH2)

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24.08.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60), obecnie na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych brak jest finansowanych ze środków publicznych w Polsce czynników krzepnięcia stosowanych w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A.

Chorzy z rozpoznaniem wrodzonych lub nabytych skaz krwotocznych (w tym z nabytą hemofilią A) objęci są Narodowym Programem Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Konkretne preparaty dostępne w ramach programu polityki zdrowotnej wybierane są na drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia.

Według danych NCK przedstawionych w raporcie Agencji dotyczącym „Wydania opinii w sprawie włączenia produktu emicizumab do leczenia chorych na hemofilię A, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (Opracowanie nr OT.4320.11.2019, Zlecenie nr 141/2019 w BIP AOTMiT) wskazano, iż:

„Finansowanymi czynnikami omijającymi (BPA, ang. by-passing agent) w ramach modułu 4, są koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC (ang. activated prothrombin complex concentrates) i rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII (rFVIIa), stosowane w ramach profilaktyki epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII. Z danych uzyskanych od NCK z dnia 28.08.2019 r. (znak pisma NCK-WPZ/1517/65-MZ/RJ/19) wynika, iż nazwy handlowe koncentratów czynników krzepnięcia omijających inhibitor (niezmienne w latach 2016-2019): koncentratów aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) to Feiba NF oraz koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia rFVIIa to NovoSeven”.

### 3.6. Technologie alternatywne

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wskazanych w analizach HTA załączanych do zlecenia MZ i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie na podstawie analiz HTA załączanych do zlecenia MZ	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Czynniki omijające:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>aPCC</b> (koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny);</li> <li>• <b>rFVIIa</b> (rekombinowany czynnik VIIa)</li> </ul>	<p>„Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w populacji pacjentów z AHA w leczeniu doraźnym krwawień wybór opcji terapeutycznej należy uzależnić od rodzaju i nasilenia krwawienia, a także dostępności leków i zaplecza diagnostycznego. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi w leczeniu AHA w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia drugiej generacji tj. r-pFVIII (Obizur) oraz rFVIIa (NovoSeven).</p> <p style="background-color: yellow;">[Redacted text]</p> <p>W warunkach polskich leczenie pacjentów z hemofilią, w tym z hemofilią nabytą, finansowane jest głównie w ramach programu Ministra Zdrowia (aktualnie na lata 2019–2023), dzięki któremu pacjenci mają dostęp do terapii omijającej czynnik VIII, tj. rFVIIa (NovoSeven) oraz aPCC (Feiba). W ramach wspomnianego programu pacjenci mogą być leczeni również desmopresyną oraz hFVIII w dużych dawkach, natomiast w zakresie wykazu otwartego listy leków refundowanych – kwasem traneksamowym. Ze względu na wątpliwą skuteczność tych form leczenia są one jednak stosowane wyłącznie jako terapia wspomagająca do terapii omijającej lub w przypadku epizodów krwawienia o niewielkim nasileniu u wyselekcjonowanej grupy pacjentów (niskie miano inhibitora, stosunkowo wysoka aktywność FVIII).</p> <p>Należy przy tym pamiętać, iż w w/w programie ministerialnym uwzględniono wprowadzenie nowych leków i preparatów stosowanych w hemofilii (m.in. rekombinowany wieprzowy czynnik VIII - Obizur), których finansowanie zapewnione będzie w ramach zaakceptowanego budżetu, kosztem zmniejszonego wolumenu produktów leczniczych dotychczas stosowanych.</p> <p>W związku z powyższym zasadnym wydaje się być porównanie produktu leczniczego Obizur z terapią omijającą z wykorzystaniem rFVIIa i/lub aPCC, gdyż są to skuteczne schematy zalecane oraz stosowane w codziennej praktyce klinicznej, finansowane w Polsce przez płatnika publicznego w ramach NPLH (...).”</p>	<p>Wybór komparatorów uznano za zasadny.</p> <p>Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii eksperta klinicznego oraz są finansowane w Polsce ze środków publicznych.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej zgodnie analizą kliniczną załączoną do zlecenia MZ:

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Obizur (susococog alfa [rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej] ang. recombinant porcine factor VIII; r-pFVIII; OBI) w porównaniu z terapią omijającą z wykorzystaniem koncentratu rekombinowanego aktywnego czynnika VII (recombinant activated factor VII; rFVIIa, NovoSeven) i/lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (activated prothrombin complex concnetrate, aPCC, FEIBA) w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A (AHA), spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).”

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

**Tabela 111. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego**

Parametr	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A oraz epizodami krwawienia wymagającymi terapii z zastosowaniem czynników omijających. Do analizy włączano także badania, w których pacjenci poniżej <18 r.ż. stanowili niewieki odsetek chorych, a mediana (ewentualnie średnia) wieku dla grupy badanej nie była niższa niż 55 lat (wyjątek: badania prowadzone w populacji kobiet w pociągu).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski,</li> <li>• badania dotyczące stosowania ocenianych interwencji u pacjentów z hemofilią inną niż nabyta hemofilia A lub w populacji mieszanej, chyba że wyniki przedstawiono w podgrupach ze względu na jednostkę chorobową.</li> </ul>	
<b>Interwencja</b>	Obizur (OBI) podawany dożylnie w dawce początkowej zgodnej z ChPL (200 IU/kg m.c.) lub zgodnie z najnowszymi wytycznymi HTRS 2017 (50–100 IU/kg m.c.). Dawka podtrzymująca oraz częstość podawania powinny opierać się na wynikach aktywności czynnika VIII (utrzymywanej w odpowiednich granicach) oraz osiągniętej odpowiedzi klinicznej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dotyczące stosowania ocenianych interwencji u pacjentów z hemofilią bez epizodów krwawienia (profilaktyka, w tym także profilaktyka okołozabiegowa) lub w przypadku których po zatrzymaniu krwawienia stosowano dodatkową profilaktykę (poza standardowym postępowaniem określonym w ChPL i/lub wytycznych) z wykorzystaniem ocenianych interwencji,</li> </ul>	
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feiba (aPCC)</li> <li>• NovoSeven (rFVIIa)</li> <li>• terapia sekwencyjna z wykorzystaniem Feiba i NovoSeven (preparaty podawane naprzemiennie)</li> </ul> W przypadku badań dla technologii referencyjnych włączano badania, w których określono skuteczność ocenianego postępowania terapeutycznego oraz dawkę całkowitą, jaka została podana pacjentowi (ew. informacje umożliwiające samodzielne wyliczenie tych wartości tj. czas leczenia, częstość podawania interwencji, wielkość kolejnych dawek).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania, w których wyniki podawano łącznie dla pacjentów stosujących leczenie doraźne oraz profilaktykę okołozabiegową, chyba że pacjenci ci stanowią niewielki odsetek analizowanej populacji (&lt;30%),</li> <li>• badania, w których zaznaczono, iż stosowano aPCC inne niż FEIBA (Autoplex, PROTHORAAS),</li> </ul>	
<b>Punkty końcowe</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola krwawienia                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ocena skuteczności hemostatycznej (wczesna, późna)</li> <li>○ sukces terapeutyczny</li> <li>○ kontrola krwawień współistniejących i/lub wtórnych</li> </ul> </li> <li>• Dawkowanie                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ liczba infuzji do zatrzymania krwawienia</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania, w których interwencje u wszystkich pacjentów stosowano w skojarzeniu z desmopresyną lub kwasem traneksamowym,</li> <li>• badania, w których nie raportowano danych dotyczących sukcesu terapeutycznego zastosowanego leczenia.</li> </ul>	

Parametr	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ dawka całkowita do zatrzymania krwawienia</li> <li>○ dawka pojedyncza</li> <li>○ częstotliwość dawkowania</li> <li>○ czas ekspozycji na lek</li> <li>○ poziom aktywności FVIII (dot. wyłącznie OBI)</li> <li>○ nawrót krwawienia</li> </ul> <p>BEZPIECZEŃSTWO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE ogółem</li> <li>• zgony</li> <li>• AE o szczególnej istotności klinicznej <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</li> <li>○ małopłytkowość i reakcje nadwrażliwości</li> <li>○ immunogenność</li> </ul> </li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> <li>• nierandomizowane badania z grupą kontrolną,</li> <li>• badania kliniczne (randomizowane i nierandomizowane), w których co najmniej w jednym ramieniu stosowano oceniane interwencje,</li> </ul> <p>Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących ocenianej interwencji zdecydowano, iż do analizy zostaną włączone wszystkie odnalezione opisy przypadków, w których opisano zastosowanie preparatu Obizur.</p>		

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym uwzględnionym w ramach analizy klinicznej załączonej do zlecenia MZ, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w następujących źródłach informacji medycznej: bazy Medline, Embase i The Cochrane Library, rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), strony internetowe agencji regulatorowych (FDA, EMA) i producentów leków, Google Scholar. Ostatnią aktualizację wyszukiwania najważniejszych bazach informacji medycznych przeprowadzono 17 stycznia 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

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

Do przeglądu systematycznego włączono 141 badań pierwotnych (w tym 95 opisów przypadków), opisanych łącznie w 158 publikacjach oraz 2 przeglądy systematyczne. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie badań eksperymentalnych i obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej.

Tabela 12. Badania eksperymentalne i obserwacyjne włączone do analizy klinicznej.

Lp.	Badanie	N pacjentów w badaniu	N pacjentów analizowanych dla interwencji
<b>OBI</b>			
1	OBI-1-301/301	29	29
2	Abou-Ismaïl 2019	5	4
3	Crea 2017	14	14
4	Daughety 2017	9	1
5	Ellsworth 2018	14	14
6	Kelkar 2017	5	2
7	Martin 2016	4	4
8	Tarantino 2017	7	7
<b>aPCC</b>			

1	EACH 2	501	60
2	F.A.I.R.	56	56
3	FEIBA PASS	69 <sup>b</sup>	10 <sup>c</sup>
4	FEIBHAC	34	34
5	Gavva 2016	12	Bd (10 krwawień)
6	Goudemand 2004	19	19
7	Grunewald 2001	10	6
8	Holme 2005	14	5
9	Huang 2015	65	Bd (74 krwawienia)
10	Ivanova 2016	12	2
11	Mingot-Castellano 2017	10	Bd (17 krwawień)
12	Ogawa 2017	25	1
13	SACHA	82	8
14	Sallah 2004	34	34
15	Schep 2019	140	Bd (56 krwawień)
16	Smejkal 2010	19	12
17	ST-LOUIS 2010	83	19
18	Sottilotta 2018	20	5
19	Yap 2013	15	12
20	Zanon 2012	7	7
21	Zanon 2015	18	11
<b>rFVIIa</b>			
1	ACQUI-7	27	27
2	Amano 2017	132	132
3	Baudo 2004	15	15
4	CARE	187	11
5	Chai-Adisaksopha 2014	26	2
6	Daughety 2017	9	7
7	EACH 2	501	159
8	GADEAS	17	11
9	Gavva 2016	12	Bd (1 krwawienie)
10	Holme 2005	14	1
11	HTRS	166	68
12	Huang 2015	65	Bd (138 krwawienia)
13	Ivanova 2016	12	1
14	Kanagasabapathy 2009	5	4
15	Kelkar 2017	5	5
16	Kyriakou 2002	511	1
17	NG 2006	14	6
18	Ogawa 2017	25	14
19	Qi 2014	5	1
20	SACHA	82	28
21	Saito 2016	7	4
22	Scharf 2011	35	32
23	Schep 2019	140	Bd (69 krwawień)
24	Smejkal 2010	19	2
25	Sottilotta 2018	20	8
26	Stankovikij 2014	5	5
27	Sumner 2007	61	61
28	Zhang 2015	56	12
<b>Terapia sekwencyjna</b>			
1	Delgado 2002	17	1
2	FEIBA PASS	69 <sup>b</sup>	1
3	Ogawa 2017	25	2
4	SACHA	82	1
5	Scharf 2011	35	3
6	Gavva 2016	12	Bd (26 krwawień)

a) Pacjenci, dla których spełnione zostały kryteria włączenia oraz raportowano sukces terapeutyczny; b) w tym 7 pacjentów uwzględnionych w badaniu FEIBHAC; c) w tym jeden pacjent z terapią sekwencyjną, w dostępnych punktach końcowych analizowano osobno. W przypadku braku możliwości wyodrębnienia wyników, podawano łącznie

### 4.1.3.1. Charakterystyka głównych badań włączonych do analizy

Tabela 113. Skrócowa charakterystyka głównego badania włączonego do analizy klinicznej – OBI-1-301/301a

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>OBI-1-301/301a</b>  <b>Źródło finansowania:</b>                      Baxalta US Inc. (Baxter)</p>	<p>Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 2/3 przeprowadzone metodą otwartej próby, wieloośrodkowe (USA, Kanada, Wielka Brytania, Indie)</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 1</p> <p><b>Randomizacja:</b> nie</p> <p><b>Zaslepienie:</b> nie</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 29</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <p><i>Interwencja badana:</i></p> <p>OBI: Dawka początkowa: 200 U/kg; Kolejne dawki ustalane indywidualnie na podstawie stanu klinicznego pacjenta oraz aktywności czynnika VIII</p> <p><i>Kointerwencja:</i></p> <p>Leczenie immunosupresyjne (monoterapia kortykosteroidami lub kortykosteroidy z cyklofosfamidem lub rytuksymabem)</p> <p><b>Podtyp wg AOTMIT:</b> IID</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 90 ± 7 dni od ostatniej dawki OBI; średnio 3–4 miesiące na pacjenta</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dorośli pacjenci (≥ 18 lat).</li> <li>2. Pisemne wyrażenie zgody na udział w badaniu.</li> <li>3. Nabyta hemofilia z inhibitorem przeciwko FVIII, zdiagnozowana na podstawie następujących kryteriów:                         <ol style="list-style-type: none"> <li>a. wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),</li> <li>b. czas protrombinowy (PT) ≤ULN + 2 s oraz płytki krwi w normie,</li> <li>c. nieprawidłowy wynik w teście mieszania aPTT</li> <li>d. obniżony poziom aktywności FVIII (&lt; 10%).</li> </ol> </li> <li>4. Udokumentowany przez badacza ciężki epizod krwawienia.</li> <li>5. Zdolność i chęć do wykonywania poleceń i uczestniczenia we wszystkich zaplanowanych wizytach..</li> <li>6. Oczekiwana długość życia, przed wystąpieniem epizodu krwawienia, min. 90 dni.</li> <li>7. Pacjenci stosujący leki przeciwzakrzepowe (klopidogrel, heparyna lub analogi heparyny) mogą wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że czas który upłynął od ostatniej dawki leku wynosi min. 3–krotność jego okresu półtrwania.</li> <li>8. Pacjenci w wieku reprodukcyjnym muszą używać antykoncepcji, dodatkowo kobiety muszą wykonać test ciążowy w ramach screeningu.</li> </ol> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niestabilność hemodynamiczna po transfuzji krwi, resuscytacji płynowej oraz farmakologicznej lub objętościowej terapii płynowej, charakteryzująca się objawowym niedociśnieniem tętniczym, którego rezultatem jest dysfunkcja ważnych narządów, m.in.:                         <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Niedokrwienie mięśnia sercowego,</li> <li>b. Skąpomocz (objętość moczu &lt;0,5 mL/kg w ciągu ostatnich 6 godzin),</li> <li>c. Hipoperfuzja ośrodkowego układu nerwowego objawiająca się zmianami stanu psychicznego np. splątaniem (chyba, że obecny jest uraz głowy lub krwotok wewnątrzczaszkowy),</li> <li>d. Pogorszenie funkcji płuc,</li> <li>e. Kwasica (objawiająca się spadkiem pH i/lub wzrostem poziomu mleczanów).</li> </ol> </li> <li>2. Krwawienia o znanej niemodyfikowalnej przyczynie.</li> <li>3. Krwawienie, które prawdopodobnie zostanie samoistnie opanowane bez stosowania leczenia.</li> <li>4. Miano inhibitora pFVIII &gt; 20 BU (prospektywnie lub retrospektywnie).</li> <li>5. Inna niż nabyta hemofilia skaza krwotoczna w wywiadzie.</li> <li>6. Nadwrażliwość na substancje pochodzenia wieprzowego lub chomiczego.</li> <li>7. Kolejne epizody krwawienia w miejscu początkowego krwawienia kwalifikacyjnego w ciągu dwóch tygodni od podania finalnej dawki OBI oraz kolejne epizody krwawienia w miejscu innym niż krwawienie kwalifikacyjne w ciągu tygodnia od podania finalnej dawki OBI.</li> <li>8. Zastosowanie leków na hemofilię: rFVIIa w ciągu 3 h przed zastosowaniem OBI lub aPCC w ciągu 6 h przed zastosowaniem OBI.</li> <li>9. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką OBI.</li> <li>10. Ciąża, karmienie piersią, planowanie poczęcia w trakcie trwania badania.</li> <li>11. Nieprawidłowe wyniki badań w baseline lub inne medyczne schorzenia, które w opinii badaczy mogłyby narazić bezpieczeństwo pacjenta lub <b>obniżyć szansę na uzyskanie satysfakcjonujących</b></li> </ol>	<p><b>I-rzędowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek ciężkich pierwotnych epizodów krwawienia, w przypadku których obserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie OBI w 24 godzinie od podania pierwszej dawki leku.</li> </ul> <p><b>II-rzędowe PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek ciężkich pierwotnych epizodów krwawienia zatrzymanych dzięki terapii OBI (w ocenie badacza) – sukces terapeutyczny;</li> <li>• Odsetek ciężkich pierwotnych epizodów krwawienia, w przypadku których obserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie OBI w 8 i 16 godzinie od podania pierwszej dawki leku</li> <li>• Częstość infuzji OBI wymagana do zatrzymania pierwotnego epizodu krwawienia;</li> <li>• Całkowita dawka OBI wymagana do zatrzymania pierwotnego epizodu krwawienia;</li> <li>• Całkowita liczba infuzji wymagana do zatrzymania pierwotnego epizodu krwawienia;</li> <li>• Korelacja pomiędzy pozytywną odpowiedzią na terapię OBI w 8 i 16h a ewentualną kontrolą ciężkich krwawień w 24 h;</li> <li>• Bezpieczeństwo (TEAE, zgony, immunogenność, TEAE o szczególnej istotności klinicznej).</li> </ul>

Szczegółowe opisy wszystkich włączonych badań znajdują się w Aneksie B. AK załączonej do zlecenia MZ.



#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Dokonano oceny jakości badań włączonych do analizy za pomocą skali NICE. Jakość badania OBI-1-301/301a przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Jakość badania OBI-1-301/301a wg. skali NICE**

Kategorie	OBI-1-301/301a
Czy badanie było wielośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
<b>SUMA</b>	<b>7/8</b>

OBI-1-301/301a to wielośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne fazy 2/3 przeprowadzone metodą otwartej próby w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu Obizur w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA. Do badania włączono 29 dorosłych pacjentów z AHA oraz krążącym inhibitorem przeciwko FVIII z ciężkim epizodem krwawienia w wywiadzie, z czego 11 przyjmowało inne leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania (rFVIIa – 7, aPCC – 3, kwas traneksamowy – 3), przy czym okres wymywania musiał trwać przynajmniej 3-6 godzin przed przyjęciem pierwszej dawki OBI. Do badania zakwalifikowano również 2 pacjentów, u których terapia OBI stosowana była jako prewencja okołooperacyjna. U jednego z pacjentów w trakcie trwania badania nie potwierdzono diagnozy AHA. Z badania utracono 11 pacjentów, z czego 4 (14%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Wyniki z zakresu skuteczności analizowano dla 28 pacjentów z potwierdzoną AHA (mITT), bezpieczeństwo analizowano dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (analiza ITT).

Ocena jakości pozostałych włączonych do analizy badań znajduje się w AK załączonej do zlecenia MZ.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci bezwzględnej odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi. W przypadku punktów ciągłych przedstawiano średnie i/lub mediany wartości ocenianych parametrów wraz z miarami rozrzutu. W analizie uwzględniano różnice surowych średnich wartości uzyskanych na końcu badania wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian. Jeśli umożliwiały to raportowane dane, w sytuacji gdy wyniki w badaniu przedstawiano dla pojedynczych pacjentów, dane kumulowano. Z uwagi na niską jakość włączonych badań i brak badań porównawczych nie było możliwości obliczenia parametrów statystycznych takich jak RR, NNT czy WMD.

#### Ograniczenia analizy klinicznej według autorów AK załączonej do zlecenia MZ:

1. „Nie odnaleziono badań z najwyższego poziomu wiarygodności (badania z randomizacją) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo OBI w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA.
  - Bazę dowodów naukowych dla OBI stanowi jedno badanie eksperymentalne oraz 19 badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (w tym 14 opisów przypadków), w których przeanalizowano łącznie 73 pacjentów. Biorąc pod uwagę, iż ciężkie krwawienie w przebiegu AHA bezpośrednio zagraża życiu, a leczenie tej choroby jest mocno zindywidualizowane, brak randomizowanej próby klinicznej można uznać za akceptowalny oraz podyktowany względami etycznymi.
  - Zaobserwowane efekty zdrowotne w populacji stosującej OBI można uznać za wynik działania interwencji, gdyż w naturalnym przebiegu choroby nie można spodziewać się wystąpienia spontanicznej poprawy i zaprzestania krwawienia, szczególnie u pacjentów, u których AHA przybiera dramatyczny obraz kliniczny.

- Nie odnaleziono badań eksperymentalnych dla interwencji referencyjnych, co dodatkowo podkreśla wartość i unikatowy charakter badania dla ocenianej interwencji.
2. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje. Większość wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatów Obizur, FEIBA oraz NovoSeven pochodziła z badań jednoramiennych, które uniemożliwiają porównawczą analizę wyników.
    - Terapia AHA jako choroby rzadkiej jest mocno zindywidualizowana. Trudno w tym przypadku przeprowadzić porównanie, ponieważ stosowanie poszczególnych leków różni się między sobą – nawet w podobnych klinicznie przypadkach. Dodatkowo, z tego powodu iż jest to choroba rzadka, utrudniona jest możliwość zebrania wystarczającej bazy dowodowej dla porównania kilku interwencji jednocześnie.
  3. Niska lub umiarkowana jakość prac nierandomizowanych włączonych do analizy – brak konsekwentnego doboru próby, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników, niska liczebność próby.
    - Baza dowodowa dotycząca leczenia pacjentów z AHA jest znikoma ze względu na rzadki charakter choroby. Z tego powodu zdecydowano się włączyć do analizy również badania niższej wiarygodności, w tym serie czy opisy przypadków oraz badania, które zostały opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.
    - Z powodu specyfiki choroby, rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań z niższego szczebla wiarygodności wydaje się być zasadne.
  4. Odnalezione badania różniły się istotnie w obszarach populacji, interwencji oraz metodyki, zatem kumulacja nie była możliwa.
    - Biorąc pod uwagę brak badań porównawczych w przedmiotowej populacji, wysoką heterogeniczność charakterystyk wyjściowych pacjentów w zakwalifikowanych pracach (co związane jest z samą specyfiką AHA), odmienne definicje punktów końcowych i zastosowanych kryteriów odpowiedzi oraz zróżnicowany okres obserwacji, zdecydowano się na opisowy charakter analizy. Podejście takie wydaje się słuszne.
  5. W wielu odnalezionych publikacjach nie podano żadnych definicji punktów końcowych, w związku z tym często nie można jednoznacznie określić co oznacza leczenie skuteczne. W odnalezionych badaniach stosowano różne skale i definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności, co dodatkowo utrudnia wnioskowanie.
  6. Doniesienia w postaci opisów przypadków mogą dotyczyć tylko ułamka pacjentów leczonych ocenianymi interwencjami, natomiast bardziej prawdopodobne jest to, że publikowane są ciekawe (często trudne i/lub nietypowe) przypadki, w których uzyskano sukces terapeutyczny niż te, w których go nie uzyskano.
    - Przedstawione w niniejszej analizie opisy poszczególnych przypadków należy traktować wyłącznie jako materiał uzupełniający.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję zawierają się w ograniczeniach wymienionych powyżej.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

Populacja oceniana to dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII z epizodami krwawienia, którzy wymagają stosowania terapii omijającej.

W analizie uwzględniono 141 badań pierwotnych (w tym 95 opisów przypadków), opisanych łącznie w 159 publikacjach oraz 2 przeglądy systematyczne. Nie odnaleziono badań typu head to head umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorami, jak również badań pozwalających na dokonanie porównania pośredniego.

W niniejszym opracowaniu szczegółowo przedstawiono jedynie wyniki z badania eksperymentalnego OBI-1-301/301a (publikacja Kruse-Jarres 2015), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OBI w populacji pacjentów z AHA i epizodem krwawienia.

OBI-1-301/301a to wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne fazy 2/3 przeprowadzone metodą otwartej próby. Do badania OBI-1-301/301a włączono łącznie 29 dorosłych pacjentów z AHA oraz krążącym inhibitorem przeciwko FVIII z ciężkim epizodem krwawienia w wywiadzie. Wyniki z zakresu skuteczności analizowano dla 28 pacjentów z potwierdzoną AHA (mITT), bezpieczeństwo analizowano dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (analiza ITT).

Definicja ciężkiego krwawienia wg badania OBI-1-301/301a:

- Krwawienia, stanowiące zagrożenie dla ważnego narządu oraz zagrożenie życia pacjenta (np. krwawienia śródczaszkowe lub w obrębie miejsc, które mogłyby spowodować problemy z oddychaniem),
- Krwawienia stanowiące zagrożenie dla ważnego narządu, w przypadku których nie istnieje zagrożenie życia chorego, jednak może spowodować zaburzenie funkcji narządu (np. śródmięśniowe krwawienie zagrażające rdzeniu kręgowemu i/lub przewodzeniu nerwów, ciągłe krwawienie z nerki lub pęcherza moczowego, co może powodować obturacyjną uropatię, krwawienie w okolicach oczu),
- Krwawienia wymagające transfuzji krwi w celu utrzymania poziomu hemoglobiny na poziomie niezagrażającym życiu (np. po zabiegach chirurgicznych, krwawienia gastroenterologiczne, za-/do-otrzewnowe),
- Krwawienia domięśniowe, które zagrażają żywotności mięśni i/lub integralności nerwu naczyniowego,
- Krwawienia wewnątrznaczyniowe, oddziałujące na duże stawy, które mogą powodować silny ból, obrzęk i ograniczenie ruchu w stawie (>70%), lub krwawienia, które mogą spowodować uszkodzenie stawu (np. w okolicy udowej).

Wyniki pozostałych badań (obserwacyjnych i opisów przypadków) przedstawiono w formie krótkiego podsumowania, dane szczegółowe znajdują się w analizie klinicznej załączonej do zlecenia MZ.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności

##### Wyniki badania OBI-1-301/301a

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- odsetek ciężkich pierwotnych epizodów krwawienia, w przypadku których obserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie OBI w 24 godzinie od podania pierwszej dawki leku.
- odsetek ciężkich pierwotnych epizodów krwawienia zatrzymanych dzięki terapii OBI (w ocenie badacza) – sukces terapeutyczny;
- odsetek ciężkich pierwotnych epizodów krwawienia, w przypadku których obserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie OBI w 8 i 16 godzinie od podania pierwszej dawki leku
- częstość infuzji OBI wymagana do zatrzymania pierwotnego epizodu krwawienia;
- całkowita dawka OBI wymagana do zatrzymania pierwotnego epizodu krwawienia;
- całkowita liczba infuzji wymagana do zatrzymania pierwotnego epizodu krwawienia;
- korelacja pomiędzy pozytywną odpowiedzią na terapię OBI w 8 i 16h a ewentualną kontrolą ciężkich krwawień w 24 h.

##### Kontrola krwawienia

W badaniu OBI-1-301/301a pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek ciężkich, kwalifikujących do badania epizodów krwawienia, w przypadku których obserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie OBI w ciągu 24 h od podania pierwszej dawki leku. Ocenę oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach obejmujących kontrolę krwawienia, ocenę kliniczną oraz poziom aktywności FVIII.

**Tabela 15. Czteropunktowa skala oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu OBI-1-301/301a**

Odpowiedź	Kryteria oceny			Ocena skuteczności OBI
	Kontrola krwawienia	Ocena kliniczna	Poziom aktywności FVIII	
<b>Pozytywna</b>	Krwawienie zatrzymane	Kontrola kliniczna	≥ 50%	<b>Skuteczny</b>
<b>Pozytywna</b>	Krwawienie zredukowane	Kliniczna stabilizacja, poprawa lub krwawienie spowodowane innymi czynnikami	≥ 20%	<b>Częściowo skuteczny</b>
<b>Negatywna</b>	Krwawienie niezmnieszone lub nieznacznie zmniejszone	Niestabilny klinicznie	< 50%	Mało skuteczny <sup>a</sup>
<b>Negatywna</b>	Pogorszenie krwawienia	Klinicznie pogarszający się	< 20%	Nieskuteczny

W przypadku pozytywnej oceny stanu klinicznego, lecz przy poziomie aktywności FVIII poniżej wartości wymaganej, o odpowiedzi decydował stan kliniczny pacjenta; a) dodatkowy poziom oceny wprowadzony do badania OBI-1-301 poprawką 3.0, która nigdy nie znalazła zastosowania w badaniu OBI-1-301a.

##### Wczesna ocena skuteczności hemostatycznej

**Tabela 16. Ocena odpowiedzi na leczenie pierwotnych epizodów krwawienia w pierwszych 24 godzinach od podania OBI w badaniu OBI-1-301/301a**

Punkt końcowy	Czas obserwacji [h]	Krwawienia	
		n/N	% [95% CI]
Pozytywna odpowiedź na leczenie	24	28/28 <sup>a</sup>	100% [88,1; 100]; p<0,001 <sup>b</sup>
	16	18/18 <sup>c</sup>	100%
	8	19/20 <sup>c</sup>	95%

Punkt końcowy	Czas obserwacji [h]	Krwawienia	
		n/N	% [95% CI]
Leczenie skuteczne	24	24/28	86%
Leczenie częściowo skuteczne	24	4/28	14%

a) krwawienia pierwotne; b) test dwumianowy jednostronny o poziomie istotności równym 0,025; c) liczba krwawień pierwotnych (N) dla których dokonano oceny w danym punkcie czasowym.

W ocenie badacza, pozytywną odpowiedź na leczenie w ciągu 24 h od podania OBI odnotowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia. U 95% pacjentów odpowiedź tą odnotowano już w 8 h po przyjęciu dawki początkowej. U 86% pacjentów terapię oceniono jako skuteczną w ciągu 24 h od podania pierwszej dawki.

**Sukces terapeutyczny**

Sukces terapeutyczny – odstawienie lub ograniczenie dawki i/lub zmniejszenie częstości dawkowania produktu leczniczego (przejście do fazy gojenia).

**Tabela 17. Sukces terapeutyczny w leczeniu pierwotnych epizodów krwawienia w badaniu OBI-1-301/301a**

Punkt końcowy		Krwawienia n/N (%)
Sukces terapeutyczny	ogółem	24/28 (86)
	I linia leczenia OBI	16/17 (94)
	II linia leczenia OBI	8/11 (73)

Sukces terapeutyczny uzyskano w przypadku 86% krwawień pierwotnych. Analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie przeciwkrwotoczne wykazała, iż ogólne powodzenie leczenia osiągnięto w przypadku 94% krwawień pierwotnych w populacji pacjentów, u których nie stosowano leków przeciwkrwotocznych bezpośrednio przed pierwszym zastosowaniem OBI oraz w przypadku 73% krwawień pierwotnych, w populacji pacjentów leczonych wcześniej innymi preparatami (np. rFVIIa, aPCC, kwas traneksamowy). Czterech pacjentów, u których nie zaobserwowano sukcesu terapeutycznego, wycofano z udziału w badaniu przed dokonaniem ostatecznej oceny leczenia.

**Krwawienia współwystępujące i wtórne**

Krwawienia współwystępujące i/lub wtórne (*non-target bleeds*) zdefiniowano jako:

- epizody, które wystąpiły jednocześnie z krwawieniem pierwotnym, ale nie zostały zakwalifikowane jako zagrażające życiu lub kończynie, lub
- epizody, o dowolnym nasileniu, które ujawniły się po opanowaniu krwawienia pierwotnego.

Zdarzenia te analizowano *post-hoc*.

**Tabela 18. Kontrola krwawienia epizodów współwystępujących i/lub wtórnych w badaniu OBI-1-301/301a (*post-hoc*)**

Kontrola krwawienia		Czas obserwacji [h]	Krwawienia n/N (%)
Krwawienia współwystępujące i/lub wtórne (n = 17 pacjentów)	Krwawienie opanowane	48h	23/33 (70)
		8h	bd (40)
	Krwawienie nie ustąpiło, ale uległo poprawie		bd (7)
	Brak zmian		bd (46)

Kontrola krwawienia		Czas obserwacji [h]	Krwawienia n/N (%)
	Pogorszenie krwawienia		bd (7)
<b>Ciężki wtórny epizod krwawienia (n = 4 pacjentów)</b>	Krwawienie opanowane	bd	2/3 (67)

W badaniu odnotowano 33 epizody krwawienia współwystępującego i/lub wtórnego (N = 17 pacjentów), z czego 70% z nich opanowano w ciągu dwóch dni leczenia OBI. Ustąpienie krwawienia lub jego kontrolę w 47% przypadków obserwowano po 8 h od podania OBI.

Ocena skuteczności hemostatycznej i sukcesu terapeutycznego w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anti-pFVIII

**Tabela 19. Ocena skuteczności hemostatycznej i sukcesu terapeutycznego w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anti-pFVIII w badaniu OBI-1-301/301a.**

Populacja	Punkt końcowy	Czas obserwacji [h]	Krwawienia n/N (%) w zależności od obecności przeciwciał anti-pFVIII		
			Brak	<5,0 BU	≥10,0 BU
<b>Obecność anti-pFVIII na początku badania</b>	Pozytywna odpowiedź na leczenie	24	18/18 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)
	Leczenie skuteczne	24	15/18 (83)	5/6 (83)	4/4 (100)
	Leczenie częściowo skuteczne	24	3/18 (17)	1/6 (17)	0/4 (0)
	Sukces terapeutyczny	bd	15/18 (83)	5/6 (83)	4/4 (100)
<b>Krwawienia n/N (%)</b>					
<b>Anti-pFVIII wykształcone de novo</b>	Leczenie skuteczne	24	5/5 (100)		
	Sukces terapeutyczny	bd	3/5 (60)		

Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał anti-pFVIII na początku badania (N = 10) pozytywną odpowiedź na leczenie w ciągu 24 h od podania OBI odnotowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia.

Wśród pacjentów, u których doszło do wykształcenia przeciwciał anti-pFVIII po podaniu OBI (N = 5), sukces terapeutyczny osiągnięto w kontroli 3 krwawień pierwotnych, zaś dwóch pacjentów zmarło (sepsa, krwawienie wtórne w lokalizacji krwawienia pierwotnego).

Całkowita dawka, liczba oraz częstość infuzji konieczne do zatrzymania krwawienia

**Tabela 20. Ekspozycja na OBI w populacji pacjentów w badaniu OBI-1-301/301a, u których pierwotne krwawienie zostało zatrzymane**

Parametr	W ciągu 24h od rozpoczęcia terapii (N=24)		Po 24h od rozpoczęcia terapii do zatrzymania krwawienia (N=24) <sup>a</sup>		Od rozpoczęcia terapii do zatrzymania krwawienia (N=24)	
	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]
<b>Dawka całkowita [U/kg]</b>	741,1 (616,4)	458,7 [100–2100]	2057,5 (2529,5)	1050,0 [100–10 394]	2541,4 (2902,7)	1580,0 [100–12 194]
<b>Dawka na jednego pacjenta [U/kg]</b>	192,8 (82,9)	200,0 [88–400]	133,3 (84,4)	100 [34–400]	143,1 (80,0)	116,5 [34–400]

Parametr	W ciągu 24h od rozpoczęcia terapii (N=24)		Po 24h od rozpoczęcia terapii do zatrzymania krwawienia (N=24) <sup>a</sup>		Od rozpoczęcia terapii do zatrzymania krwawienia (N=24)	
	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]
Częstość infuzji (h)	10,2 (6,6) <sup>b</sup>	7,4 [3–23] <sup>b</sup>	bd	bd	bd	bd
Czas ekspozycji [dni]	1 (0)	1 [1–1]	6,1 (4,6)	6,0 [1–22]	6,6 (4,7)	6,5 [1–23]
Całkowita liczba infuzji na pacjenta	3,5 (2,0)	3,5 [1–7]	13,3 (11,6)	11,0 [1–51]	15,2 (12,9)	12,5 [1–57]

a) dane przedstawiono dla 21 pacjentów; 3 pacjentów otrzymało wyłącznie dawkę inicjującą; b) dane przedstawiono dla 20 pacjentów; 4 pacjentów w pierwszej dobie leczenia otrzymało wyłącznie dawkę inicjującą.

W grupie 24 pacjentów, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny, mediana dawki podawanej na infuzję w celu skutecznego leczenia pierwotnego krwawienia wynosiła 116,5 U/kg, natomiast mediana dawki całkowitej 1580 U/kg przy medianie czasu trwania terapii wynoszącej 6,5 dnia.

**Tabela 21. Ekspozycja na OBI w populacji pacjentów w badaniu OBI-1-301/301a, uwzględniająca wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania (N=29)**

Parametr	Średnia (SD)	Mediana [zakres]
Dawka całkowita [U/kg]	3123,0 (4365,9)	1637,0 [100-20 660]
Dawka na jednego pacjenta [U/kg]	145,8 (78,8)	133,0 [34-400]
Czas ekspozycji [dni]	7,1 (5,6)	7,0 [1-25]
Całkowita liczba infuzji na pacjenta	18,9 (26,2)	13,0 [1-140]

**Tabela 22. Mediana dawki leczenia w zależności od poziomu inhibitora pFVIII w badaniu OBI-1-301/301a**

Parametr	Początkowy poziom inhibitora pFVIII		
	Brak	<5,0 BU	≥10,0 BU
N	18	6	4
Mediana pierwszej dawki, [zakres] U/kg	200 [100–200]	200	200
Mediana dawki w 24h, [zakres] U/kg	150 [80–235]	200	325 [204–400]

W badaniu zaobserwowano, że mediana dawki w ciągu pierwszych 24 h zależna jest od wyjściowego poziomu inhibitora pFVIII. W przypadku jego braku, mediana dawki OBI wynosiła 150 U/kg, natomiast w momencie, gdy miano inhibitora pFVIII na początku badania oznaczono jako wysokie (≥10 jednostek Bethesda, BU), mediana dawki wzrastała 2-krotnie.

#### Poziom aktywności FVIII

Cel terapii OBI, czyli kontrola krwawienia, realizowany jest poprzez utrzymywanie aktywności FVIII na odpowiednim poziomie w zależności od rodzaju krwawienia, jego lokalizacji oraz doby leczenia.

**Tabela 23. Docelowy poziom aktywności FVIII w badaniu OBI-1-301/301a**

Docelowy minimalny poziom aktywności FVIII (% normy)	Lokalizacja krwawienia	Doba leczenia
>80%	Krwawienie wymagające szczególnej uwagi m.in. ciężkie krwawienie błon śluzowych, krwawienie wewnątrzczaszkowe, dootrzewnowe, pozaotrzewnowe, z dróg rodnych i układu moczowego, w obrębie szyi, pourazowe, pooperacyjne	1
>50%	Krwawienie dostawowe, do tkanek miękkich, domięśniowe	1
≥50%	Dowolna	2 i kolejne

**Tabela 24. Mediana poziomu aktywności FVIII w odpowiedzi na OBI u pacjentów z AHA w badaniu OBI-1-301/301a**

Poziom aktywności FVIII [%], mediana			
Przed rozpoczęciem leczenia OBI	Wzrost <sup>a</sup> bezpośrednio po podaniu dawki inicjującej	Najwyższy w ciągu 24h po podaniu dawki inicjującej	W 24 h po podaniu dawki inicjującej
3	203	255	108

a) różnica pomiędzy poziomem aktywności FVIII po podaniu dawki inicjującej a poziomem aktywności na 30 min. przed rozpoczęciem leczenia.

W badaniu OBI-1-301/301a w populacji ogólnej mediana wzrostu aktywności FVIII bezpośrednio po podaniu OBI wynosiła 203%. Mediana najwyższej aktywności mierzona w pierwszej dobie leczenia wynosiła 255%, zaś w 24 h od podania dawki inicjującej mediana poziomu aktywności wyniosła 108%.

**Tabela 25. Wpływ przeciwciał anti-pFVIII na wzrost poziomu aktywności FVIII u pacjentów z AHA leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a**

Poziom aktywności FVIII [%]	Wykrywalny poziom inhibitorów pFVIII		
	Brak (N = 18)	Niski (0,8–4 BU) (N = 6)	Wysoki (10–29 BU) (N = 4)
Wzrost <sup>a</sup> bezpośrednio po podaniu dawki inicjującej; mediana [zakres]	257 [118–522]	96 [73–203]	29 [20–68]
Najwyższa wartość w ciągu 24h od pierwszej infuzji; mediana [zakres]	289 [166–774]	239% [203–409]	208 [159–297]
Powyżej 100% bezpośrednio po podaniu dawki początkowej; n/N pacjentów (%)	18/18 (100)	3/6 (50)	0/4 (0)
Powyżej 100% w ciągu 24h po podaniu dawki początkowej n/N pacjentów (%)	18/18 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)

a) Różnica pomiędzy poziomem aktywności FVIII po podaniu dawki inicjującej a poziomem aktywności na 30 min. przed rozpoczęciem leczenia.

W populacji pacjentów, u których obserwowano obecność przeciwciał anti-pFVIII przed rozpoczęciem leczenia OBI (N = 10) dynamika zmiany poziomu aktywności FVIII była wyraźnie mniejsza, szczególnie u pacjentów, u których miano przeciwciał na początku badania utrzymywało się >5 BU, jednak w ciągu 24 h od podania dawki inicjującej u wszystkich pacjentów obserwowano medianę wzrostu poziomu aktywności FVIII >100%.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AK załączonej do zlecenia MZ.

### **Badania obserwacyjne (rzeczywista praktyka kliniczna)**

W PS uwzględniono łącznie 7 badań dla OBI, które obejmowały dane dla 46 pacjentów. Większość doniesień dotyczyła kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii omijającej, a część krwawień zakwalifikowano jako zagrażające życiu (ciężkie). W ponad 80% (zakres:71-100%) przypadków osiągnięto sukces terapeutyczny. Dawka inicjująca była niższa niż w próbie klinicznej OBI-1-301/301, czas trwania leczenia wynosił od 1 do 26



dni, a całkowita liczba infuzji - od 1 do 90. Szczegółowe wyniki dla skuteczności OBI w oparciu o badania obserwacyjne przedstawiono w AK załączonej do zlecenia MZ, Rozdział 5.1.1.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego Agencja odnalazła dodatkowo wersję pełnotekstową publikacji Abou-Ismaïl 2019 (**Abou-Ismaïl 2020**). Autorzy tej publikacji wnioskują, że rpFVIII był początkowo skuteczny u wszystkich pacjentów. Jednak jego stosowanie jest związane z powstaniem inhibitora rpFVIII, co zmniejsza skuteczność terapii i czas trwania efektu. Zdaniem autorów pracy do oceny częstości występowania takich wyników leczenia konieczne jest przeprowadzenie większego badania.

Do przeglądu włączono 21 badań dla aPCC (dane dla ponad 300 pacjentów), 28 badań dla rFVIIa (łącznie około 600 pacjentów) oraz 6 badań dla terapii sekwencyjnej (dane dla 11 pacjentów, w jednym badaniu raportowano tylko liczbę krwawień – 26). Na podstawie włączonych badań skuteczność terapii omijającej wynosiła około 90%. Wykazano różnice między badaniami w zakresie przebiegu terapii dla poszczególnych czynników omijających. Mediana dawki całkowitej dla aPCC waha się pomiędzy 15 500 a 48 000 U (zakres: 6000-68 000), zaś w przypadku rFVIIa wynosi od 309 do 900 µg/kg (zakres: 46-1700). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła natomiast od 2 do 16 dni dla aPCC (zakres: 1-48) zaś dla rFVIIa od 1 do 6 dni (zakres: 1-33). Szczegółowe wyniki dla skuteczności aPCC przedstawiono w AK załączonej do zlecenia MZ, rozdział 5.2.1., a dla rFVIIa w rozdziale 5.3.1. Skuteczność hemostatyczną terapii sekwencyjnej (rFVIIa i aPCC podawane naprzemiennie) osiągnięto w przypadku niemal 100% krwawień analizowanych w odnalezionych badaniach za wyjątkiem przypadku opisanego w ramach pracy Delgado 2002. Szczegółowe wyniki dla skuteczności terapii sekwencyjnej w oparciu o badania obserwacyjne przedstawiono w AK załączonej do zlecenia MZ, Rozdział 5.4.1.

#### Opisy i serie przypadków

Dane na temat skuteczności, w tym linia leczenia, dawka początkowa, dawka do zatrzymania krwawienia, dawka całkowita, czas ekspozycji, poziom aktywności FVIII po podaniu OBI, sukces terapeutyczny, krwawienie, są spójne z obserwacjami z badań wyższej jakości i znajdują się w Rozdziale 5.1.3 (OBI), 5.2.3 (aPCC) i 5.3.2 (rFVIIa) AK załączonej do zlecenia MZ.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego dla OBI Agencja odnalazła dodatkowo opisy serii przypadków **Khan 2020** (n=5), **Campbell 2020** (n=4), **Zanon 2020** (n=9).

W badaniu **Khan 2020** Obizur zastosowano w dawce początkowej niższej (50-80 U/kg) niż dawka zarejestrowana (200 u/kg). Ocenianych pacjentów z minimalną ilością wykrywalnych przeciwciał anti-rpFVIII, początkowo leczono stosując znacznie niższe dawki nasycające susococogu alfa niż w poprzednio opublikowanych badaniach, osiągając wzrost FVIII o około 0,7–2,0 U/kg i dobrą odpowiedź hemostatyczną bez powstawania nowych inhibitorów rpFVIII. To sugeruje, że u pacjentów z aktywnym krwawieniem, bez istotnych przeciwciał reagujących krzyżowo z pFVIII, początkowa dawka rpFVIII 50-100 U/kg prawdopodobnie doprowadzi do osiągnięcia poziomu czynnika VIII blisko 1,00 IU/ml. Jednak to podkreśla również zróżnicowaną reakcję nawet u pacjentów z bardzo niskim poziomem reaktywności krzyżowej na pFVIII oraz znaczenie doboru dawki początkowej na podstawie intensywności aktywnego krwawienia i zdolności do szybkiego pomiaru poziomu czynnika VIII po jego podaniu, w celu oceny konieczności zamiany.

W badaniu **Campbell 2020** sześć incydentów krwawień leczono rpFVIII, z których trzy były początkowo odporne na leczenie rekombinowanym VIIa. Skuteczność rpFVIII oceniono dla wszystkich krwawień po 24 godzinach. Dawka nasycająca rpFVIII wynosiła 100 U/kg (100-120 U/kg), co zwiększało poziom czynnika VIII z <1% -1,2% do 54% -306% mierzonego 0,5-1,5 godziny po wlewie. Kolejne dawki wynosiły od 40 do 60 U/kg dwa razy dziennie lub codziennie przez 3 do 13 dni. Trzech z czterech pacjentów osiągnęło całkowitą remisję i zostało odstawionych od immunosupresji. Autorzy wnioskują, że rekombinowany świński FVIII jest skuteczny w leczeniu ostrych krwawień w nabytej hemofilii, w tym opornych na środki omijające. Dawki rpFVIII można było dostosowywać na podstawie poziomu FVIII i odpowiedzi klinicznej.

W badaniu **Zanon 2020** rpFVIII zastosowano jako terapię pierwszego rzutu u jednej trzeciej pacjentów (3 z 9). Mediana opóźnienia między wystąpieniem klinicznym a rozpoznaniem wynosiła 16 dni. Początkowy bolus dożylny susococogu alfa wynosił 100 U/kg. Leczenie utrzymywano średnio przez cztery dni. Tylko jeden chory z poważnymi chorobami współistniejącymi i nawracającymi zakażeniami był leczony przez 32 dni. Wszyscy pacjenci osiągnęli całkowite ustąpienie nabytej hemofilii i żadne nawroty nie zostały zgłoszone. Autorzy konkludują, że susococogu alfa jest skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nabytą hemofilią, również w przypadku dawki niższej niż zarejestrowana

### 4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Wyniki badania OBI-1-301/301a

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- TEAE (zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia),
- zgony,
- immunogenność,
- TEAE o szczególnej istotności klinicznej.

W badaniu OBI-1-301/301a analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N = 29), stąd do analizy włączono również pacjenta, u którego nie potwierdzono diagnozy AHA.

TEAE ogółem (Treatment emergent adverse events - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia)

Tabela 26. TEAE ogółem w populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)
TEAE ogółem	90 dni od zakończenia leczenia	27/29 (93) <sup>a</sup>
SAE		13/29 (45) <sup>b</sup>
TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem		4/29 (14) <sup>a</sup>
TEAE prowadzące do przerwania terapii		5/29 (17)
Utrata z badania ogółem		10/29 (34) <sup>c</sup>

a) o charakterze łagodnym i umiarkowanym; b) niezwiązane z leczeniem; c) dodatkowo u jednego pacjenta nie było możliwości weryfikacji ukończenia terapii.

U 93% pacjentów leczonych OBI w badaniu zaobserwowano wystąpienie TEAE. Zdarzenia te miały najczęściej charakter łagodny lub umiarkowany, u 4 pacjentów wskazuje się na prawdopodobny związek między TEAE a przyjmowanym leczeniem. Wystąpienie SAE odnotowano natomiast u 13 chorych, przy czym w ocenie autorów były to zdarzenia niezwiązane z leczeniem.

#### Zgony

Tabela 27. Zgony w populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)	
Ogółem	90 dni od zakończenia leczenia	7/29 (24)	
Sepsa		3/29 (10)	
Zgon		Związany z krwawieniem	1/29 (3)
		Dojelitowe	2/29 (7)
Niewydolność nerek		1/29 (3)	

W trakcie trwania badania OBI-1-301/301a odnotowano 7 zgonów: 3 przypadki sepsy, 3 zgony związane z krwawieniem (1 dojelitowe, 2 śródczaszkowe) oraz jeden przypadek niewydolności nerek. Mimo, iż część zgonów była spowodowana krwawieniem, żaden przypadek, w ocenie niezależnej komisji (DSMB), nie został uznany za związany z interwencją lub brakiem skuteczności OBI.

Szczegółowe TEAE**Tabela 28. TEAE szczegółowe raportowane u  $\geq 20\%$  populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)
Zaparcia	90 dni od zakończenia leczenia	12/29 (41)
Biegunka		7/29 (24)
Hipokaliemia		7/29 (24)
Niedokrwistość		6/29 (21)
Obrzęki obwodowe		6/29 (21)

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych OBI należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaparcia, biegunki), spadek stężenia potasu w surowicy (hipokaliemia), niedokrwistość oraz obrzęki obwodowe.

TEAE o szczególnej istotności klinicznej**Tabela 29. TEAE o szczególnej istotności klinicznej raportowane w populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (potwierdzone)	90 dni od zakończenia leczenia	0/29 (0)
Małopłytkowość		0/29 (0)
Reakcja nadwrażliwości		0/29 (0)

W badaniu OBI-1-301/301a nie raportowano wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych potwierdzonych przy użyciu metod obrazowania, jednak u jednego pacjenta doszło do dwukrotnej okluzji końcówki cewnika centralnego wprowadzonego z dostępu obwodowego (ang. *peripherally inserted central catheter*, PICC) przez formującą się skrzeplinę. U pacjentów leczonych OBI nie obserwowano przypadków małopłytkowości oraz reakcji nadwrażliwości.

**Tabela 30. Immunogenność OBI wśród pacjentów leczonych w badaniu OBI-1-301/301a**

Populacja	Okres obserwacji	n/N (%)
Obecność anty-pFVIII na początku badania	<i>baseline</i>	10/29 (34)
	90 dni od zakończenia leczenia	2/10 <sup>a</sup> (20)
Anty-pFVIII wykształcone <i>de novo</i>	90 dni od zakończenia leczenia	5/19 <sup>b</sup> (26)
Anty-BHK wykształcone <i>de novo</i>	90 dni od zakończenia leczenia	0/29 (0)

a) N – liczba pacjentów z obecnością przeciwciał anty-pFVIII w chwili rozpoczęcia badania; b) u 2 pacjentów wzrosło również miano przeciwciał anty-hFVIII (reakcja krzyżowa).

Wszyscy pacjenci w badaniu byli monitorowani pod kątem obecności przeciwciał anty-pFVIII oraz przeciwciał anty-BHK (komórki nerek noworodka chomika, ang. Baby Hamster Kidney Cells).

W populacji pacjentów, u których obserwowano obecność przeciwciał anty-pFVIII przed rozpoczęciem leczenia OBI (N = 10), na zakończenie leczenia u 2 chorych miano przeciwciał wzrosło, zaś u pozostałych antygen ten wyeliminowano. U 5 pacjentów doszło do wykształcenia przeciwciał anty-pFVIII *de novo* po podaniu OBI w okresie między 8 a 85 dniem od rozpoczęcia terapii, u 2 z nich wzrosło dodatkowo miano przeciwciał anty-hFVIII. U żadnego z pacjentów nie obserwowano obecności przeciwciał anty-BHK.

### Badania obserwacyjne (rzeczywista praktyka kliniczna)

W jednym badaniu obserwacyjnym (Tarantino 2017) zareportowano 3 zgony wśród 7 badanych pacjentów (43%), w tym 2 związane z krwawieniem i brakiem odpowiedzi na leczenie OBI, w pozostałych dwóch badaniach oceniających ten punkt końcowy nie odnotowano zdarzeń śmiertelnych. W badaniu Tarantino 2017 u 2 pacjentów zaobserwowano podwyższone stężenie D-dimeru, zaś w badaniu Martin 2016 u jednego pacjenta odnotowano zakrzepicę żył głębokich kończyny dolnej w 10. dniu po przyjęciu ostatniej 45. dawki OBI. W dwóch innych badaniach (Crea 2017 oraz Abou-Ismaïl 2019) oceniających ten punkt końcowy nie odnotowano wystąpienia żadnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W badaniach obserwacyjnych dotyczących bezpieczeństwa OBI nie podano informacji na temat małopłytkowości, z wyjątkiem Tarantino 2017, w którym nie obserwowano przypadków małopłytkowości. W dwóch badaniach Martin 2016 i Abou-Ismaïl 2019 u większości pacjentów doszło do zwiększenia miana przeciwciał anti-pFVIII w trakcie terapii lub stwierdzono występowanie przeciwciał anti-pFVIII wykształconych de novo, co przyczyniło się do spadku odpowiedzi na leczenie i/lub braku kontroli krwawienia wtórnego. Szczegółowe dane dot. bezpieczeństwa terapii OBI z badań obserwacyjnych zaprezentowano w Rozdziale 5.1.2. AK załączonej do zlecenia MZ.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego dla OBI Agencja odnalazła dodatkowo wersję pełnotekstową publikacji Abou-Ismaïl 2019 (**Abou-Ismaïl 2020**). Autorzy tej publikacji wnioskują, że rpFVIII był bezpieczny. Stosowanie rpFVIII może prowadzić jednak do wzrostu miana przeciwciał skierowanych wobec ludzkiego inhibitora FVIII. Zdanie autorów do oceny częstości występowania takich wyników leczenia konieczne jest przeprowadzenie większego badania.

W odniesieniu do terapii omijającej zdarzenia niepożądane o charakterze ogólnym raportowano w pojedynczych pracach, zgłaszano przede wszystkim gorączkę, wymioty, bóle głowy. Wśród najcięższych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią omijającą znalazły się epizody o charakterze zakrzepowo-zatorowym. Część pacjentów miała nieprawidłowości laboratoryjne bez następstw klinicznych, przy czym u niektórych leczonych odnotowano przypadki objawowych epizodów zakrzepowych, część z nich zakończyła się zgonem. Po podaniu preparatu aPCC do zdarzeń niepożądanych dochodziło u ok 4% pacjentów, a w przypadku rFVIIa – 2,2%. Szczegółowe dane dot. bezpieczeństwa terapii omijającej z badań obserwacyjnych znajdują się w Rozdziałach 5.2.2 (aPCC), 5.3.2 (rFVIIa), 5.4.2 (terapia sekwencyjna) AK załączonej do zlecenia MZ.

### Opisy i serie przypadków

Dane na temat bezpieczeństwa na podstawie opisów i serii przypadków są spójne z obserwacjami z badań wyższej jakości i znajdują się w Rozdziale 5.1.3 (OBI), 5.2.3 (aPCC) i 5.3.2 (rFVIIa) AK załączonej do zlecenia MZ.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego Agencja odnalazła dodatkowo opisy serii przypadków **Khan 2020** (n=5), **Campbell 2020** (n=4), **Zanon 2020** (n=9). W badaniu **Khan 2020** Obizur zastosowano w dawce początkowej niższej (50-80 u/kg) niż dawka zarejestrowana (200 u/kg). Nie raportowano powstawania nowych inhibitorów rpFVIII oraz zdarzeń niepożądanych związanych z rpFVIII. W badaniu **Campbell 2020** sześć incydentów krwawień leczono rpFVIII, z których trzy były początkowo odporne na leczenie rekombinowanym VIIa. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z rpFVIII. Jeden pacjent zmarł przed osiągnięciem remisji, w następstwie incydentu niedokrwienia tętniczego. Według autorów publikacji **Zanon 2020** susoctocog alfa jest bezpieczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nabytą hemofilią A, a pojawienie się niskiego miana inhibitorów rpFVIII nie było istotne klinicznie, żaden pacjent nie doświadczył komplikacji.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

#### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Obizur):

- Najczęstsze działania niepożądane:

Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał hamujących przeciwko czynnikowi VIII świni.

Nie stwierdzono działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ).

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Możliwe są reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) i mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie z wstrząsem anafilaktycznym).

U pacjentów z nabytą hemofilią mogą pojawić się przeciwciała hamujące przeciwko czynnikowi VIII świni.

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Obizur

#### *Nadwrażliwość*

Podczas stosowania produktu leczniczego Obizur mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika.

Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

#### *Wystąpienie przeciwciał hamujących*

Przeciwciała hamujące przeciwko czynnikowi VIII świni (zmierzone przy użyciu modyfikacji odmiany Nijmegen testu Bethesda) wykrywano przed i po narażeniu na produkt leczniczy Obizur. Gdy pacjenci pozytywnie zareagowali na produkt leczniczy Obizur, na poziomie wyjściowym rejestrowano miana inhibitora wynoszące do 29 jednostek Bethesda. Zaleca się, aby leczenie opierało się na osądzie klinicznym, a nie na detekcji przeciwciał hamujących za pomocą testu Bethesda.

Brak informacji klinicznych na temat rozwoju przeciwciał hamujących przeciwko produktowi leczniczemu Obizur po podawaniu powtarzanym. Dlatego produkt leczniczy Obizur należy podawać jedynie wówczas, gdy jest to uznawane za klinicznie niezbędne. Rozległa plamica skórna nie musi wymagać leczenia.

Produkt leczniczy Obizur jest wytwarzany w komórkach nerki młodego chomika z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA. Po narażeniu na produkt leczniczy Obizur nie wykrywano przeciwciał przeciwko białkom komórki nerki młodego chomika.

Wysoka i utrzymująca się aktywność czynnika VIII we krwi może predysponować do epizodów zakrzepowatorowych. Szczególnie narażeni są pacjenci z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową i osoby w podeszłym wieku.

Jeżeli wymagane jest cewnikowanie żyłne, należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z cewnikiem, takich jak zakrzepica w miejscu wprowadzenia cewnika.

Aktywność czynnika VIII określana za pomocą testu chromogenicznego jest ogólnie niższa niż aktywność czynnika VIII określana za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania. Pomiar aktywności czynnika VIII u każdego pacjenta powinien być zawsze przeprowadzany przy użyciu tej samej metodologii testu. Zalecany jest test jednostopniowy, ponieważ stosowano go do określania mocy produktu leczniczego Obizur oraz średniego współczynnika odzysku.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Obizur opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

EMA

Na stronie EMA odnaleziono informację, że produkt Obizur objęty jest dodatkowym monitoringiem bezpieczeństwa a pozwolenie na wprowadzenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach ze względu na rzadkość występowania choroby.

Dodatkowo, odnaleziono także informację, iż stosowanie rekombinowanych czynników VIII może spowodować u niektórych pacjentów wytworzenie się białka inhibitorowego, które hamuje prawidłowe działanie tych leków. Aktualne dowody naukowe nie potwierdzają jednak wniosku, iż istnieje różnica w ryzyku rozwoju inhibitorów pomiędzy lekami zawierającymi rekombinowany lub pochodzący z osocza czynnik VIII, dlatego nie zaleca się żadnej zmiany w praktyce klinicznej.

URPL i FDA

Na stronach URPL i FDA nie odnaleziono żadnych alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Obizur.

Baza VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase dla leku Obizur. Najczęściej raportowane działania niepożądane leku Obizur to: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych.

**Tabela 31. Działania niepożądane na podstawie danych WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	35
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	19
Zaburzenia naczyniowe	12
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	9
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	4
Zaburzenia serca	4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Zaburzenia żołądka i jelit	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	1
Zaburzenia psychiczne	1

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data ostatniej aktualizacji 30.09.2020 r.]

### 4.3. Komentarz Agencji

Populacja oceniana to dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII oraz epizodami krwawienia, którzy wymagają stosowania terapii omijającej.

W analizie klinicznej załączonej do zlecenia MZ uwzględniono 141 badań pierwotnych (w tym 95 opisów przypadków), opisanych łącznie w 159 publikacjach oraz 2 przeglądy systematyczne. Nie odnaleziono badań typu head to head umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorami, jak również badań pozwalających na dokonanie porównania pośredniego. W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego Agencji odnaleziono dodatkowo 3 opisy serii przypadków (Khan 2020, Campbell 2020 i Zanon 2020) oraz wersję pełnotekstową publikacji Abou-Ismaïl 2019 (Abou-Ismaïl 2020). Z uwagi na szeroki zakres analizy, Agencja ograniczyła opracowanie do przedstawienia szczegółowych wyników badań wyższej wiarygodności, tj. badań eksperymentalnych – w ramach opracowania przedstawiono szczegółowo wyniki badania OBI-1-301/301a, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OBI w populacji pacjentów z AHA i epizodem krwawienia. Wyniki badań niższej wiarygodności przedstawione zostały skrótowo.

OBI-1-301/301a to wielośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne fazy 2/3 przeprowadzone metodą otwartej próby. Do badania OBI-1-301/301a włączono łącznie 29 dorosłych pacjentów z AHA oraz krążącym inhibitorem przeciwko FVIII z ciężkim epizodem krwawienia w wywiadzie. Wyniki z zakresu skuteczności analizowano dla 28 pacjentów z potwierdzoną AHA (mITT), bezpieczeństwo analizowano dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (analiza ITT).

#### Skuteczność na podstawie badania OBI-1-301/301a

W ocenie badacza, pozytywną odpowiedź na leczenie w ciągu 24 h od podania OBI odnotowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia. U 95% pacjentów odpowiedź tą odnotowano już w 8 h po przyjęciu dawki początkowej. U 86% pacjentów terapię oceniono jako skuteczną w ciągu 24 h od podania pierwszej dawki.

Sukces terapeutyczny uzyskano w przypadku 86% krwawień pierwotnych. Analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie przeciwkrwotoczne wykazała, iż ogólne powodzenie leczenia osiągnięto w przypadku 94% krwawień pierwotnych w populacji pacjentów, u których nie stosowano leków przeciwkrwotocznych bezpośrednio przed pierwszym zastosowaniem OBI oraz w przypadku 73% krwawień pierwotnych, w populacji pacjentów leczonych wcześniej innymi preparatami (np. rFVIIa, aPCC, kwas traneksamowy). Czterech pacjentów, u których nie zaobserwowano sukcesu terapeutycznego, wycofano z udziału w badaniu przed dokonaniem ostatecznej oceny leczenia.

W badaniu odnotowano 33 epizody krwawienia współwystępującego i/lub wtórnego (n = 17 pacjentów), z czego 70% z nich opanowano w ciągu dwóch dni leczenia OBI. Ustąpienie krwawienia lub jego kontrolę w 47% przypadków obserwowano po 8 h od podania OBI.

Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał anti-pFVIII na początku badania (n = 10) pozytywną odpowiedź na leczenie w ciągu 24 h od podania OBI odnotowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia.

#### Bezpieczeństwo na podstawie badania OBI-1-301/301a

U 93% pacjentów leczonych OBI w badaniu zaobserwowano wystąpienie TEAE (Treatment emergent adverse events - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia). Zdarzenia te miały najczęściej charakter łagodny lub umiarkowany, u 4 pacjentów wskazuje się na prawdopodobny związek między TEAE a przyjmowanym leczeniem. Wystąpienie SAE (serious adverse event – ciężkie zdarzenia niepożądane) odnotowano natomiast u 13 chorych, przy czym w ocenie autorów były to zdarzenia niezwiązane z leczeniem.

W trakcie trwania badania OBI-1-301/301a odnotowano 7 zgonów: 3 przypadki sepsy, 3 zgony związane z krwawieniem (1 dojelitowe, 2 śródczaszkowe) oraz jeden przypadek niewydolności nerek. Mimo, iż część zgonów była spowodowana krwawieniem, żaden przypadek, w ocenie niezależnej komisji (DSMB), nie został uznany za związany z interwencją lub brakiem skuteczności OBI.

#### Skuteczność na podstawie badań obserwacyjnych oraz opisów serii przypadków

W PS uwzględniono łącznie 7 badań dla OBI, które obejmowały dane dla 46 pacjentów. Większość doniesień dotyczyła kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii omijającej, a część krwawień zakwalifikowano jako zagrażające życiu (ciężkie). W ponad 80% (zakres: 71-100%) przypadków osiągnięto sukces terapeutyczny.

Autorzy publikacji Abou-Ismaïl 2020 wnioskuje, że rpFVIII był początkowo skuteczny u wszystkich pacjentów. Jednak jego stosowanie jest związane z powstaniem inhibitora rpFVIII, co zmniejsza skuteczność terapii i czas trwania efektu.

W badaniu Khan 2020 Obizur zastosowano w dawce początkowej niższej (50-80 U/kg) niż dawka zarejestrowana (200 U/kg). Ocenianych pacjentów z minimalną ilością wykrywalnych przeciwciał anti-rpFVIII, początkowo leczono stosując znacznie niższe dawki nasycające susoctocogu alfa niż w poprzednio opublikowanych badaniach, osiągając wzrost FVIII o około 0,7–2,0 U/kg i dobrą odpowiedź hemostatyczną bez powstawania nowych inhibitorów rpFVIII. W badaniu Campbell 2020 trzech z czterech pacjentów osiągnęło całkowitą remisję i zostało odstawionych od immunosupresji. Autorzy wnioskuje, że rekombinowany świński FVIII jest skuteczny w leczeniu ostrych krwawień w nabytej hemofilii, w tym opornych na środki omijające. W badaniu Zanon 2020 wszyscy pacjenci osiągnęli całkowite ustąpienie nabytej hemofilii i żadne nawroty nie zostały zgłoszone. Autorzy konkludują, że susoctocog-alfa jest skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nabytą hemofilią, również w przypadku dawki niższej niż zalecana.

### **Bezpieczeństwo na podstawie badań obserwacyjnych oraz opisów serii przypadków**

W jednym badaniu obserwacyjnym (Tarantino 2017) zareportowano 3 zgony wśród 7 badanych pacjentów (43%), w tym 2 związane z krwawieniem i brakiem odpowiedzi na leczenie OBI, w pozostałych dwóch badaniach oceniających ten punkt końcowy nie odnotowano zdarzeń śmiertelnych. W dwóch badaniach Martin 2016 i Abou-Ismaïl 2019 u większości pacjentów doszło do zwiększenia miana przeciwciał anti-pFVIII w trakcie terapii lub stwierdzono występowanie przeciwciał anti-pFVIII wykształconych de novo, co przyczyniło się do spadku odpowiedzi na leczenie i/lub braku kontroli krwawienia wtórnego.

Autorzy publikacji Abou-Ismaïl 2020 wnioskuje, że rpFVIII był bezpieczny. Stosowanie rpFVIII może prowadzić jednak do wzrostu miana przeciwciał skierowanych wobec ludzkiego inhibitora FVIII. Do oceny częstości występowania takich wyników leczenia konieczne jest przeprowadzenie większego badania.

W badaniu Campbell 2020 sześć incydentów krwawień leczono rpFVIII, z których trzy były początkowo odporne na leczenie rekombinowanym VIIa. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z rpFVIII. Jeden pacjent zmarł przed osiągnięciem częściowej remisji, w następstwie incydentu niedokrwienia tętniczego. Według autorów publikacji Zanon 2020 susoctocog alfa jest bezpieczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nabytą hemofilią, a pojawienie się niskiego miana inhibitorów rpFVIII nie było istotne klinicznie, żaden pacjent nie doświadczył komplikacji.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Obizur w ocenianej populacji.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu

##### **Cel analizy zgodnie z analizą ekonomiczną załączoną do zlecenia MZ:**

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Obizur (susoctocog alfa; rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej; ang. recombinant porcine factor VIII; r-pFVIII) w porównaniu z terapią omijającą w leczeniu epizodów krwawień wymagających stosowania czynników omijających (BPA, ang. by-passing agents) u dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią typu A (AHA) spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (ang. factor VIII; FVIII).”

##### **Porównywane interwencje**

Komparatorem dla rozważanej interwencji – Obizur (susoctocog alfa, OBI, rpFVIII) są preparaty stosowane jako czynniki omijające (BPA) niezależnie od linii leczenia tj. FEIBA (aPCC) oraz NovoSeven (rFVIIa).

##### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj., Ministerstwa Zdrowia. Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

##### **Technika analityczna**

Zgodnie z analizą załączoną do zlecenia MZ, ze względu na „wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej (zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo interwencji uwzględnionych w analizie)” analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

##### **Komentarz Agencji:**

Należy zauważyć, że brak jest dowodów na tożsamą efektywność porównywanych interwencji – w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio oraz umożliwiających porównanie pośrednie uwzględnionych interwencji.

##### **Horyzont czasowy**

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy równy okresowi leczenia pojedynczego rzutu epizodu krwawienia. Rzut leczenia jest rozumiany jako pojedyncza terapia z zastosowaniem danego preparatu niezależnie od etapu leczenia przeciwkrwotocznego, na którym go zastosowano.

##### **Model**

Przedstawiono model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Analizowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne, tj. koszty porównywanych leków.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Podstawową daną określającą pacjentów uwzględnioną w analizie stanowi średnia masa ciała pacjentów z populacji docelowej służąca do określenia poziomu zużycia porównywanych preparatów. Wartość tę określono na podstawie analizy danych Narodowego Centrum Krwi.

Na podstawie ww. danych autorzy analizy wyznaczyli również rzeczywiste dawkowanie czynników omijających (rFVIIa i aPCC) oraz stosunek pacjentów stosujących aPCC/rFVIIa w leczeniu krwawień wymagających stosowania czynników omijających (parametr służący do wyznaczenia średniej ceny zrównującej koszty stosowania porównywanych interwencji).

W celu wyznaczenia dawkowania OBI wykorzystano średnią z raportowanych wartości przedstawionych w danych literaturowych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej. Wykluczono dane z badania rejestracyjnego (Kruse-Jarres 2015), ponieważ zgodnie z rzeczywistymi danymi z badań RWD stosowane są niższe dawki OBI.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych preparatów stosowanych w leczeniu krwawień występujących u pacjentów z nabytą hemofilią A (tj. koszt OBI, aPCC i rFVIIa). Koszty komparatorów przyjęto na podstawie wyników przetargów publicznych realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Pozostałe kategorie kosztów, np. koszty wizyt/hospitalizacji, koszty profilaktyki okołozabiegowej i koszty terapii immunosupresyjnej uznano za nieróżniące. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Parametry wejściowe do modelu

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Populacja</b>		
Średnia masa ciała pacjentów		Oszacowania autorów AE na podstawie danych NCK
<b>Koszty leków</b>		
OBI		Dane autorów AE
aPCC	3,7800 PLN/IU	Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia
rFVIIa	2840,00 PLN/mg	
<b>Dawkowanie – dawka całkowita na rzut leczenia</b>		
OBI	885,9 IU/kg mc.	Średnia dawka ważona liczbą krwawień z prac odnalezionych w ramach analizy klinicznej
aPCC		Oszacowania autorów AE na podstawie danych NCK
rFVIIa		
<b>Udziały rFVIIa i aPCC w leczeniu krwawień</b>		
aPCC		Oszacowania autorów AE na podstawie danych NCK
rFVIIa		

### Dyskontowanie

Ponieważ horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej

Porównywane terapie	Koszt terapii [tys. PLN / rzut leczenia]	Różnica kosztów względem OBI [tys. PLN / rzut leczenia]
OBI		-
aPCC		
rFVIIa		

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wartość ceny zbytu netto preparatu Obizur, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania aPCC na rzut leczenia krwawienia wynosi [redacted]. Natomiast wartość ceny zbytu netto preparatu Obizur, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania rFVIIa na rzut leczenia krwawienia wynosi [redacted]. Obliczenia ceny progowej wykonano przy założeniu podatku VAT w wysokości 8% oraz marży hurtowej na poziomie 5%.

W ramach AE załączonej do zlecenia MZ oszacowano cenę zbytu netto preparatu Obizur, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od średniego kosztu stosowania aPCC i rFVIIa ważonego ich aktualnymi udziałami w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA w Polsce. Wyznaczona średnia cena zbytu netto zrównująca koszty wynosi [redacted].

W związku z finansowaniem ocenianych terapii zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach w opinii Agencji nie mają zastosowania okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 34. Zestawienie założeń analizy wrażliwości

Zmienna modelu	Scenariusz	Wartość parametru
Średnia liczba epizodów krwawień na rok na pacjenta; zmiana wartości wpływa również na dawkowanie rFVIIa oraz aPCC	A1	Oszacowanie minimalne (odstęp między kolejnymi rekordami wynosi > 14 dni)
	A2	Oszacowanie maksymalne (odstęp między kolejnymi rekordami wynosi > 2 dni)
Średnia masa ciała pacjentów	B1	74 kg
Dawkowanie OBI	C1	Publikacja Martin 2016 (677,4 IU/kg mc.)
	C2	Publikacja Tarantino 2017 (1 229,6 IU/kg mc.)
	C3	Publikacja Kruse-Jarres 2015 (3 123,0 IU/kg mc.)
Dawkowanie rFVIIa i aPCC	D1	Dane literaturowe

Wyniki analizy wrażliwości

**Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości**

Scenariusz	Koszt terapii [tys. PLN / rzut leczenia]			Różnica kosztów względem OBI [tys. PLN / rzut leczenia]	
	OBI	rFVIIa	aPCC	rFVIIa	aPCC
Podstawowy	■	■	■	■	■
A1	■	■	■	■	■
A2	■	■	■	■	■
B1	■	■	■	■	■
C1	■	■	■	■	■
C2	■	■	■	■	■
C3	■	■	■	■	■
D1	■	■	■	■	■



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	Ocena dot. finansowania preparatu Obizur w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023, finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego. Populację docelową określono jako dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią typu A, u których wymagane jest leczenie epizodu krwawienia.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	jw.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór aPCC i rFVIIA jako komparatorów uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii eksperta klinicznego oraz są finansowane w Polsce ze środków publicznych.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Należy zauważyć, że brak jest dowodów na tożsamą efektywność porównywanych interwencji – w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio oraz umożliwiających porównanie pośrednie uwzględnionych interwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj., Ministerstwa Zdrowia. Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Wykonano przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących OBI z przyjętymi komparatorami. Nie odnaleziono także badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego. Wykonano proste zestawienie badań bez dostosowania, na podstawie którego wysunięto wniosek o zbliżonej efektywności OBI w porównaniu z rFVIIa i aPCC.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont czasowy równy okresowi leczenia pojedynczego rzutu epizodu krwawienia. Horyzont ten jest odpowiedni dla przyjętej techniki analitycznej (CMA).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	Nie szacowano efektów zdrowotnych ze względu na rodzaj przyjętej techniki analitycznej (CMA).
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjęcie krótszego niż 12 miesięcy horyzontu czasowego analizy nie dyskontowano kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Ze względu na brak szacowania w analizie efektów zdrowotnych, nie przeprowadzono przeglądu użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	jw.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

#### **Ograniczenia analizy ekonomicznej zgodnie z AE załączoną do zlecenia MZ:**

- „Dane wejściowe analizy określono w oparciu o dane pacjenckie z bazy NCK opisującej epizody krwawień u wszystkich pacjentów z hemofilią nabytą w Polsce. Dane z bazy danych NCK nie pozwalały na jednoznaczną identyfikację poszczególnych epizodów krwawienia. Dopasowanie rekordów do epizodów krwawienia przeprowadzone zostało w sposób subiektywny przy uwzględnieniu danych dotyczących liczby dni przetoczeń i daty wygenerowania kolejnych zleceń. Postępowanie to wpływa na wartości parametrów

przyjmowanych w analizie. Dodatkowo ewentualne błędy raportowania danych w bazie wpływają również na niepewność otrzymanych wyników.

- Dawkowanie OBI określono na podstawie wyników badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej. Całkowitą dawkę na rzut leczenia wyznaczono na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. Niemniej jednak z uwagi na silnie zindywidualizowany przebieg leczenia epizodów krwawień u pacjentów z AHA, rzeczywiste dawkowanie Obizuru może być inne od uwzględnionego w obliczeniach.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Obizur (susococog alfa; rpFVIII) w porównaniu z terapią omijającą w leczeniu epizodów krwawień wymagających stosowania czynników omijających (BPA, ang. by-passing agents) u dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią typu A (AHA) spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi krzepnięcia.

#### Ocena wyboru techniki analitycznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie” oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Wybrano analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na „zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo interwencji uwzględnionych w analizie”.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących OBI z przyjętymi komparatorami. Nie odnaleziono także badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego. Wykonano proste zestawienie badań bez dostosowania, na podstawie którego autorzy analiz wniosku o zbliżonej efektywności OBI w porównaniu z rFVIIa i aPCC.

Wnioskowanie na podstawie danych przedstawionych w AKL jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody oraz z heterogeniczności uwzględnionych badań. Badania różniły się m.in. linią leczenia, w ramach której podawany był czynnik krzepnięcia oraz nasileniem krwawienia (włączono badania dot. krwawień ciężkich, nieciężkich i mieszanych), co m. in. uniemożliwiło przeprowadzenia porównania pośredniego ocenianych interwencji.

Biorąc powyższe pod uwagę oraz ze względu na brak dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo preparatu OBI w porównaniu do rFVIIa i aPCC istnieje niepewność odnośnie wyboru przez techniki analitycznej.

Dodatkowo autorzy analiz podkreślają, iż „Wartym odnotowania jest fakt że, wyłącznie w przypadku zastosowania OBI istnieje możliwość monitorowania faktycznej aktywności czynnika VIII, co zapobiega nadmiernemu zużyciu leku oraz minimalizuje ryzyko rozwoju zdarzeń o charakterze zakrzepowo-zatorowym, co z kolei może przełożyć się na ograniczenie kosztów związanych z terapią.” Należy wskazać, iż brak jest dowodów wysokiej jakości potwierdzających korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wynikających z możliwości monitorowania aktywności czynnika VIII, w przypadku stosowania OBI, w porównaniu do przyjętych komparatorów. Przyjęta przez autorów technika analityczna (CMA) zakłada brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych interwencji.

Biorąc powyższe ograniczenia pod uwagę należy mieć na uwadze, że nabyta hemofilia A spełnia definicję choroby ultra rzadkiej przedstawionej w wytycznych AOTMiT z 2016 r. (zachorowalność nie przekracza 1 przypadku na 50 tysięcy mieszkańców lub nie więcej niż 700 osób w kraju) – wynika z tego duża trudność w przeprowadzeniu wysokiej jakości badań na licznej populacji. W ramach analiz przedstawiono najlepsze dostępne dowody dot. omawianego problemu decyzyjnego.

#### Wybór komparatorów

Wybór aPCC i rFVIIa jako komparatorów uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii eksperta klinicznego oraz są finansowane w Polsce ze środków publicznych. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne”. Również stosunek pacjentów z nabytą hemofilią A stosujących rFVIIa/aPCC w leczeniu krwawień jest zgodny z danymi przekazanymi Agencji przez NCK (przedstawione w rozdziale 3.3. „Liczebność populacji”).

### Struktura modelu - koszty monitorowania

W analizie nie uwzględniono kosztów oznaczenia aktywności czynnika VIII. W ChPL Obizur wskazano, iż należy „monitorować aktywność czynnika VIII oraz stan kliniczny 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu oraz 3 godziny po podaniu produktu leczniczego Obizur. Monitorować aktywność czynnika VIII bezpośrednio przed oraz 30 minut po kolejnych dawkach.” W pracy Kim 2019 przedstawiono średni koszt oznaczenia czynnika VIII (23,95 \$). Odnaleziono również cennik świadczeń medycznych Szpitala Klinicznego UM w Poznaniu<sup>1</sup>, w który wskazano, że cena brutto takiego badania wynosi 196,80 PLN. Biorąc pod uwagę koszty jednostkowe leków ocenianych analizie, uwzględnienie kosztów oznaczenia aktywności czynnika VIII miałyby pomijalny wpływ na wyniki analizy.

W wytycznych klinicznych HTRS 2017 oraz Windyga 2018 dotyczących leczenia krwawień w przebiegu hemofilii nabytej wskazano odmiennie schematy dawkowania OBI w zależności od wyjściowego poziomu przeciwciała przeciwko rpFVIII. Również do badania rejestracyjnego dla preparatu Obizur nie włączano pacjentów, u których poziom przeciwciała przeciwko rpFVIII wyniósł >20 BU. W toku prac nad analizą nie odnaleziono danych na temat kosztu ww. badania.

Należy wskazać, że zgodnie z ChPL Obizur: „Zaleca się, aby leczenie opierało się na osądzie klinicznym, a nie na detekcji przeciwciał hamujących za pomocą testu Bethesda”. Tym samym określenie poziomu przeciwciała przeciwko rpFVIII nie jest niezbędne do rozpoczęcia leczenia preparatem Obizur.

### Przeciwciała przeciwko rpFVIII

W analizie ekonomicznej nie rozważano kwestii obecności przeciwciał przeciwko rpFVIII u pacjentów z nabytą hemofilią A. W pracy Kruse-Jarres 2015 wskazano, iż u 10 (35,7%) pacjentów wykryto obecność przeciwciał anty-rpFVIII przed rozpoczęciem terapii (mediana = 4 BU). W badaniu raportowano również, iż u pięciu pacjentów w ciągu od 8 do 85 dni od pierwszego podania OBI zaobserwowano powstawanie de novo przeciwciał anty-rpFVIII. Badacze wskazują, że poziom przeciwciał anty-rpFVIII > 5 BU miał wpływ na wzrost poziomu czynnika FVIII po podaniu pierwszej dawki.

W rekomendacji refundacyjnej HAS 2017, jako główne ryzyka związane z leczeniem preparatem Obizur wymienia się m.in. powstawanie przeciwciał przeciwko rpFVIII po wielokrotnym podaniu leku. Również wytyczne kliniczne zalecają odmiennie schematy dawkowania w zależności od wyjściowego poziomu przeciwciała przeciwko rpFVIII.

W rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono poglądowo koszty stosowania OBI w przeciągu pierwszych 24 godzin leczenia OBI w zależności od wyjściowego poziomu przeciwciał anty-rpFVIII na podstawie tabeli nr 3 danych uzupełniających do pracy Kruse-Jarres 2015.

## **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

### Skuteczność kliniczna - dawkowanie

Analizę przeprowadzono uwzględniając w modelu dawkowanie OBI na podstawie średniej z raportowanych wartości przedstawionych w danych literaturowych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej (dane literaturowe stanowiły opisy serii przypadków oraz opisy przypadków). Wykluczono dane z badania rejestracyjnego (Kruse-Jarres 2015), ponieważ zgodnie z rzeczywistymi danymi z badań RWD stosowane są niższe dawki OBI (w analizie wrażliwości przedstawiono wariant, w którym dawkowanie OBI ustalano na podstawie pracy Kruse-Jarres 2015 – wariant C3). Również w wytycznych klinicznych (HTRS 2017 oraz Windyga 2018) wskazuje się na zróżnicowany poziom dawkowania OBI u pacjentów, u których występują przeciwciała przeciwko rpFVIII w zależności od istotności krwawienia. Do badania rejestracyjnego włączano tylko pacjentów, u których występowały poważne krwawienia, natomiast badania RWD dotyczyły pacjentów o różnym stopniu nasilenia krwawienia. Tym samym istnieje niepewność w stosunku uzyskiwanych efektów zdrowotnych u pacjentów z poważnymi krwawieniami, u których zastosowana byłaby niższa dawka leku, niezgodna z ChPL Obizur.

Należy dodać, iż autorzy badania Kruse-Jarres 2015 wskazują, iż przy zastosowaniu dawkowania początkowego OBI na poziomie 200 IU/kg m.c. (zgodne z ChPL Obizur) osiągnięto nadfizjologiczne („supra-physiologic”) poziomy aktywności czynnika FVIII.

<sup>1</sup> <file:///C:/Users/M61E0-1.RED/AppData/Local/Temp/Cennik%20-%20Laboratorium%20Diagnostyki%20Hematologicznej.pdf>  
[dostęp: 28.09.2020 r.]

W analizie podstawowej dawkowanie komparatorów wyznaczono w oparciu o dane NCK z rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. W związku z powyższym źródło dawkowania preparatów uwzględnionych w analizie jest niespójne (w analizie wrażliwości przedstawiono wariant, w którym dawkowanie OBI i komparatorów ustalano na podstawie danych literaturowych dot. rzeczywistej praktyki – wariant D1). Istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistego zużycia OBI, które byłoby obserwowane w przypadku objęcia go finansowaniem ze środków publicznych.

#### Koszty komparatorów

Uwzględnione koszty aPCC i rFVIIa określono poprawnie. Najnowsze dane Zakładu Zamówień Publicznych przy MZ wskazują, iż koszt tych preparatów nie uległ zmianie (ZPP-171/20<sup>2</sup> - rFVIIa, ZPP 60/20<sup>3</sup> - aPCC).

#### Analiza Wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano odmienne schematy dawkowania uwzględnionych czynników krzepnięcia. [redacted]

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Autorzy AE wskazują, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną. Nie przeprowadzono oceny konwergencji z powodu zastosowanej techniki analitycznej oraz różnic w uwarunkowaniach kosztowych w różnych państwach, nie odnaleziono prac nt. stosowania OBI lub BPA w leczeniu krwawień występujących w przebiegu hemofilii nabytej w Polsce.

Odnaleziono natomiast prace opisujące modele dotyczące leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią A za pomocą OBI w USA. W pracy Ewenstein 2002 wskazano, iż sekwencje rozpoczynające się od leczenia rpFVIII generują najmniejsze koszty na epizod krwawienia (CMA, drzewo decyzyjne).

Z kolei w pracy Kim 2019, w której efekty zdrowotne uwzględniono w postaci QALD (dni życia skorygowane o jakość, ang. quality adjusted life days), oszacowano za pomocą modelu Markowa, iż aPCC jest terapią dominującą w stosunku do rpFVIII i rFVIIa w horyzoncie 6 dni leczenia krwawienia (QALD: rpFVIII 4,89; rFVIIa 4,9; aPCC 4,91; Koszty: rFVIIa 13 925 \$; aPCC 1 778 \$; rpFVIII 6 957\$).

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji należy uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono systematyczne testowanie modelu - przeanalizowano wyniki obliczeń przy założeniu skrajnych wartości parametrów.

W ramach walidacji zewnętrznej zidentyfikowano prace dot. dawkowania czynników omijających. Autorzy AE odnaleźli 4 zagraniczne rejestry pacjentów z hemofilią nabytą, z czego w dwóch z nich przedstawiono dawkowanie czynników omijających. Dodatkowo dokonano porównania z dawkowaniem przedstawionym w pracach odnalezionych w ramach analizy klinicznej.

Autorzy AE wnioskują, iż [redacted]

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono koszty stosowania OBI w przeciągu pierwszych 24 godzin leczenia w zależności od wyjściowego poziomu przeciwciał anty-rpFVIII na podstawie tabeli nr 3 danych uzupełniających (supplemental data) do pracy Kruse-Jarres 2015. Pozostałe założenia nie uległy zmianom.

<sup>2</sup> <https://zpprzyzmz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmz/demand/notice/public/16837/details> [dostęp: 28.09.2020 r.]

<sup>3</sup> <https://zpprzyzmz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmz/demand/notice/public/12225/details> [dostęp: 28.09.2020 r.]



W pracy Kruse-Jarres 2015 nie przedstawiono całkowitej dawki OBI w zależności od wyjściowego poziomu przeciwciał anty-rpFVIII. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Obliczenia własne Agencji - wyniki**

Parametr	Wyjściowy poziom przeciwciał przeciwko rpFVIII [BU]			
	Niewykrywalny*, n=18	<5,0, n=6	≥10,0, n=4	Wykrywalny poziom ≥0,6, n=10
Całkowita średnia dawka OBI przyjęta w ciągu pierwszych 24 godzin terapii [IU/kg mc.]	374,1	1 208,3	1 601,0	1 365,4
Średni koszt terapii w ciągu pierwszych 24 godzin terapii [tys. PLN]**				

\*Zdefiniowany jako miano przeciwciał anty-rpFVIII <0,6 BU; \*\*Pozostałe założenia odnośnie średniej wagi ciała pacjentów i kosztów jednostkowych nie uległy zmianom

Zgodnie z oszacowaniami Agencji średni koszt terapii w ciągu pierwszych 24 godzin terapii za pomocą preparatu Obizur, oszacowany na podstawie pracy Kruse-Jarres 2015, w zależności od wyjściowego poziomu przeciwciał przeciwko rpFVIII wynosi:

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej załączonej do zlecenia MZ była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Obizur (susoctocog alfa; rpFVIII) w porównaniu z terapią omijającą w leczeniu w leczeniu epizodów krwawień wymagających stosowania czynników omijających (BPA, ang. by-passing agents) u dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią typu A (AHA) spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi krzepnięcia.

Autorzy AE wybrali analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na „zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo interwencji uwzględnionych w analizie”. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących OBI z przyjętymi komparatorami. Nie odnaleziono także badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego. Wykonano proste zestawienie badań bez dostosowania, na podstawie którego wysunięto wniosek o zbliżonej efektywności OBI w porównaniu z rFVIIa i aPCC. Wnioskowanie na podstawie danych przedstawionych w AKL jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody oraz z heterogeniczności uwzględnionych badań. Badania różniły się m.in. linią leczenia, w ramach której podawany był czynnik krzepnięcia oraz nasileniem krwawienia (włączono badania dot. krwawień ciężkich, nieciężkich i mieszanych), co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego. Biorąc powyższe pod uwagę oraz ze względu na brak dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo preparatu OBI w porównaniu do rFVIIa i aPCC istnieje niepewność odnośnie wyboru techniki analitycznej.

Wybór aPCC i rFVIIa jako komparatorów uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz są finansowane w Polsce.

Przyjęte dawkowanie czynników krzepnięcia obok ich kosztów w największym stopniu wpływa na wyniki analizy. Istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistego zużycia OBI, które byłoby obserwowane w przypadku pozytywnej decyzji dot. finansowania OBI ze środków publicznych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

#### 6.1.1. Opis modelu

##### **Cel analizy zgodnie z analizą wpływu na budżet załączoną do zlecenia MZ:**

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu preparatu Obizur (susoctocog alfa [rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej] ang. recombinant porcine factor VIII; r-pFVIII) w leczeniu epizodów krwawień wymagających stosowania czynników omijających (BPA, ang. by-passing agents) u dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią typu A (AHA, ang. acquired hemophilia A) spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (FVIII, ang. factor VIII).”

##### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj., Ministerstwa Zdrowia. Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

##### **Horyzont czasowy**

W analizie przyjęto 3,5-letni horyzont czasowy (od I połowy 2020 r. do 2023 r.). Długość horyzontu przyjęto zgodnie z czasem obowiązywania Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Założono, że finansowanie OBI ze środków publicznych rozpocznie się od połowy 2020 roku.

##### **Oceniane warunki objęcia finansowaniem**

W ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.

##### **Scenariusze**

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania leku Obizur (susoctocog alfa). Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi czynnikami krzepnięcia w ramach terapii omijającej (aPCC, rFVIIa) oszacowano na podstawie danych NCK.

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Obizur (susoctocog alfa) w ramach modułu 4 Narodowego Programu. W scenariuszu tym Obizur przejmie proporcjonalnie udziały aPCC i rFVIIa. Założono, że stan równowagi na rynku zostanie osiągnięty w 2022 r.

##### **Warianty analizy**

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu związanych z: liczbą pacjentów z AHA, średnią liczbą epizodów krwawień na rok na pacjenta, średnią masą ciała pacjentów, rozpowszechnieniem OBI w populacji docelowej oraz dawkowaniem OBI, rFVIIa i aPCC. Na podstawie oszacowań analizy wrażliwości wyróżniono warianty skrajne – minimalny oraz maksymalny.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Liczba rzutów leczenia

W analizie określono koszty stosowania ocenianych interwencji biorąc pod uwagę ogólną liczbę rzutów leczenia krwawienia u dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią A w Polsce. Aby określić liczbę rzutów leczenia krwawienia, na podstawie danych NCK oszacowano:

- Liczbę dorosłych pacjentów z hemofilią A wymagających leczenia czynnikami omijającymi [redacted], przyjęto stałą liczbę pacjentów na rok w horyzoncie czasowym analizy;
- Średnią liczbę epizodów krwawień na rok na pacjenta, u którego występuje krwawienie [redacted];
- oraz średnią liczbę rzutów leczenia przypadających na jeden epizod krwawienia [redacted].

Iloczyn ww. wartości wyznacza ostatecznie liczbę rzutów leczenia krwawień u pacjentów z populacji docelowej [redacted].

Przyjęto arbitralnie przyszły udział preparatu Obizur w rzutach leczenia krwawień u pacjentów z populacji docelowej, natomiast udział aPCC i rFVIIa w leczeniu krwawień ustalono na podstawie danych NCK. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Parametry wejściowe do modelu BIA - udział w rzutach leczenia krwawień

Parametr		Rok analizy		
		2020	2021	2022 i 2023
Udział preparatu Obizur w rzutach leczenia krwawień	OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udział aPCC i rFVIIa w rzutach leczeniu krwawień	aPCC		[redacted]	
	rFVIIa		[redacted]	

#### Koszty, dawkowanie i pozostałe dane wejściowe

W BIA analogicznie jak w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2 „Dane wejściowe do modelu”) uwzględniono średnia masę ciała pacjentów z populacji docelowej, dawkowanie i koszty jednostkowe interwencji uwzględnionych w analizie.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczba rzutów leczenia

Populacja	II połowa 2020	2021	2022	2023
Pacjenci docelowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba epizodów krwawień	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba rzutów leczenia krwawień	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]			
	II połowa 2020	2021	2022	2023
<b>Scenariusz istniejący</b>				
OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
aPCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
rFVIIa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]			
	II połowa 2020	2021	2022	2023
<b>Scenariusz nowy</b>				
OBI	■	■	■	■
aPCC	■	■	■	■
rFVIIa	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
OBI	■	■	■	■
aPCC	■	■	■	■
rFVIIa	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dot. liczebności populacji docelowej ■ na podstawie której określono liczbę rzutów leczenia krwawień określono na podstawie danych NCK. Komentarz do przyjętej liczby populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu”. Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig wskazuje, że obecna liczba chorych w Polsce na AHA to ~50-60 osób, jednakże wskazuje na brak wiarygodnych danych. Należy wskazać, że liczba podana przez eksperta obejmuje wszystkich pacjentów w Polsce, natomiast liczebność oszacowana przez autorów BIA dot. pacjentów, u których wymagane jest leczenie koncentratami omijającymi inhibitor
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto długość horyzontu czasowego zgodną z czasem obowiązywania Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023, w ramach którego finansowane są czynniki krzepnięcia stosowane w leczeniu krwawień w populacji docelowej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	nd	Ocena dot. finansowania preparatu Obizur w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego. Założenia dot. finansowania w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 przyjęto poprawnie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przyjęto arbitralnie przyszły udział preparatu Obizur w rzutach leczenia krwawień u pacjentów z populacji docelowej na [redacted] w kolejnych latach analizy. Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig wskazuje, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej finansowaniem wynosiłaby 5-10%.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	W ramach prac nad analizą wystąpiono do NCK o dane nt. liczebności populacji docelowej oraz ilości stosowanych w ramach terapii omijającej czynników krzepnięcia. NCK przekazał Agencji dane wygenerowane z aplikacji SMPT (NFZ). Przekazane dane są spójne z założeniami przyjętymi w analizie. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	nd	Ocena dot. finansowania preparatu Obizur w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	nd	Jw.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	nd	Jw.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

#### **Ograniczenia analizy wpływu na budżet wg autorów BIA załączonej do zlecenia MZ:**

- „Prognozę liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane z bazy NCK opisującej epizody krwawień u wszystkich pacjentów z hemofilią nabytą w Polsce. Roczne dane o pacjentach z krwawieniami związanymi z hemofilią nabytą nie wykazywały wyraźnych trendów. W związku z tym w analizie uwzględniono roczną liczbę pacjentów z populacji docelowej na podstawie wartości średniej z lat poprzednich.
- Dane z bazy danych NCK nie pozwalały na jednoznaczną identyfikację poszczególnych epizodów krwawienia. Dopasowanie rekordów do epizodów krwawienia przeprowadzone zostało w sposób subiektywny przy uwzględnieniu danych dotyczących liczby dni przetoczeń i daty wygenerowania kolejnych zleceń. Postępowanie takie wpływa na niepewność oszacowania następujących parametrów:
  - roczna liczba krwawień na pacjenta, u którego występuje przynajmniej jedno krwawienie,
  - liczba rzutów leczenia przypadających na pojedynczy epizod krwawienia,
  - dawka BPA na rzut leczenia epizodu krwawienia,
  - rozpowszechnienie schematów terapeutycznych uwzględnionych w analizie.
- Dawkowanie OBI określono na podstawie wyników badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej. Tak określona dawka na rzut leczenia epizodu krwawienia może nie odzwierciedlać realnej dawki preparatu, która będzie stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej.
- Rozpowszechnienie OBI w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej określono w sposób arbitralny.

### 6.3.1. Ocena modelu

Populację docelową, wskazaną w analizie stanowią dorośli pacjenci z nabytą hemofilią typu A, u których występuje epizod krwawienia wymagający stosowania czynników omijających. Populacja docelowa, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

W analizie określono koszty stosowania ocenianych interwencji biorąc pod uwagę ogólną liczbę rzutów leczenia krwawienia w populacji docelowej. Liczbę rzutów określono na podstawie danych NCK biorąc pod uwagę: Liczbę dorosłych pacjentów z hemofilią A wymagających leczenia czynnikami omijającymi, średnią liczbę epizodów krwawień na rok na pacjenta oraz średnią liczbę rzutów leczenia przypadających na jeden epizod krwawienia.

#### Dane NCK

W ramach prac nad analizą wystąpiono do NCK o dane nt. liczebności populacji docelowej oraz ilości stosowanych w ramach terapii omijającej czynników krzepnięcia. NCK przekazał Agencji dane wygenerowane z aplikacji SMPT NFZ. Przekazane dane dotyczyły lat 2015-2019. Szczegółowe wartości przedstawiono w rozdziale 3.3. „Liczebność populacji”. Autorzy BIA podczas prac nad analizą również posiłkowali się danymi NCK.

Na podstawie danych NCK można wskazać, iż średnia liczba dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią A na rok to 31 pacjentów. Z czego 12 (34,3%) pacjentom podano aPCC, a 23 (65,7%) pacjentom rFVIIa (łączna liczba pacjentów nie stanowi sumy pacjentów na poszczególnych czynnikach, ponieważ ten sam pacjent może pobierać więcej niż jeden rodzaj czynnika).

Biorąc pod uwagę koszty jednostkowe czynników omijających uwzględnionych w analizach (aPCC - 3,7800 PLN/IU i rFVIIa - 2840,00 PLN/mg) oraz łączną średnią ilość czynników zużywanych w leczeniu krwawień w latach 2015-2019 oszacowanej na podstawie danych NCK (aPCC – 1 217 600,0 IU/rok, rFVIIa – 7 599,8 mg/rok), określono wydatki ponoszone na leczenie krwawień czynnikami omijającymi w populacji docelowej (aPCC - 4,60 mln PLN, rFVIIa – 21,58 mln PLN, łącznie – 26,19 mln PLN).

#### Koszty porównywanych interwencji

W BIA analogicznie jak w analizie ekonomicznej uwzględniono sposób dawkowania OBI. Tym samym ograniczenia przedstawione w rozdziale 5.3 „Ocena metodyki analizy ekonomicznej” dot. dawkowania OBI mają zastosowanie w przypadku analizy wpływu na budżet.

#### Inne

W analizie wpływu na budżet założono, że wprowadzenie finansowania nowej substancji czynnej nie będzie wpływało na ogólną liczbę rzutów leczenia. Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig wskazuje, iż subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania OBI, to pacjenci, którzy reagują słabo lub nie reagują na leczenie rVII/APCC. Tym samym można wnioskować, że w tej grupie pacjentów OBI byłoby stosowane jako kolejna dodatkowa linia leczenia. Brak uwzględnienia zwiększenia liczby rzutów leczenia krwawień w populacji docelowej po wprowadzeniu dodatkowej opcji terapeutycznej może powodować, iż wyniki analizy są niedoszacowane. Analitykom Agencji nie udało się określić odsetka pacjentów, u których OBI stosowany byłby jako II lub III linia leczenia.

Istnieje prawdopodobieństwo, iż udział OBI w leczeniu krwawień w populacji docelowej został niedoszacowany, ze względu na zaletę OBI w stosunku do aPCC i rFVIIa, jaką jest możliwość monitorowania poziomu FVIII podczas terapii. Jednakże prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig wskazuje, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej finansowaniem wynosiłaby 5-10%.

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty interwencji oraz założenia odnośnie dawkowania leków. Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: dawkowanie preparatu OBI, przyszłego udziału preparatu Obizur w rzutach leczenia krwawień istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet załączonej do zlecenia MZ mogą być niedoszacowane. Wyniki analizy wrażliwości dla roku 2022 (dla którego prognozuje się osiągnięcie stanu równowagi),

Warto mieć na uwadze, iż budżet Narodowego Programu jest stały (finansowanie z budżetu będącego w dyspozycji Ministra Zdrowia, szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.2.1 „Oceniany sposób finansowania”).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet autorzy BIA przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 42. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA

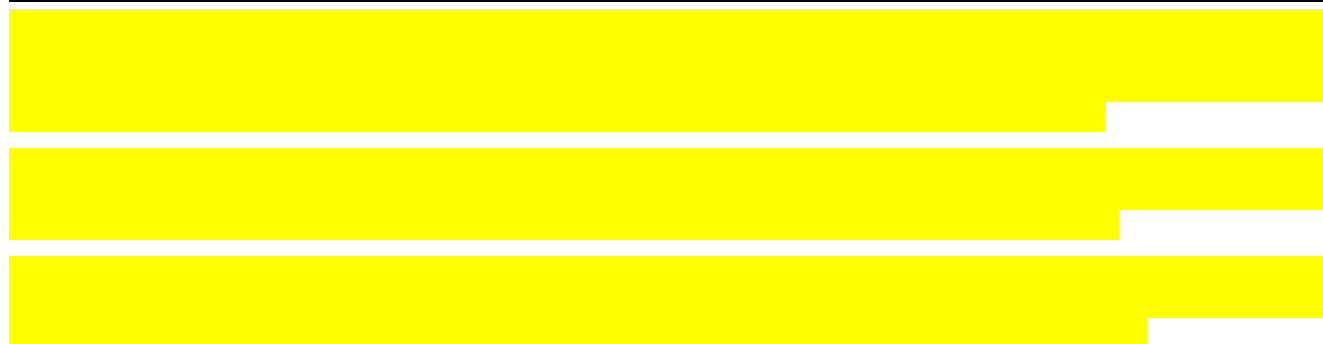
Zmienna modelu	Scenariusz	Wartość parametru
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości - koszty inkrementalne [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]			
	II połowa 2020	2021	2022	2023
<b>Analiza podstawowa</b>				
OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz A1</b>				
OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz A2</b>				
OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz B1</b>				
OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]			
	II połowa 2020	2021	2022	2023
<b>Scenariusz B2</b>				
OBI	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz C1</b>				
OBI	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz D1</b>				
OBI	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz D2</b>				
OBI	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz E1 (wariant minimalny)</b>				
OBI	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz E2</b>				
OBI	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz E3 (wariant maksymalny)</b>				
OBI	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz F1</b>				
OBI	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■



### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu BIA załączonego do zlecenia MZ oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.



## 6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie wpływu na budżet załączonej do zlecenia MZ stanowią dorośli pacjenci z nabytą hemofilią typu A, u których występuje epizod krwawienia wymagający stosowania czynników omijających. Populacja docelowa odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

[REDACTED]

[REDACTED]

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty interwencji oraz założenia odnośnie dawkowania leków. Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: dawkowanie preparatu OBI, przyszłego udziału preparatu Obizur w rzutach leczenia krwawień istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet załączonej do zlecenia MZ mogą być niedoszacowane. Wyniki analizy wrażliwości dla roku 2022 (dla którego prognozuje się osiągnięcie stanu równowagi), [REDACTED]

[REDACTED] Warto mieć na uwadze, iż budżet Narodowego Programu jest stały (zaplanowany na lata 2019-2023).

## 7. Uwagi do zapisów Programu

Zgodnie z zapisami Narodowego Programu, kryteria kwalifikacji do modułu 4, w ramach którego ma być finansowany susoctocogu alfa, obejmują następujące kryteria:

### Kryteria kwalifikacji

Spełnianie łącznie trzech kryteriów:

1. zgłoszenie pacjentów do Rady Programu – nie dotyczy wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII do nabytej hemofilii A,
2. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu.
3. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.

### Kryteria wyłączenia

1. Niepotwierdzenie się efektywności medycznej lub kosztowej wobec dotychczas stosowanych produktów leczniczych,
2. zgon,
3. ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytego Zespołu von Willebranda), wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie.

Warto zwrócić uwagę, że w/w kryteria kwalifikacji nie precyzują m.in. rodzaju hemofilii, wieku pacjentów, obecności inhibitora czynnika VIII, statusu miana inhibitora czynnika VIII, stanu klinicznego chorych, dawkowania leku, czy monitorowania terapii. Zapisy te wydają się być bardzo ogólnie sformułowane w porównaniu do zapisów programów lekowych B.15 oraz B.94 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Należy zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania oceniano stosowanie susoctocogu alfa w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A, spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Obizur (susoctocog alfa) w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.09.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Obizur, susoctocog alfa i recombinant porcine factor VIII. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację (HAS 2016). W rekomendacji zaleca się umieszczenie produktu leczniczego Obizur na liście refundowanych produktów do użytku szpitalnego, równocześnie wskazując, iż nie wykazano korzyści klinicznych w stosunku do obecnie stosowanych opcji leczenia ciężkich krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią. W rekomendacji zwrócono uwagę, że dane dotyczące skuteczności klinicznej są ograniczone, a profil bezpieczeństwa jest słabo udokumentowany oraz brak jest danych klinicznych dotyczących powstawania przeciwciał przeciwko rpFVIII po wielokrotnym podaniu leku - głównego ryzyka związanego z leczeniem. Zaznaczono również, że możliwe jest laboratoryjne monitorowanie skuteczności leku na podstawie pomiaru aktywności czynnika VIII, obok monitorowania stanu klinicznego pacjenta. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Obizur (susoctocog alfa)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2016	<p>Krótkie podsumowanie opinii komisji przejrzystości:</p> <p>Nie wykazano korzyści klinicznych w stosunku do obecnie stosowanych opcji leczenia ciężkich krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią.</p> <p><u>Najważniejsze punkty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lek Obizur posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wyłącznie w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią wywołaną przeciwciałami czynnika VIII.</li> <li>• Możliwe jest laboratoryjne monitorowanie skuteczności leku na podstawie pomiaru aktywności czynnika VIII, obok monitorowania stanu klinicznego pacjenta.</li> <li>• Dane dotyczące skuteczności klinicznej są ograniczone, a profil bezpieczeństwa jest słabo udokumentowany. Brak jest danych klinicznych dotyczących powstawania przeciwciał przeciwko rpFVIII po wielokrotnym podaniu leku - głównego ryzyka związanego z leczeniem.</li> </ul> <p><u>Korzyści ze stosowania produktu leczniczego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Obizur jest znaczna.</li> <li>• Obizur nie zapewnia dodatkowej klinicznej wartości w stosunku do obecnej strategii ciężkiego krwawienia u pacjentów z nabytą hemofilią.</li> <li>• Zaleca umieszczenie na liście refundowanych produktów do użytku szpitalnego.</li> </ul>

HAS - Haute Autorité de santé

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.05.2020, znak OIPPZ.405.105.2020.KP (data wpłynięcia do AOTMiT 26.05.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, w przedmiocie włączenia koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 w oparciu o ocenę skuteczności klinicznej w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwości realizacji w ramach budżetu Programu. W ramach zlecenia MZ przekazał Agencji komplet analiz HTA dla produktu leczniczego Obizur (susococog alfa).

Warto zwrócić uwagę, że kryteria kwalifikacji do modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 nie precyzują m.in. rodzaju hemofilii, linii leczenia, miana inhibitora czynnika VIII, stanu klinicznego chorych, statusu/miana przeciwciał przeciwko rpVIII, dawkowania leku, czy monitorowania terapii. Zapisy te wydają się być bardzo ogólnie sformułowane w porównaniu do zapisów programów lekowych B.15 oraz B.94 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Należy zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania oceniano stosowanie susococogu alfa w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A, spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).

### Problem zdrowotny

Nabyta hemofilia A (ang. acquired haemophilia A, AHA) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała upośledzające funkcję czynnika krzepnięcia VIII, co prowadzi do zmniejszenia jego aktywności w osoczu. Przeciwciała te określa się mianem krążącego antykoagulantu lub inhibitora czynnika VIII.

Roczną zapadalność na nabytą hemofilię A (AHA) szacuje się na około 1,5 na milion. Zapadalność na AHA wzrasta wraz z wiekiem, wynosząc około 0,045/milion wśród dzieci poniżej 16 r.ż. i 14,7/milion u osób powyżej 85 r.ż. Opublikowane kilka lat temu wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego, internetowego rejestru EACH2 (European Acquired Hemophilia Registry) wykazały, że mediana wieku w chwili rozpoznania AHA wynosi 73,9 lat. W przedziale wiekowym 20–40 lat nabyta hemofilia A jest częściej wykrywana u kobiet niż u mężczyzn. Wzrost zapadalności na AHA wśród młodych kobiet jest ściśle związany z okresem ciąży, a zwłaszcza pierwszymi 6–12 miesiącami po porodzie. W starszych grupach wiekowych, AHA jest nieco częściej wykrywana u mężczyzn.

### Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A (MASAC 2020, Windyga 2018 oraz HTRS 2017). We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się stosowanie rpFVIII, rFVIIa i aPCC w leczeniu krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A.

W zaleceniach MASAC 2020 i Windyga 2018 nie wskazano, który preparat powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu krwawień. W wytycznych HTRS 2017 przedstawiono zalecenie, iż rpFVIII może być stosowany jako lek pierwszego rzutu w przypadku krwawienia zagrażającemu życiu lub zagrażającemu utratą kończyny, gdy lek jest łatwo dostępny, brak jest obecności inhibitora rpFVIII i pomiar aktywności FVIII jest łatwo dostępny. Natomiast aPCC lub rFVIIa mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu w przypadku występuje krwawienie niezagrażającemu życiu lub zagrażającemu utratą kończyny, gdy lek jest łatwo dostępny, obecny jest wysoki poziom przeciwciała przeciwko rpFVIII (>10 BU) i pomiar aktywności FVIII nie jest łatwo dostępny. Tym samym w wytycznych HTRS 2017 nie wskazano, iż aPCC lub rFVIIa należy brać pod uwagę jako lek pierwszego wyboru w przypadku występowania krwawienia zagrażającemu życiu.

### Alternatywne technologie medyczne

Czynniki omijające: aPCC (koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny) oraz rFVIIa (rekombinowany czynnik VIIa) – stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii eksperta klinicznego oraz są finansowane w Polsce ze środków publicznych.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Populacja oceniana to dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII oraz epizodami krwawienia, którzy wymagają stosowania terapii omijającej.

W analizie klinicznej załączonej do zlecenia MZ uwzględniono 141 badań pierwotnych (w tym 95 opisów przypadków), opisanych łącznie w 159 publikacjach oraz 2 przeglądy systematyczne. Nie odnaleziono badań typu head to head umożliwiających bezpośrednio porównanie ocenianej interwencji z komparatorami, jak również badań pozwalających na dokonanie porównania pośredniego. W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego Agencji odnaleziono dodatkowo 3 opisy serii przypadków (Khan 2020, Campbell 2020 i Zanon 2020) oraz wersję pełnotekstową publikacji Abou-Ismaïl 2019 (Abou-Ismaïl 2020). Z uwagi na szeroki zakres analizy, Agencja ograniczyła opracowanie do przedstawienia szczegółowych wyników badań wyższej wiarygodności, tj. badań eksperymentalnych – w ramach opracowania przedstawiono szczegółowo wyniki badania OBI-1-301/301a, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OBI w populacji pacjentów z AHA i epizodem krwawienia. Wyniki badań niższej wiarygodności przedstawione zostały skrótowo.

OBI-1-301/301a to wielośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne fazy 2/3 przeprowadzone metodą otwartej próby. Do badania OBI-1-301/301a włączono łącznie 29 dorosłych pacjentów z AHA oraz krążącym inhibitorem przeciwko FVIII z ciężkim epizodem krwawienia w wywiadzie. Wyniki z zakresu skuteczności analizowano dla 28 pacjentów z potwierdzoną AHA (mITT), bezpieczeństwo analizowano dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (analiza ITT).

### Skuteczność na podstawie badania OBI-1-301/301a

W ocenie badacza, pozytywną odpowiedź na leczenie w ciągu 24 h od podania OBI odnotowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia. U 95% pacjentów odpowiedź tą odnotowano już w 8 h po przyjęciu dawki początkowej. U 86% pacjentów terapię oceniono jako skuteczną w ciągu 24 h od podania pierwszej dawki.

Sukces terapeutyczny uzyskano w przypadku 86% krwawień pierwotnych. Analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie przeciwkrwotoczne wykazała, iż ogólne powodzenie leczenia osiągnięto w przypadku 94% krwawień pierwotnych w populacji pacjentów, u których nie stosowano leków przeciwkrwotocznych bezpośrednio przed pierwszym zastosowaniem OBI oraz w przypadku 73% krwawień pierwotnych, w populacji pacjentów leczonych wcześniej innymi preparatami (np. rFVIIa, aPCC, kwas traneksamowy). Czterech pacjentów, u których nie zaobserwowano sukcesu terapeutycznego, wycofano z udziału w badaniu przed dokonaniem ostatecznej oceny leczenia.

W badaniu odnotowano 33 epizody krwawienia współwystępującego i/lub wtórnego (n = 17 pacjentów), z czego 70% z nich opanowano w ciągu dwóch dni leczenia OBI. Ustąpienie krwawienia lub jego kontrolę w 47% przypadków obserwowano po 8 h od podania OBI.

Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał anty-pFVIII na początku badania (n = 10) pozytywną odpowiedź na leczenie w ciągu 24 h od podania OBI odnotowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia.

### Bezpieczeństwo na podstawie badania OBI-1-301/301a

U 93% pacjentów leczonych OBI w badaniu zaobserwowano wystąpienie TEAE (Treatment emergent adverse events - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia). Zdarzenia te miały najczęściej charakter łagodny lub umiarkowany, u 4 pacjentów wskazuje się na prawdopodobny związek między TEAE a przyjmowanym leczeniem. Wystąpienie SAE (serious adverse event – ciężkie zdarzenia niepożądane) odnotowano natomiast u 13 chorych, przy czym w ocenie autorów były to zdarzenia niezwiązane z leczeniem.

W trakcie trwania badania OBI-1-301/301a odnotowano 7 zgonów: 3 przypadki sepsy, 3 zgony związane z krwawieniem (1 dojelitowe, 2 śródczaszkowe) oraz jeden przypadek niewydolności nerek. Mimo, iż część zgonów była spowodowana krwawieniem, żaden przypadek, w ocenie niezależnej komisji (DSMB), nie został uznany za związany z interwencją lub brakiem skuteczności OBI.

### Skuteczność na podstawie badań obserwacyjnych oraz opisów serii przypadków

W PS uwzględniono łącznie 7 badań dla OBI, które obejmowały dane dla 46 pacjentów. Większość doniesień dotyczyła kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii omijającej, a część krwawień zakwalifikowano jako zagrażające życiu (ciężkie). W ponad 80% (zakres: 71-100%) przypadków osiągnięto sukces terapeutyczny.

Autorzy publikacji Abou-Ismaïl 2020 wnioskuje, że rFVIII był początkowo skuteczny u wszystkich pacjentów. Jednak jego stosowanie jest związane z powstaniem inhibitora rFVIII, co zmniejsza skuteczność terapii i czas trwania efektu.

W badaniu Khan 2020 Obizur zastosowano w dawce początkowej niższej (50-80 U/kg) niż dawka zarejestrowana (200 U/kg). Ocenianych pacjentów z minimalną ilością wykrywalnych przeciwciał anti-rpFVIII, początkowo leczono stosując znacznie niższe dawki nasycające susoctocogu alfa niż w poprzednio opublikowanych badaniach, osiągając wzrost FVIII o około 0,7–2,0 U/kg i dobrą odpowiedź hemostatyczną bez powstawania nowych inhibitorów rpFVIII. W badaniu Campbell 2020 trzech z czterech pacjentów osiągnęło całkowitą remisję i zostało odstawionych od immunosupresji. Autorzy wnioskuje, że rekombinowany świński FVIII jest skuteczny w leczeniu ostrych krwawień w nabytej hemofilii, w tym opornych na środki omijające. W badaniu Zanon 2020 wszyscy pacjenci osiągnęli całkowite ustąpienie nabytej hemofilii i żadne nawroty nie zostały zgłoszone. Autorzy konkludują, że susoctocog-alfa jest skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nabytą hemofilią, również w przypadku dawki niższej niż zalecana.

### **Bezpieczeństwo na podstawie badań obserwacyjnych oraz opisów serii przypadków**

W jednym badaniu obserwacyjnym (Tarantino 2017) zareportowano 3 zgony wśród 7 badanych pacjentów (43%), w tym 2 związane z krwawieniem i brakiem odpowiedzi na leczenie OBI, w pozostałych dwóch badaniach oceniających ten punkt końcowy nie odnotowano zdarzeń śmiertelnych. W dwóch badaniach Martin 2016 i Abou-Ismael 2019 u większości pacjentów doszło do zwiększenia miana przeciwciał anti-pFVIII w trakcie terapii lub stwierdzono występowanie przeciwciał anti-pFVIII wykształconych de novo, co przyczyniło się do spadku odpowiedzi na leczenie i/lub braku kontroli krwawienia wtórnego.

Autorzy publikacji Abou-Ismael 2020 wnioskuje, że rpFVIII był bezpieczny. Stosowanie rpFVIII może prowadzić jednak do wzrostu miana przeciwciał skierowanych wobec ludzkiego inhibitora FVIII. Do oceny częstości występowania takich wyników leczenia konieczne jest przeprowadzenie większego badania.

W badaniu Campbell 2020 sześć incydentów krwawień leczono rpFVIII, z których trzy były początkowo odporne na leczenie rekombinowanym VIIa. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z rpFVIII. Jeden pacjent zmarł przed osiągnięciem częściowej remisji, w następstwie incydentu niedokrwienia tętniczego. Według autorów publikacji Zanon 2020 susoctocog alfa jest bezpieczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nabytą hemofilią, a pojawienie się niskiego miana inhibitorów rpFVIII nie było istotne klinicznie, żaden pacjent nie doświadczył komplikacji.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Obizur w ocenianej populacji.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Wartość ceny zbytu netto preparatu Obizur, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania aPCC na rzut leczenia krwawienia wynosi [redacted]. Natomiast wartość ceny zbytu netto preparatu Obizur, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania rFVIIa na rzut leczenia krwawienia wynosi [redacted].

W ramach AE załączonej do zlecenia MZ oszacowano cenę zbytu netto preparatu Obizur, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od średniego kosztu stosowania aPCC i rFVIIa ważonego ich aktualnymi udziałami w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA w Polsce. Wyznaczona średnia cena zbytu netto zrównująca koszty wynosi [redacted].

W związku z finansowaniem ocenianych terapii zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach w opinii Agencji nie mają zastosowania okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

### **Uwagi do zapisów programu**

Kryteria kwalifikacji do modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 nie precyzują m.in. rodzaju hemofilii, wieku pacjentów, obecności inhibitora czynnika VIII, statusu miana inhibitora czynnika VIII, stanu klinicznego chorych, dawkowania leku, czy monitorowania terapii. Zapisy te wydają się być bardzo ogólnie sformułowane w porównaniu do zapisów programów lekowych B.15 oraz B.94 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Należy zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania oceniano stosowanie susoctocogu alfa w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A, spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).

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

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację (HAS 2016) – w rekomendacji zaleca się umieszczenie produktu leczniczego Obizur na liście refundowanych produktów do użytku szpitalnego, równocześnie wskazując, iż nie wykazano korzyści klinicznych w stosunku do obecnie stosowanych opcji leczenia ciężkich krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią. W rekomendacji zwrócono uwagę, że dane dotyczące skuteczności klinicznej są ograniczone, a profil bezpieczeństwa jest słabo udokumentowany oraz brak jest danych klinicznych dotyczących powstawania przeciwciał przeciwko rpFVIII po wielokrotnym podaniu leku - głównego ryzyka związanego z leczeniem. Zaznaczono również, że możliwe jest laboratoryjne monitorowanie skuteczności leku na podstawie pomiaru aktywności czynnika VIII, obok monitorowania stanu klinicznego pacjenta.

### **Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.

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

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.



## 11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Abou-Ismaïl 2019</b>	Abou-Ismaïl M, Vuuyala S, Prunty J, Schmaier A, Nayak L. (2019) Short-Term efficacy of recombinant porcine factor VIII in patients with acquired factor VIII inhibitors. <i>Haemophilia</i> (25):3.
<b>Abou-Ismaïl 2020</b>	Abou-Ismaïl, Mouhamed Yazan, et al. "Short term efficacy of recombinant porcine factor VIII in patients with factor VIII inhibitors." <i>Haemophilia</i> (2020).
<b>Amano 2017</b>	Amano K, Seita I, Higasa S, Sawada A, Kuwahara M, Shima M. (2017) Treatment of acute bleeding in acquired haemophilia A with recombinant activated factor VII: analysis of 10-year Japanese postmarketing surveillance data. <i>Haemophilia</i> 23(1):50–58.
<b>ACQUI-7</b>	Borel-Derlon A, Guillet B, Aouba A. (2016) NovoSeven in the treatment of acquired hemophilia A: results from the ACQUI-7 prospective study in France. Dostęp: <a href="http://www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/WFH2016/aula/-PO-W_4_WFH2016.pdf">http://www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/WFH2016/aula/-PO-W_4_WFH2016.pdf</a> Derlon AB, Guillet B, Aouba A, Borg JY. (2017) Novoseven in the Treatment of Acquired Haemophilia A: A results from the Prospective Study (ACQUI-7) in France. <i>Haemophilia</i> 23(2):38 Observational Study on the Use of NovoSeven® for Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285089">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285089</a>
<b>Baudo 2004</b>	Baudo F, Cataldo F de, Gaidano G, Hemophilia I registry of acquired. (2004) Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa: data from the Italian registry of acquired hemophilia. <i>Haematologica</i> 89(6):759–761.
<b>CARE</b>	Sun B, Xue F, Feng Y, Sun J, Yu Z, Hou M, Zhang J, Zeng X, Zhao Y, Lian S, Huang M, Niu T, Cui Z, Wu J, Yang R. (2019) Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. <i>Br. J. Haematol.</i> 187(5):653–665.
<b>Chai-Adisaksopha 2014</b>	Chai-Adisaksopha C, Rattaritramrong E, Norasetthada L, Tantiworawit A, Nawarawong W. (2014) Younger age at presentation of acquired haemophilia A in Asian countries: a single-centre study and systematic review. <i>Haemophilia</i> 20(3):e205-210.
<b>Crea 2017</b>	Crea R, Huang J-F, Bajwa N, Gringeri A. (2017) United States Post-Marketing Safety (PMS) Study of rpFVIII in Patients with Acquired Hemophilia A: Preliminary Data. <i>Blood</i> 130(Suppl 1):3686.
<b>Crea 2018</b>	Crea R, Mauric O, Chen J. (2018) Recombinant Porcine Factor VIII Post-marketing Safety Studies in the European Union (EU) and United States (US). <i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis</i> 2:94–95.
<b>Daughety 2017</b>	Daughety M, Shatzel J, Deloughery T. (2017) Outcomes in Acquired Hemophilia A Based in the Choice of Hemostatic Agent: A Single Institution Retrospective Cohort Study. <i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis</i> 1:679.
<b>Delgado 2002</b>	Delgado J, Villar A, Jimenez-Yuste V, Gago J, Quintana M, Hernandez-Navarro F. (2002) Acquired hemophilia: a single-center survey with emphasis on immunotherapy and treatment-related side-effects. <i>Eur. J. Haematol.</i> 69(3):158–164.
<b>EACH 2</b>	Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P, EACH2 registry contributors. (2012) Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. <i>Blood</i> 120(1):39–46. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Lévesque H, EACH2 Registry Contributors. (2012) Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). <i>J. Thromb. Haemost.</i> 10(4):622–631.
<b>Ellsworth 2018</b>	Ellsworth P, Chen SL, Key NS, Kasthuri RS, Mooberry MJ, Ma AD. (2018) Recombinant porcine FVIII in acquired hemophilia: Decreased product usage when used upfront, non-utility of baseline porcine Bethesda titer, and confirmation of dosing algorithm. <i>Blood</i> (132):2474.
<b>F.A.I.R.</b>	Zanon E, Pasca S, Santoro C, Gamba G, Siragusa SM, Rocino A, Cantori I, Federici AB, Mameli L, Giuffrida G, Falanga A, Lodigiani C, Santoro RC, Milan M, Ambaglio C, et al. (2018) Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) in acquired haemophilia A: a large multicentre Italian study - the FAIR Registry. <i>Br. J. Haematol.</i> Zanon E, Pasca S, Siragusa S, Napolitano M, Santoro C, Mameli L, Rocino A, FAIR Study Group. (2018) Low dose of aPCC after the initial treatment in acquired haemophilia A is useful to reduce bleeding relapses: Data from the FAIR registry. <i>Thromb. Res.</i> 174:24–26.
<b>FEIBA PASS</b>	Zanon E, Milan M, Gamba G, Giuffrida G. (2017) Results from Italian registry of activated prothrombin complex concentrate in acquired hemophilia a: The fair study. <i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.</i> 1:159–160. Zanon E, Milan M, Gamba G. (2015) Activated prothrombin complex concentrate in acquired hemophilia A: an Italian registry-THE F.A.I.R. study. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> 13(2):103. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, Numerof R, Novack A, Doralt JE, Romanov V, Gringeri A, FEIBA PASS Study group. (2016) Global Post-Authorization Safety Surveillance Study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). <i>Blood Coagul. Fibrinolysis</i> 27(5):551–556.

- FEIBHAC** Borg JY, Négrier C, Durieu I, Dolimier E, Masquelier AM, Lévesque H, FEIBHAC Study Group. (2015) FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French „FEIBA dans l'hémophilie A acquise” (FEIBHAC) registry. *Haemophilia* 21(3):330–337.
- Gavva 2016** Gavva C, Hofmann SL, Rambally S, Shen Y-M, Simone ND, Sarode R. (2016) Alternating Activated Prothrombin Complex Concentrate and Recombinant Activated Factor VII in the Successful Treatment of Patients with Acquired Hemophilia A. *Blood* 128(22):4967–4967.
- Goudemand 2004** Goudemand J. (2004) Treatment of bleeding episodes occurring in patients with acquired haemophilia with FEIBA: the French experience. *Haemophilia* 10(Suppl. 3):70.
- Grunewald 2001** Grünwald M, Beneke H, Günther C, Germowitz A, Brommer A, Griesshammer M. (2001) Acquired haemophilia: experiences with a standardized approach. *Haemophilia* 7(2):164–169.
- Holme 2005** Holme PA, Brosstad F, Tjønnfjord GE. (2005) Acquired haemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. *Haemophilia* 11(5):510–515.
- Huang 2015** Huang S-Y, Tsay W, Lin S-Y, Hsu S-C, Hung M-H, Shen M-C. (2015) A study of 65 patients with acquired hemophilia A in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 114(4):321–327.
- Ivanova 2016** Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Zak P, Dulicek P. (2016) Management of acquired hemophilia: a single center experience. Dostęp: [https://www.postersessiononline.eu/pr/aula\\_poster.asp?congreso=732723414&direccion\\_posters=Seleccion&pagina\\_posters=2&ordenacion=n\\_poster&cod\\_congreso\\_integracion=&pst\\_clave=&buscar=&swAcceso=&swAccesoAdmin=&cod\\_congreso\\_aula\\_rel=&busqueda\\_rapida=&tipo=autor&texto=&texto2=&grupo2\\_aula=&grupo=&texto\\_ident=](https://www.postersessiononline.eu/pr/aula_poster.asp?congreso=732723414&direccion_posters=Seleccion&pagina_posters=2&ordenacion=n_poster&cod_congreso_integracion=&pst_clave=&buscar=&swAcceso=&swAccesoAdmin=&cod_congreso_aula_rel=&busqueda_rapida=&tipo=autor&texto=&texto2=&grupo2_aula=&grupo=&texto_ident=)
- Ivanova 2017** Ivanova E, Kostal M, Sadilek P. (2017) Treatment of acquired hemophilia: a single center experience. *Haemophilia* 23(2):e2
- Kanagasabapathy 2009** Kanagasabapathy P, Greensmith H, Bevan DH, Austin S. (2009) Management of acquired haemophilia A - single centre experience. *International Society in Thrombosis and Haemostasis* 7(2):1162.
- Kelkar 2017** Kelkar A, Martial A, Morell J, Sreenivasappa S. (2017) Epidemiology and Management of Acquired Hemophilia A in a Single Hospital System. *Blood* 130(Suppl 1):4870–4870.
- Khan 2020** Khan, Dalia, et al. "Acquired haemophilia A treated with recombinant porcine factor VIII: a single centre UK experience." *British Journal of Haematology* 189.4 (2020): e130-e133.
- Kruse-Jarres 2015** Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, Drebes A, Gomperts E, Bourgeois C, Mo M, Novack A, Farin H, Ewenstein B. (2015) Efficacy and safety of OBI-1, an antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired hemophilia A. *Haemophilia* 21(2):162–170. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.12627> [dostęp: 25.09.2020 r.]
- Kyriakou 2002** Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Passam FH, Foundouli K, Matalliotakis E, Koutroubakis IE, Kourelis TV, Chalkiadakis G, Manoussos ON. (2002) Acquired inhibitors to coagulation factors in patients with gastrointestinal diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14(12):1383–1387.
- Martin 2016** Martin K, Kasthuri R, Mooberry MJ, Chen S-L, Key NS, Ma AD. (2016) Lower doses of recombinant porcine factor VIII maintain excellent haemostatic efficacy. *Haemophilia* 22(6):e549–e551. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119759/pdf/nihms797137.pdf> [dostęp: 25.09.2020 r.]
- Mingot-Castellano 2017** Mingot-Castellano ME, Pérez-Montes R, Canaro M, Marco A, Calle-Gordo V, Heiniger AI. (2017) Successful Treatment of Bleeding in Acquired Hemophilia A with Activated Prothrombin Complex Concentrate in Spain. *Blood* 130(Suppl 1):3688–3688
- NG 2006** Ng HJ, Tan DCL, Lee LH. (2006) Treatment and outcome of acquired haemophilia A with a standard conventional regimen in a cohort without associated conditions. *Haemophilia* 12(4):423–428.
- Ogawa 2017** Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiyama H, Ishizaki T, Mitsui T, Gouda F, Ieko M, Ichinose A, Nojima Y, Handa H. (2017) Clinical characteristics and outcomes of acquired hemophilia A: experience at a single center in Japan. *Int. J. Hematol.* 106(1):82–89.
- Qi 2014** Qi X, Zhao Y, Li K, Fan L, Hua B. (2014) Evaluating and monitoring the efficacy of recombinant activated factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 25(7):754–760.
- SACHA** Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H, SACHA Study Group. (2013) Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée) registry. *Haemophilia* 19(4):564–570.
- Saito 2016** Saito M, Kanaya M, Izumiyama K, Mori A, Irie T, Tanaka M, Morioka M, Ieko M. (2016) Treatment of bleeding in acquired hemophilia A with the proper administration of recombinant activated factor VII: single-center study of 7 cases. *Int J Gen Med* 9:393–399.
- Sallah 2004** Sallah S. (2004) Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 10(2):169–173.
- Sally 2020** Sally, Campbell, et al. "Acquired haemophilia and haemostatic control with recombinant porcine FVIII: case series." *Internal Medicine Journal* (2020).
- Scharf 2011** Scharf RE, Gheisari R, Bomke B, Hoffmann T. (2011) Improved prognosis of acquired hemophilia A (AHA): results of the duesseldorf monocenter study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9(2):1–970.
- Schep 2019** Schep S, Dijk W van, Beckers EAM, Meijer K, Coppens M, Eikenboom J, Leebeek FWG, Vulpen LFD van, Schutgens REG. (2019) Acquired haemophilia A: 25 years of experience in the Netherlands. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (3):119–120.
- Smejkal 2010** Smejkal P, Bulikova A, Matyskova M. (2010) Acquired factor VIII inhibitor: report of 19 cases. *Haemophilia* 16(4):1–158.

**Sottilotta 2018** Sottilotta G, Oriana V, Luise F, Piromalli A. (2018) Ten-year experience of a single center for acquired haemophilia management. *Blood Transfus* 16(Suppl 4):501.

**Sottilotta 2019** Sottilotta G, Luise F, Oriana V, Piromalli A, Calafiore V, Cutuli V, Nicolosi D, Giuffrida G. (2019) Acquired hemophilia management: Experience of two Centres. *Haemophilia* (25):91–92.

**Stankovikij 2014** Stankovic S, Smilevska T, Trakova S. (2014) Acquired Hemophilia A: Presentation of 5 cases. Dostęp: [https://www.postersessiononline.eu/pr/aula\\_foro3.asp?acc\\_hilo=536246716&acc\\_tema=6590&cod\\_foro=669639229&cod\\_congreso=893444240&lugar=congreso&nombro\\_hilo=Acquired%20Hemophilia%20A:%20Presentati on%20of%205%20cases&c=&mod\\_cl=](https://www.postersessiononline.eu/pr/aula_foro3.asp?acc_hilo=536246716&acc_tema=6590&cod_foro=669639229&cod_congreso=893444240&lugar=congreso&nombro_hilo=Acquired%20Hemophilia%20A:%20Presentati on%20of%205%20cases&c=&mod_cl=)

**ST-LOUIS 2010** St-Louis J, Meilleur C, Demers C. (2010) Efficacy and safety of repeated doses of aPCC (FEIBA) in elderly patients with acquired hemophilia A and severe bleeding. *Haemophilia* 16(4):3.

**Tarantino 2017** Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, Roberts JC, Sholzberg M. (2017) Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia* 23(1):25–32. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.13040> [dostęp: 25.09.2020 r.]

**Yap 2013** Yap E, Lee S, Saw S, Chee Y. (2013) A retrospective study of treatment and outcome of consecutive patients with Acquired Haemophilia A. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 11(2):1032.

**Zanon 2012** Zanon E, Barbar S, Brandolin B. (2012) Treatment of bleeding episodes on acquired hemophilia A: a standardized protocol with FEIBA. *Blood Transfus* 10(4):87.

**Zanon 2015** Zanon E, Milan M, Gamba G, Ambaglio C, Saggiolato G, Spiezia L, Montani N, Prandoni P. (2015) Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb. Res.* 136(6):1299–1302.

**Zanon 2020** Zanon, Ezio, et al. "Susoctocog-alfa (Obizur) in the treatment of nine elderly patients with acquired haemophilia A: an Italian multicentre real world experience." *Blood Transfusion* 18.4 (2020): 312.

**Zhang 2015** Zhang X-H, Zhu X-L, Niu T, Sun J, Liu H, Feng R, Yang L-H, Wei Q, Ma Q-H, Wang Q-M, Feng F-E, Fu H-X, Mo X-D, Lv M, Huang X-J. (2015) Combination of FVIII and low-dose rFVIIa improves haemostasis in acquired haemophilia A patients: a collaborative controlled study. *Thromb. Res.* 135(5):835–840.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

**HAS 2016** Haute Autorité de santé. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. OBIZUR (susoctocog alfa), porcine recombinant factor VIII. November 2016 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/obizur\\_summary\\_ct15521.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/obizur_summary_ct15521.pdf) [dostęp: 14.09.2020 r.]

**HTRS 2017** Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017;92(7):695-705. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.24777> [dostęp: 11.09.2020 r.]

**MASAC 2020** Medical and Scientific Advisory Council. Masac Recommendations Concerning Products Licensed For The Treatment Of Hemophilia And Other Bleeding Disorders (Revised February 2020). MASAC Document #263 [https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/263\\_treatment.pdf](https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/263_treatment.pdf) [dostęp: 11.09.2020 r.]

**Windyga 2018** Windyga J, Baran B, Odnoczek E et al. Wytuczne postępowania w nabytej hemofilii A. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2018;3(4):175-188. <file:///C:/Users/M61E0~1.RED/AppData/Local/Temp/63134-176893-3-PB-1.pdf> [dostęp: 11.09.2020 r.]

#### Pozostałe publikacje

**ChPL Obizur** Charakterystyka Produktu leczniczego Obizur. Ostatnia aktualizacja 06.03.2020 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obizur-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obizur-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 10.09.2020 r.]

**Ewenstein 2002** Ewenstein BM, Avorn J, Putnam KG, Bohn RL. (2002) Porcine factor VIII: pharmacoeconomics of inhibitor therapy. *Haemophilia* 8 Suppl 1:13–16; discussion 28–32.

**Kim 2019** Kim CH, Simmons SC, Wang D, Najafzadeh P, Azad A, Pham HP. (2019) An economic analysis of different treatments for bleeding in patients with acquired haemophilia. *Vox Sanguinis*.

**Narodowy Program** Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilii i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Aktualizacja 18.06.2020 r. [file:///C:/Users/M61E0~1.RED/AppData/Local/Temp/Aktualizacja\\_Narodowego\\_Programu\\_Leczenia\\_Chorych\\_na\\_Hemofilii%20i\\_Pokrewne\\_Skazy\\_Krwotoczne\\_2019-2023\\_18062020.pdf](file:///C:/Users/M61E0~1.RED/AppData/Local/Temp/Aktualizacja_Narodowego_Programu_Leczenia_Chorych_na_Hemofilii%20i_Pokrewne_Skazy_Krwotoczne_2019-2023_18062020.pdf) [dostęp: 10.09.2020 r.]

**Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.

**Szczekliak 2016** Gajewski P, Interna Szczekliak 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2016.

## 12. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Obizur stosowanego w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A, [REDAKTOWANE], Kraków – luty 2020.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Obizur stosowanego w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A, [REDAKTOWANE], Kraków – luty 2020.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Obizur stosowanego w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A, [REDAKTOWANE], Kraków – kwiecień 2020.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Obizur stosowanego w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A, [REDAKTOWANE], Kraków – kwiecień 2020.