



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wnioski o objęcie refundacją
leków Idelvion (albutrepenakog alfa)
w ramach programu lekowego:
„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B
(ICD-10 D 66, D67)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.35.2020

Data ukończenia: 12.11.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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: CSL Behring GmbH

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ABR	roczna częstość krwawień (ang. annualized bleeding rate)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AsBR	roczna częstość spontanicznych krwawień (ang. annualized spontaneous bleeding rate)
AUC	pole pod krzywą stężenia od czasu (ang. area under curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CV	współczynnik zmienności (ang. coefficient of variation)
EHL	przedłużony okres półtrwania (ang. extended half-life)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAEMO-QoL	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z hemofilią
HAS	Haute Autorité de Santé
HJHS	ang. Haemophilia Joint Health Score
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IMiD	Instytut Matki i Dziecka
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	odzysk przyrostowy (z ang. incremental recovery)
ITI	indukcja tolerancji immunologicznej (ang. Immune Tolerance Induction)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. international unit)
IVR	przyrostowy odzysk w warunkach in vivo
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MRT	średni czas obecności leku w organizmie (ang. mean residence time)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

pdFIX	osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX (z ang. Plasma-Derived Factor IX)
PKB	produkt krajowy brutto
RCKiK	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
rFIX	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (z ang. Recombinant Factor IX)
rFIXFc	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX połączony z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (ang. Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein)
rFIX-FP	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX połączony z albuminą (z ang. recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation)
SHL	standardowy kres półtrwania (ang. standard half-life)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych (Lekowych)
T_{1/2}	biologiczny okres półtrwania
Technologia	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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	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, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
V_{ss}	objętość dystrybucji w stanie równowagi (ang. Volume Of Distribution At Steady-State)
WHF	World Federation of Hemophilia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	50

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	74
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	77
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	81
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87
14.	Źródła.....	88
15.	Załączniki.....	91

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.09.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4604.207.2019.RB
dot. spraw: PLR.4600.1356.2017; PLR.4600.1357.2017;
PLR.4600.1358.2017; PLR.4600.1360.2017, 04.09.2020 r.

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Idelvion, albutrepenonakog alfa, 250 j.m., EAN: 5909991326166;
 - Idelvion, albutrepenonakog alfa, 500 j.m., EAN: 5909991326173;
 - Idelvion, albutrepenonakog alfa, 2000 j.m., EAN: 5909991326197;
 - Idelvion, albutrepenonakog alfa, 1000 j.m., EAN: 5909991326180.
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”.
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Idelvion 250 j.m. - ██████████ za opakowanie
 - Idelvion 500 j.m. - ██████████ za opakowanie
 - Idelvion 1000 j.m. - ██████████ za opakowanie
 - Idelvion 2000 j.m. - ██████████ za opakowanie
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring Strasse 76

35041 Marburg, Niemcy

Wnioskodawca

CSL Behring GmbH

ul. Branickiego 17

02-972 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.09.2020 r., znak PLR.4604.207.2019.RB dot. spraw: PLR.4600.1356.2017; PLR.4600.1357.2017; PLR.4600.1358.2017; PLR.4600.1360.2017, 04.09.2020 r. (data wpływu do AOTMiT 04.09.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Idelvion, albutrepenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1 fiol. proszku 1 fiol. rozp. zestaw do transferu, EAN: 5909991326166;
- Idelvion, albutrepenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 fiol. proszku 1 fiol. rozp. zestaw do transferu, EAN: 5909991326173;
- Idelvion, albutrepenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku 1 fiol. rozp. zestaw do transferu, EAN: 5909991326197;
- Idelvion, albutrepenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1 fiol. proszku 1 fiol. rozp. zestaw do transferu, EAN: 5909991326180

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.10.2020 r., znak OT.4331.35.2020.KLa.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.11.2020 r. pismem z dnia 02.11.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza Problemu Decyzyjnego. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. [REDACTED]. Aestimo s.c. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r., Kraków 2020 r.;
- Analiza Kliniczna. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. [REDACTED]. Aestimo s.c. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r., Kraków 2020 r.;
- Analiza Ekonomiczna. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. [REDACTED]. Aestimo s.c. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r., Kraków 2020 r.;
- Analiza wpływu na budżet płatnika. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. [REDACTED]. Aestimo s.c. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r., Kraków 2020 r.;
- Analiza racjonalizacyjna. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. [REDACTED]. Aestimo s.c. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r., Kraków 2020 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326166, • Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326173, • Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326197, • Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326180,
Kod ATC	B02BD04
Substancja czynna	albutrepenonakog alfa
Wnioskowane wskazanie	we wskazaniu wynikającym ze złożonego i uzgodnionego z Wnioskodawcą programu lekowego: B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”
Dawkowanie [ChPL]	<p>Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej zależą od stopnia ciężkości niedoboru IX czynnika krzepnięcia krwi, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Liczba podawanych pacjentowi jednostek IX czynnika wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnych standardów WHO dla produktów IX czynnika. Aktywność IX czynnika w osoczu jest wyrażana jako odsetek (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu zawartości IX czynnika w osoczu).</p> <p>Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika IX jest równoważna zawartości czynnika IX w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.</p> <p>Dla długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, zazwyczaj stosowane są dawki od 35 do 50 j.m. / kg raz w tygodniu. Niektórzy pacjenci, którzy są dobrze kontrolowani w schemacie raz w tygodniu mogą być leczeni dawką do 75 j.m./kg w odstępach 10-14 dniowych. U pacjentów powyżej 18 roku życia można rozważyć dalsze wydłużanie przerw w leczeniu.</p> <p>W niektórych przypadkach, szczególnie u młodszych pacjentów, konieczne mogą być krótsze odstępy pomiędzy dawkami lub wyższe dawki. Po wystąpieniu epizodów krwawienia w trakcie profilaktyki, pacjenci powinni jak tylko możliwe trzymać się dawkowania zalecanego w profilaktyce z dwiema dawkami Idelvionu podanymi w odstępie co najmniej 24 godzin, ale dłuższym niż uznawany za odpowiedni dla pacjenta.</p> <p>W dzieci i młodzieży w rutynowej profilaktyce zalecany schemat dawkowania to 35 do 50 j.m./kg raz w tygodniu.</p>
Droga podania	Do stosowania dożylnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Idelvion (INN: albutrepenonakog alfa) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX. Wydłużenie okresu półtrwania produktu IDELVION i zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową osiągnięto poprzez połączenie z rekombinowaną albuminą. Albumina jest naturalnym, obojętnym nośnikiem białkowym w osoczu, z okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Genetyczne połączenie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą wydłuża okres półtrwania czynnika IX.</p> <p>Idelvion pozostaje w krążeniu w stanie niezmienionym do czasu aktywacji czynnika IX, po czym albumina się odłącza, uwalniając czynnik IX (FIXa), który potrzebny jest do procesu krzepnięcia.</p>

Źródło: ChPL Idelvion

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1095/001 EU/1/16/1095/002 EU/1/16/1095/003 EU/1/16/1095/004
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawienia u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX). Idelvion może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedstawiania okresowych raportów o bezpieczeństwie.

Źródło: ChPL Idelvion

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) nie był dotychczas poddawany ocenie Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ■ za opakowanie Idelvion 250 j.m. ■ za opakowanie Idelvion 500 j.m. ■ za opakowanie Idelvion 1000 j.m. ■ za opakowanie Idelvion 2000 j.m.
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	■
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	we wskazaniu wynikającym ze złożonego i uzgodnionego z Wnioskodawcą programu lekowego: B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”
---	---

Świadczeniobiorcy uzgodnionego Programu Lekowego	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowe wnioski dotyczą objęcia refundacją albutrepenonakogu alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności.

[Redacted text]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10 D67 – Dziedziczny niedobór czynnika IX

Kod ICD-10 D67 obejmuje hemofilię typu B (choroba Christmasa), niedobór:

- czynnika IX (włączając defekt funkcjonalny);
- czynnika przeciwhemofilowego B (ang. *plasma thromboplastin component*, PTC).

Hemofilia B (choroba Christmasa) to choroba należąca do grupy wrodzonych skaz krwotocznych, polegająca na zaburzeniach krzepnięcia krwi spowodowanych zmniejszeniem aktywności czynnika IX (ang. factor IX, FIX).

Źródło: Szczeklik 2018, Windyga 2011

Klasyfikacja

Czynnik IX jest 415-aminokwasową proteazą serynową, syntetyzowaną w wątrobie. Wraz z czynnikami krzepnięcia II, VII i X stanowi grupę czynników zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna jest witamina K. Następstwem niedoboru czynnika IX jest powstanie skrzepu o słabej strukturze, który łatwo ulega rozpadowi, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień.

Rozróżnia się dwie postacie hemofilii: hemofilię A powodowaną brakiem lub niedoborem czynnika krzepnięcia krwi VIII oraz hemofilię B, której przyczyną jest brak lub niedobór czynnika krzepnięcia krwi IX. Niedobór lub brak czynnika krzepnięcia krwi wynika z mutacji genu odpowiedzialnego za kodowanie tego czynnika.

Każda postać hemofilii (A i B) jest dziedziczona w sposób recesywny, sprzężony z płcią. Hemofilia na ogół dotyka mężczyzn, których matki były nosicielkami hemofilii, jednakże część przypadków jest wynikiem mutacji spontanicznych, bez wcześniejszej historii rodzinnej. Hemofilia ujawnia się najczęściej na przełomie 1 i 2 r.ż. Rozpoznanie dokonuje się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających. Obraz kliniczny obu postaci choroby jest taki sam i można je różnicować jedynie poprzez wykonanie badań laboratoryjnych.

W zależności od poziomu niedoboru czynnika krzepnięcia rozróżnia się hemofilię:

- ciężką (< 1 j.m./dl lub < 1% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – charakteryzują ją samoistne krwawienia do stawów (głównie do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych) i do mięśni oraz nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, zabiegach chirurgicznych, zabiegach stomatologicznych. Dodatkowo, u około 5% chorych występują krwawienia śródczaszkowe. Do krwawień może dochodzić bez wyraźnej przyczyny;
- umiarkowaną (1-5 j.m./dl lub 1-5% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – krwawienia do mięśni i stawów po niewielkich urazach, nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, zabiegach chirurgicznych, ekstrakcjach zębów, zabiegach stomatologicznych;
- łagodną (> 5 j.m./dl lub 5-40% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.

Źródło: PTHIT 2016, Szczeklik 2018, WFH 2020, Klukowka 2012, Windyga 2010

Epidemiologia

Zgodnie z danymi World Federation of Hemophilia częstość występowania hemofilii ocenia się na około 1 na 10 000 urodzeń. Szacuje się, iż na hemofilię B choruje około 15-20% wszystkich chorych na hemofilię, natomiast pozostałe 80-85% pacjentów choruje na hemofilię A. Na podstawie corocznych, globalnych badań prowadzonych przez WFH, liczbę osób chorych na hemofilię na całym świecie szacuje się na około 400 000, przy czym zidentyfikowanych i potwierdzonych przypadków jest ok. 300 000.

Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. U około 30-50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest negatywny.

Od 1991 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie prowadzony jest komputerowy rejestr chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne. Do marca 2018 roku w rejestrze znalazło się 5708 osób, w tym 399 chorych na hemofilię B.

Źródło: WFH 2020, Narodowy Program 2019-2023 (NPLH 2020)

Tabela 5. Liczba chorych na hemofilię B w Polsce wykazana w bazie danych prowadzonej przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (stan na marzec 2018 roku).

Rodzaj skazy	Liczba chorych
Hemofilia B	399
Hemofilia B powikłana inhibitorem	4
Nosicielki hemofilii B	24

Źródło: Narodowy Program 2019-2023 (NPLH 2020)

Tabela 6. 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”.

Subpopulacja	Liczba chorych
Dorośli	193
Dzieci	54
Razem	247

Źródło: Narodowy Program 2019-2023 (NPLH 2020)

Tabela 7. Liczba chorych, którzy otrzymują koncentrat czynnika krzepnięcia w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (stan na czerwiec 2018 roku).

Subpopulacja	Liczba chorych
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX osoczopochodnym	34
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX rekombinowanym	23

Źródło: Narodowy Program 2019-2023 (NPLH 2020)

Leczenie

Leczenie hemofilii jest leczeniem objawowym, polegającym na uzupełnianiu niedoborów czynnika krzepnięcia krwi (leczenie substytucyjne). Koncentraty podaje się w celu zahamowania aktywnego krwawienia (leczenie

„na żądanie”) lub w celu prewencji występowania krwawień (profilaktyka krwawień). Podstawę leczenia stanowi leczenie domowe – pacjent lub rodzice/opiekunowie chorego dziecka zostają odpowiednio przeszkoleni, a następnie zgodnie z ustalonymi zasadami sami podają dożylnie koncentraty czynników krzepnięcia. Koncentraty są dostarczane bezpośrednio do domu pacjenta albo są przez niego odbierane z ośrodka lub RCKiK (Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa).

Zarówno w leczeniu i profilaktyce stosuje się preparaty zawierające niedoborowy czynnik krzepnięcia:

- koncentrat osoczo pochodny czynnika krzepnięcia IX (ang. *plasma derived factor IX*, pdFIX);
- koncentrat rekombinowany czynnika krzepnięcia IX (ang. *recombinant factor IX*, rFIX);
- koncentraty czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (ang. *extended half-life factor IX*, EHL-FIX).

Ponadto, w leczeniu hemofilii stosuje się również desmopresynę (1-deamino-8-D-arginino-wazopresynę, DDAVP) oraz leki hamujące fibryrolizę (antyfibrynolityki). Obecnie w leczeniu hemofilii B nie zaleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny (ang. *prothrombin complex concentrate*, PCC), ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Źródło: PTHTiT 2016, Windyga 2010

Powikłania

- **Powstanie inhibitora** – inhibitor neutralizuje podawany czynnik krzepnięcia i uniemożliwia skuteczne leczenie krwawień: przeciwciała przeciwko czynnikowi IX (inhibitor czynnika IX) pojawiają się u < 5% chorych z ciężką postacią hemofilii B.
- Artropatia hemofilowa, przewlekłe zapalenie błony maziowej – zaawansowana artropatia może być przyczyną kalectwa, stwierdza się ją u większości chorych dorosłych z ciężką postacią hemofilii.
- Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem preparatów krwi – ryzyko zakażenia m.in. HCV, HBV, HIV (dzięki stosowaniu procedur inaktywacji wirusów, od końca lat 80. XX w., ryzyko przeniesienia ich drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome).

Źródło: Szczeklik 2018, WFH 2020

Rokowanie

Naturalny przebieg hemofilii, szczególnie jej ciężkiej postaci, prowadzi do poważnego uszkodzenia stawów w następstwie krwawień dostawowych oraz przedwczesnej śmierci w wyniku trudnych do opanowania krwawień. Podawanie chorym preparatów krwi uzupełniających niedobory deficytowego czynnika krzepnięcia poprawia sytuację chorych na hemofilię.

Rokowanie co do życia i zdrowia oraz jakości życia jest korzystne, pod warunkiem zastosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Przeciętny czas życia chorych na ciężką hemofilię B jest obecnie niewiele krótszy niż przeciętny czas życia mężczyzn w populacji ogólnej. Dzięki powszechnie stosowanym programom pierwotnej profilaktyki krwawień pacjenci z ciężką hemofilią są praktycznie wolni od artropatii, a jakość ich życia prawie dorównuje jakości życia osób niechorujących na wrodzone skazy krwotoczne.

Źródło: Klukowska 2016, Szczeklik 2018, Windyga 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane z bazy NFZ

Tabela 8. Liczba chorych, którzy otrzymują koncentrat czynnika krzepnięcia w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” – dane z bazy NFZ

Subpopulacja	2016	2017	2018	2019
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX osoczo pochodnym	40	38	34	33
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX rekombinowanym	18	19	23	28

Opinie ekspertów**Tabela 9. Szacunkowa liczebność populacji docelowej na podstawie odpowiedzi ekspertów**

Ekspert	Epidemiologia				
	Subpopulacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak	Liczba wszystkich pacjentów chorych na hemofilię B	403	Do 5	10-15	Wg IHiT z 2019r
	Liczba pacjentów chorych na hemofilię B, poniżej 18 r.ż.	60	1-2	Ok. 50	Wg bazy NFZ z 2020
	Liczba pacjentów chorych na hemofilię B, poniżej 18 r.ż. stosujących czynniki o przedłużonym działaniu	0	0	0	nb
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	Liczba wszystkich pacjentów chorych na hemofilię B	-	-	-	-
	Liczba pacjentów chorych na hemofilię B, poniżej 18 r.ż.	Okolo 60 (w tym 2/3 otrzymuje profilaktykę czynnikiem osoczopochodnym, a ok. 1/3 dostępnym czynnikiem rekombinowanym)	3-4 rocznie	Liczba wynikająca z powyższych danych	Na podstawie danych przekazywanych podczas konferencji i spotkań naukowych
	Liczba pacjentów chorych na hemofilię B, poniżej 18 r.ż. stosujących czynniki o przedłużonym działaniu				
Dr hab. n. med. Anna Klukowska	Liczba wszystkich pacjentów chorych na hemofilię B	427	4-5	12	Rejestr IHiT, SMPT
	Liczba pacjentów chorych na hemofilię B, poniżej 18 r.ż.	Okolo 110	4-5	45,5%	Szacunki własne, SMPT
	Liczba pacjentów chorych na hemofilię B, poniżej 18 r.ż. stosujących czynniki o przedłużonym działaniu	0. Ale czynniki rekombinowane standardowe okolo 50 osób	0	-	Szacunki własne SMPT
Dr hab. n. med. Paweł Łąguna	Liczba wszystkich pacjentów chorych na hemofilię B	403	1-3	10-15	Wg IHiT z 2019r
	Liczba pacjentów chorych na hemofilię B, poniżej 18 r.ż.	60	1-2	wszyscy	Wg bazy NFZ z 2020
	Liczba pacjentów chorych na hemofilię B, poniżej 18 r.ż. stosujących czynniki o przedłużonym działaniu	0	0	0	nb

Dane NCK

Narodowe Centrum Krwi (NCK) przekazało dnia 27.11.2020 r., pismem znak NCK-WPZ/1238/138-MZ/KB/20 dane za lata 2015 – 2019 oraz styczeń-sierpień 2020 roku. Jednocześnie przekazano następujące informacje:

- Przekazane dane odnoszą się do dzieci, gdyż analiza prowadzona jest w ramach programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10, D 66, D-67)”.
W latach 2015-2020 kupowano osoczo pochodne czynniki IX (Immunine, Octanine) oraz rekombinowane czynniki IX (BeneFIX, Rixubis). Preparaty o przedłużonym działaniu nie były kupowane.
- Dane NCK odnoszą się do „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”. NCK nie posiada danych z programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10, D 66, D-67)”.
- W ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” dzieci otrzymują leki na leczenie szpitalne i domowe. Profilaktyka jest po stronie programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.
- W przekazanych danych przedstawiono koszty wydanych leków, a nie koszty refundacji zastosowanych preparatów rekombinowanego czynnika IX.

Tabela 10. Liczby pacjentów bez inhibitora i z inhibitorem leczonych poszczególnymi preparatami rekombinowanego czynnika IX oraz poszczególnymi preparatami osoczo pochodnego czynnika IX w ramach Narodowego Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (z podziałem na lata)

Lata	Rodzaj produktu leczniczego	Rodzaj terapii	Liczba pacjentów bez inhibitora*	Liczba pacjentów z inhibitorem*	Ilość wydanego leku (j.m.)	Średnie zużycie na pacjenta (j.m.)	Wartość	c.j
2015	Immunine	leczenie szpitalne	17		153 000	9 000	82 543,50	0,5395
		leczenie domowe	13		450 000	34 615	242 775,00	0,5395
	Octanine	leczenie szpitalne	5		56 000	11 200	26 756,80	0,4778
		leczenie domowe	5		207 000	41 400	98 904,60	0,4778
	BeneFIX	leczenie szpitalne	9		76 750	8 528	217 586,25	2,8350
		leczenie domowe	19		222 250	11 697	630 078,75	2,8350
leczenie szpitalne			1	6 000	6 000	17 010,00	2,8350	
2016	Immunine	leczenie szpitalne	2		31 400	15 700	14 751,72	0,4698
		leczenie domowe	5		28 000	5 600	13 154,40	0,4698
	Octanine	leczenie szpitalne	13		271 500	20 885	129 206,85	0,4759
		leczenie szpitalne		1	4 000	4 000	1 903,60	0,4759
		leczenie domowe	6		164 500	27 417	78 285,55	0,4759
	BeneFIX	leczenie szpitalne	12		114 250	9 521	323 898,75	2,8350
		leczenie szpitalne		2	20 500	10 250	58 117,50	2,8350
leczenie domowe		23		180 500	7 848	511 717,50	2,8350	
		leczenie domowe		1	22 500	22 500	63 787,50	2,8350
2017	Immunine	leczenie szpitalne	12		302 400	25 200	129 941	0,4297
		leczenie domowe	11		276 000	25 091	118 597	0,4297
	Octanine	leczenie szpitalne	8		163 000	20 375	87 873	0,5391
		leczenie domowe	7		191 500	27 357	103 238	0,5391
	BeneFIX	leczenie szpitalne	11		109 000	9 909	237 566	2,1795
		leczenie domowe	19		111 250	5 855	242 469	2,1795
leczenie domowe			1	55 000	55 000	119 873	2,1795	
2018	Immunine	leczenie szpitalne	25		54 000	2 160	22 793,40	0,4221
		leczenie szpitalne		1	30 000	30 000	12 663,00	0,4221

	Octanine	leczenie domowe	12		262 800	21 900	110 927,88	0,4221
		leczenie domowe	6		94 000	15 667	41 783,00	0,4445
		leczenie domowe	1		1 500	1 500	666,75	0,4445
	Benefix	leczenie szpitalne	8		63 750	7 969	138 943,13	2,1795
		leczenie domowe	20		97 500	4 875	212 501,25	2,1795
		leczenie domowe		1	45 000	45 000	98 077,50	2,1795
	Rixubis	leczenie szpitalne	12		162 750	13 563	223 227,90	1,3716
		leczenie domowe	21		166 000	7 905	227 685,60	1,3716
2019	Immunine	leczenie szpitalne	4		25 800	6 450	12 126,00	0,4700
		leczenie domowe	13		590 400	45 415	277 488,00	0,4700
	Octanine	leczenie szpitalne	12		282 000	23 500	132 540,00	0,4700
		leczenie domowe	17		1 054 000	62 000	495 380,00	0,4700
	Benefix	leczenie domowe	1		5 250	5 250	7 200,90	1,3716
	Rixubis	leczenie szpitalne	10		103 250	10 325	141 617,70	1,3716
leczenie domowe		25		215 250	8 610	295 236,90	1,3716	
2020	Immunine	leczenie szpitalne	2		51 000	25 500	20 884,50	0,4095
		leczenie domowe	13		496 800	38 215	203 439,60	0,4095
	Octanine	leczenie domowe	5		200 900	40 180	88 315,64	0,4396
	Benefix	leczenie szpitalne	11		79 750	7 250	94 743,00	1,1880
		leczenie domowe	30		213 000	7 100	253 044,00	1,1880
	Rixubis	leczenie szpitalne	3		37 500	12 500	51 435,00	1,3716
leczenie domowe		5		30 000	6 000	41 148,00	1,3716	

* danych dotyczących pacjentów z poszczególnych wierszy nie można sumować, gdyż pacjenci mogą występować w różnych wierszach.

c.j. – cena za jednostkę

Tabela 11. Liczba pacjentów stosujących czynnik osoczopochodny i rekombinowany w poszczególnych latach

Rok	Rodzaj produktu leczniczego	Liczba pacjentów	Ilość wydanego leku
2015	czynnik IX osoczopochodny	31	866 000
	czynnik IX rekombinowany	23	305 000
2016	czynnik IX osoczopochodny	22	499 400
	czynnik IX rekombinowany	28	337 750
2017	czynnik IX osoczopochodny	29	932 900
	czynnik IX rekombinowany	25	275 250
2018	czynnik IX osoczopochodny	21	442 300
	czynnik IX rekombinowany	37	535 000
2019	czynnik IX osoczopochodny	30	1 952 200
	czynnik IX rekombinowany	30	323 750
2020	czynnik IX osoczopochodny	16	748 700
	czynnik IX rekombinowany	33	360 250

Dane IMiD

Instytut Matki i Dziecka (IMiD) przekazał dnia 10.11.2020 r., pismem z dnia 09.11.2020 r. znak D.PPL.053.1.2020.2, dane dotyczące pacjentów z hemofilią B leczonych czynnikiem IX w programie lekowym: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

Tabela 12. Zestawienie liczby pacjentów leczonych czynnikiem IX rekombinowanym, którzy rozpoczęli leczenie do 31 grudnia 2014 r.

Rok	Liczba pacjentów
2014	11
2016	14
2016	18
2017	20
2018	24
2019	28
2020 (do 6.11)	34

Tabela 13. Zestawienie dot. liczba leczonych pacjentów z hemofilią B z podziałem na wiek wg PESEL

Wiek	Liczba pacjentów	Czynnik osoczopochodny	Czynnik rekombinowany		
PESEL:	2020	0	0	0	
	2019	3	0	3	w tym 1 ITI
	2018	3	0	3	w tym 1 ITI, pacjent wytworzył inhibitor, jest uczulony na czynnik k który wytworzył inhibitor (Rixubis), i otrzymuje Novoseven z programu narodowego
	2017	4	0	4	
	2016	1	0	1	
	2015	3	0	3	
	2014	6	0	6	
	2013	2	0	2	
	2012	4	1	3	
	2011	6	2	4	
	2010	4	1	2	1 pacjent przyjechał z innego kraju używa czynnik rekombinowany który przywiózł ze sobą
	2009	7	4	2	1 pacjent w programie narodowym (po nieskutecznym ITI)
	2008	3	2	1	
	2007	3	3	0	
	2006	3	3	0	
	2005	3	3	0	
	2004	4	4	0	
	2003	2	2	0	
2002	0	0	0		

ITI – indukcja tolerancji immunologicznej (ang. Immune Tolerance Induction)

Jednocześnie przekazano następujące informacje dot. wywoływania tolerancji immunologicznej (ITI):

- jeden pacjent jest obecnie na ITI (BeneFIX),
- jeden pacjent wytworzył inhibitor, jest uczulony na czynnik który wytworzył inhibitor (Rixubis) i otrzymuje Novoseven z programu narodowego,
- jeden pacjent po skutecznym ITI wrócił do programu (BeneFIX),
- dwóch pacjentów, po nieskutecznym ITI (BeneFIX) przeszli do programu narodowego i są leczeni na koszt Ministerstwa Zdrowia.

Tabela 14. Zestawienie dot. liczby j.m. czynników wydanych w poszczególnych latach z podziałem na wydane w ramach programu lekowego NFZ i wydawanych z Programu Narodowego NCK

rok	osocze			rekombinowane		
	profilaktyka	port	leczenie z NCK	profilaktyka	port	leczenie z NCK
2016	6 725 400	104 400	271 100	125 500	17 400	274 250
2017	6 991 800	42 600	393 900	1 504 500	28 250	242 500
2018	6 132 600	0	273 300	2 123 000	28 250	268 000
2019	6 372 600	0	346 000	2 896 500	25 750	297 750
2020 do 6 listopada	4 625 600	34 800	342 600	3 205 750	64 750	410 750
	z puli NFZ		NCK	z puli NFZ		NCK

Tabela 15. Raport z SMPT pacjentów leczonych czynnikiem IX m.in. wiek, waga, wielkość ampułki, dawka, która uzależniona jest od wagi i wielkości opakowania (zawsze podawana jest cała ampułka leku) – data pobrania danych: 09.11.2020 r.

Wiek	Waga	Czy port	Liczba j na kg m.c. na jedno podanie	Dawka na jedno podanie uwzględniająca wielkości opakowań	Ilości poszczególnych opakowań na jedno podanie	Liczba podań na 28 dni	Liczba j na kg m.c. na 28 dni	Status programu	Moduł
Hemofilia B. TYP CZYNNIKA: OSOCZOPPOCHODNY									
17	87.0	tak	4200	48	3 x 1200 j, 1 x 600 j	8	386.21	W TOKU	profilaktyka wtórna
15	50.0	nie	2400	48	2 x 1200 j	8	384.00	W TOKU	profilaktyka wtórna
15	43.7	nie	1800	41	1 x 1200 j, 1 x 600 j	8	329.52	W TOKU	profilaktyka wtórna
16	64.5	nie	1800	28	1 x 1200 j, 1 x 600 j	8	223.26	W TOKU	profilaktyka wtórna
11	52.8	tak	1800	34	1 x 1200 j, 1 x 600 j	4	136.36	W TOKU	profilaktyka wtórna
11	40.3	nie	1800	45	1 x 1200 j, 1 x 600 j	8	357.32	W TOKU	profilaktyka pierwotna
11	42.0	tak	1800	43	1 x 1200 j, 1 x 600 j	8	342.86	W TOKU	profilaktyka pierwotna
17	70.0	nie	1800	26	1 x 1200 j, 1 x 600 j	8	205.71	W TOKU	profilaktyka wtórna
16	88.0	nie	4200	48	3 x 1200 j, 1 x 600 j	8	381.82	W TOKU	profilaktyka wtórna
14	64.8	nie	3000	46	2 x 1200 j, 1 x 600 j	8	370.37	W TOKU	profilaktyka wtórna
14	57.0	nie	2400	42	2 x 1200 j	8	336.84	W TOKU	profilaktyka wtórna
16	64.0	nie	2400	38	2 x 1200 j	8	300.00	W TOKU	profilaktyka wtórna

12	46.9	nie	1800	38	1 x 1200 j,1 x 600 j	8	307.04	W TOKU	profilaktyka pierwotna
13	46.5	nie	1800	39	1 x 1200 j,1 x 600 j	8	309.68	W TOKU	profilaktyka pierwotna
9	31.0	nie	1200	39	1 x 1200 j	8	309.68	W TOKU	profilaktyka wtórna
15	75.0	nie	3000	40	2 x 1200 j,1 x 600 j	8	320.00	ZAKWALIFIKOWANY	profilaktyka wtórna
8	25.0	nie	1200	48	1 x 1200 j	8	384.00	W TOKU	profilaktyka wtórna
11	42.0	tak	1800	43	1 x 1200 j,1 x 600 j	8	342.86	W TOKU	profilaktyka wtórna
13	51.9	tak	1800	35	1 x 1200 j,1 x 600 j	8	277.46	W TOKU	profilaktyka wtórna
10	32.0	nie	1200	38	1 x 1200 j	8	300.00	W TOKU	profilaktyka wtórna
16	76.0	nie	2400	32	2 x 1200 j	4	126.32	W TOKU	profilaktyka pierwotna
14	57.9	nie	1800	31	1 x 1200 j,1 x 600 j	8	248.70	W TOKU	profilaktyka wtórna
9	24.0	tak	1200	50	1 x 1200 j	8	400.00	W TOKU	profilaktyka pierwotna
13	74.0	tak	2400	32	2 x 1200 j	8	259.46	W TOKU	profilaktyka pierwotna
11	64.0	tak	2400	38	2 x 1200 j	8	300.00	W TOKU	profilaktyka pierwotna
Hemofilia B. <u>TYP CZYNNIKA: REKOMIBNOWANY</u>									
8	23.0	nie	750	33	1 x 500 j,1 x 250 j	8	260.87	W TOKU	profilaktyka pierwotna
2	12.7	tak	750	59	1 x 500 j,1 x 250 j	8	472.44	W TOKU	profilaktyka pierwotna
3	16.7	nie	1000	60	1 x 1000 j	8	479.04	W TOKU	profilaktyka pierwotna
7	35.0	tak	1750	50	1 x 1000 j,1 x 500 j,1 x 250 j	8	400.00	W TOKU	profilaktyka wtórna
6	24.5	nie	1000	41	1 x 1000 j	8	326.53	W TOKU	profilaktyka wtórna
10	35.0	nie	2000	57	1 x 2000 j	8	457.14	W TOKU	profilaktyka pierwotna
4	18.0	tak	1000	56	1 x 1000 j	8	444.44	W TOKU	profilaktyka pierwotna
5	29.8	nie	2000	67	1 x 2000 j	4	268.46	W TOKU	profilaktyka pierwotna
8	29.5	nie	1750	59	1 x 1000 j,1 x 500 j,1 x 250 j	8	474.58	W TOKU	profilaktyka wtórna
10	30.0	nie	1000	33	1 x 1000 j	8	266.67	W TOKU	profilaktyka pierwotna
6	17.3	nie	1000	58	1 x 1000 j	8	462.43	W TOKU	profilaktyka wtórna

1	10.0	nie	500	50	1 x 500 j	4	200.00	W TOKU	profilaktyka pierwotna
6	17.4	tak	750	43	1 x 500 j, 1 x 250 j	8	344.83	W TOKU	profilaktyka pierwotna
7	24.0	nie	1250	52	1 x 1000 j, 1 x 250 j	8	416.67	W TOKU	profilaktyka wtórna
1	10.8	nie	500	46	1 x 500 j	4	185.19	ZAKWALIFIKOWANY	profilaktyka pierwotna
5	20.0	nie	1000	50	1 x 1000 j	8	400.00	W TOKU	profilaktyka pierwotna
12	34.0	nie	2000	59	1 x 2000 j	8	470.59	W TOKU	profilaktyka pierwotna
8	21.0	nie	1000	48	1 x 1000 j	4	190.48	W TOKU	profilaktyka pierwotna
3	17.0	tak	750	44	1 x 500 j, 1 x 250 j	8	352.94	W TOKU	profilaktyka wtórna
8	30.0	tak	1750	58	1 x 1000 j, 1 x 500 j, 1 x 250 j	8	466.67	W TOKU	profilaktyka pierwotna
9	37.6	nie	1500	40	1 x 1000 j, 1 x 500 j	8	319.15	W TOKU	profilaktyka pierwotna
9	50.0	tak	3000	60	1 x 2000 j, 1 x 1000 j	8	480.00	W TOKU	profilaktyka pierwotna
2	37.5	tak	1500	40	1 x 1000 j, 1 x 500 j	12	480.00	W TOKU	profilaktyka pierwotna
6	19.5	nie	1000	51	1 x 1000 j	8	410.26	W TOKU	profilaktyka pierwotna
3	18.3	tak	1000	55	1 x 1000 j	8	437.16	W TOKU	profilaktyka pierwotna
5	18.0	nie	1000	56	1 x 1000 j	8	444.44	W TOKU	profilaktyka pierwotna
11	44.3	tak	2500	56	1 x 2000 j, 1 x 500 j	8	451.47	W TOKU	profilaktyka pierwotna
11	41.0	nie	2000	49	1 x 2000 j	8	390.24	W TOKU	profilaktyka pierwotna
6	20.0	nie	1000	50	1 x 1000 j	4	200.00	W TOKU	profilaktyka wtórna
6	21.3	tak	1250	59	1 x 1000 j, 1 x 250 j	8	469.48	W TOKU	profilaktyka pierwotna
9	60.0	tak	3000	50	1 x 2000 j, 1 x 1000 j	8	400.00	W TOKU	profilaktyka pierwotna
3	15.4	tak	750	49	1 x 500 j, 1 x 250 j	8	389.61	W TOKU	profilaktyka pierwotna

SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych (Lekowych)

IMiD doprecyzował, iż „różnice w liczbie pacjentów w zestawieniach wynikają z niedoskonałości systemów informatycznych. Podobnie niemożliwość udzielenia odpowiedzi na pytanie ile i jakie leki, na jakie wskazanie (Novoseven, Feiba) poza czynnikiem krzepnięcia otrzymał pacjent/pacjenci, czy z jakiego powodu otrzymał pacjent czynnik z programu narodowego (np. na leczenie krwawień, do zabiegu operacyjnego). Dane dotyczące ilości preparatów Novoseven lub Feiba, które otrzymywali z RCKiK powinny być dostępne w NCK.”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)
- The United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO)
- British Society for Haematology (BSH)
- World Federation of Hemophilia (WFH)
- European Thrombosis & Haemostasis Alliance (ETHA).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 05.11.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Grupy Roboczej ds. Homeostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, 2016</p>	<p>W wytycznych wskazano kluczowe parametry farmakokinetyczne, na podstawie których należy optymalizować leczenie chorych. Należą do nich: końcowy okres półtrwania ($T_{1/2}$); C_{max}, czyli maksymalną aktywność (IU/ml lub IU/dl) czynnik krzepnięcia, zwykle oznaczaną w próbce osocza pacjenta pobranego 15020 min po wstrzyknięciu czynnika; odzysk <i>in vivo</i> (IVR); klirens (m/h/kg) – objętość osocza, z której stosowany lek (czynnik krzepnięcia) uległ eliminacji w jednostce czasu w przeliczeniu na kg masy ciała.</p> <p><u>Czynniki o przedłużonym działaniu</u></p> <p>Czas biologicznego półtrwania rFIXFc wynosi 82,1 h. Przy podawaniu rFIXFc w dawce 20 IU/kg co 7 dni lub 40 IU/kg co 10 dni a bo 100 IU/kg co 14 dni u wielu pacjentów z ciężką hemofilią B udaje się stale utrzymywać aktywność FIX w osoczu >1–3 IU/dl. Innymi słowy, u tych pacjentów jest szansa zmniejszenia liczby dożylnych wstrzyknięć FIX w długoterminowej profilaktyce krwawień o 50–80% przy zachowaniu co najmniej tej samej skuteczności co obecnie stosowane rekombinowane koncentraty FIX wstrzykiwane 2 razy w tygodniu. Żaden z pacjentów otrzymujących rFIXFc w ramach prób klinicznych nie wytworzył inhibitora wobec czynnika IX.</p> <p>Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (Food and Drug Administration; FDA) zaleca do monitorowania aktywności rFIXFc stosowanie testów koagulacyjnych z użyciem kwasu elagowego.</p> <p><u>Profilaktyka</u></p> <p>Wyniki uzyskane w ki ku próbach klinicznych wskazują, że dawkowanie koncentratu rFIX powinno oscylować między 40 a 100 IU/kg, a częstość wstrzyknięć – między 1 a 3 razy w tygodniu. pod uwagę różnice właściwości farmakokinetycznych rekombinowanego i osoczopochodnego FIX, dawki rFIX mogą być większe niż pdFIX, choć ostatnio opublikowana analiza sposobu dawkowania koncentratów FIX we Włoszech wskazała, że de facto różnice te są bardzo małe.</p> <p>Choć jak dotąd nie ustalono, czy lepiej zacząć profilaktykę przed wystąpieniem pierwszego krwawienia do stawu, czy też lepiej poczekać z inicjacją regularnych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia do pierwszego, istotnego klinicznie krwawienia (niekiedy ma ono miejsce nie w 1.–2. r.ż., lecz w np. w 3.–4. r.ż.), to nie ulega żadnej wątpliwości, że profilaktyka powinna być rozpoczęta we wczesnym dzieciństwie i nie później niż po pierwszych ki ku krwawieniach. Jak wykazali badacze holenderscy, każdy rok opóźnienia profilaktyki krwawień u pacjenta z ciężką hemofilią po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu przyczynia się do pogorszenia stanu narządu ruchu o 8%, ocenionego około 20. r.ż. w radiologicznej skali Petterssona.</p> <p>Windyga i wsp. oraz Valentino i wsp. Dostarczyli dowodów na większą skuteczność trzeciorzędowej profilaktyki krwawień w porównaniu z leczeniem „na żądanie” u pacjentów z ciężką hemofilią B. W badaniu Windygi i wsp. rFIX stosowano w profilaktyce w średniej dawce 50 IU/kg wstrzykiwanej 2 razy w tygodniu, zaś w badaniu Valentino i wsp. – rFIX podawano w profilaktyce w średniej dawce 50 IU/kg 2 razy w tygodniu a bo w dawce około 100 IU/kg jeden raz w tygodniu.</p> <p>W ostatnich ki ku latach zwrócono baczna uwagę na potrzebę indywidualizacji (personalizacji) leczenia hemofilii, podkreślając, że nie ma jednego, uniwersalnego schematu dawkowania niedoborowego czynnika krzepnięcia w długoterminowej profilaktyce, który zabezpieczyłby optymalnie potrzeby wszystkich pacjentów</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A lub B należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień. 2. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A lub B, u którego nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej. 3. U każdego chorego na ciężką hemofilią A lub B z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki krwawień. 4. U części pacjentów objętych długoterminową profilaktyką krwawień, u których nie występują żadne samoistne krwawienia i których fenotyp krwotoczny określa się jako łagodny, można rozważyć zakończenie regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej. U pacjentów takich należy stosować okresową profilaktykę krwawień w sytuacjach zwiększonej aktywności fizycznej, kiedy ryzyko wystąpienia krwawień zwiększa się.

	<p>5. Jeśli po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają pojawiać się krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Powrót do długoterminowej profilaktyki jest szczególnie wskazany, gdy krwawienia uniemożliwiają kontynuowanie edukacji lub podjęcie pracy zawodowej.</p> <p>6. Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII i FIX w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii B: podawanie FIX w dawce 25–50 IU/kg 2 razy w tygodniu (ze względu na różnice właściwości farmakokinetycznych pdFIX i rFIX, dawki rFIX mogą być większe niż pdFIX). U części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część pacjentów będzie wymagała większych dawek lub ich częstszego podawania.</p> <p>7. Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia).</p> <p>8. Jeśli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia (breakthrough bleeding), należy rozważyć zmianę schematu profilaktyki (np. zmniejszenie odstępów między wstrzyknięciami) albo zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia, np. przed okresami zwiększonej aktywności fizycznej.</p> <p>9. Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u pacjentów nieobjętych profilaktyką. Częste krwawienia w trakcie długoterminowej profilaktyki świadczą o braku skuteczności zastosowanej formy terapii i są wskazaniem do modyfikacji schematu profilaktycznego. Dodatkowo, należy w takiej sytuacji upewnić się, że nie doszło do pojawienia się inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia.</p> <p>10. Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta. Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów.</p> <p>11. Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FIX, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii. 12. W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci powinni być poddawani regularnym (nie rzadziej niż co 6–12 miesięcy) badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W tym celu należy:</p> <ol style="list-style-type: none"> Oceniać stan narządu ruchu badaniem fizykalnym; zaleca się stosowanie skali HJHS. Notować wszystkie epizody krwawień w trakcie stosowania profilaktyki oraz analizować ich potencjalne przyczyny tak, aby modyfikując schemat profilaktyki, można było skuteczniej im zapobiegać. Oceniać stosowanie się pacjenta (rodziców pacjenta) do wymogów schematu profilaktyki. Nieprzestrzeganie zasad profilaktyki może być przyczyną jej nieskuteczności. Okresowo oceniać najniższą aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu pacjenta podawanego długoterminowej profilaktyce. Występowanie krwawień i stwierdzenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia <1 IU/dl jest wskazaniem do modyfikacji programu profilaktyki. Rozważyć okresową ocenę stanu narządu ruchu metodami radiologicznymi (MRI w celu poszukiwania niewidocznych zmian zwyrodnieniowych; RTG u pacjentów z jawną klinicznie artropatią). <p>13. Nowoczesne leczenie hemofilii, niezależnie od tego, czy polega na profilaktyce, czy na stosowaniu koncentratów w trybie „na żądanie”, opiera się na terapii domowej. Początkowo rodzice, a następnie sami pacjenci powinni nabyć umiejętności wykonywania dożylnych wstrzyknięć koncentratów czynników krzepnięcia.</p> <p>14. W przypadku często nawracających krwawień do określonego stawu lub mięśnia u pacjenta z hemofilią A lub B nieobjętego pierwotną, wtórną ani trzeciorzędową profilaktyką należy zastosować przez kilka tygodni lub miesięcy regularne wstrzyknięcia FVIII lub FIX w celu zahamowania krwawień. W okresie krótkoterminowej profilaktyki należy stosować fizjoterapię, która przyspiesza powrót do zdrowia. Dodatkowo należy poinstruować pacjenta, że optymalnym postępowaniem może być rozpoczęcie długoterminowej profilaktyki krwawień.</p> <p>15. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią B, który przeżył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową profilaktykę z zastosowaniem koncentratu FIX.</p>
World Federation of Hemophilia, 2020	<p><u>Standardy opieki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Standardem postępowania u wszystkich pacjentów z ciężką hemofilią jest regularna substytucja brakujących czynników krzepnięcia lub innymi produktami hemostatycznymi w celu zapobiegania krwawieniom, rozpoczęta wcześniej (przed 3 r.ż.) aby zapobiec powłaniom z układu mięśniowo-szkieletowego (nawracającym krwawieniom do stawów i mięśni) Terapia epizodyczna („na żądanie”) z wykorzystaniem czynników krzepnięcia nie powinna być wykorzystywana w terapii długoterminowej. Implementacja programów profilaktyki domowej poprawia <i>compliance</i> i pozwala pacjentom na relatywnie normalnie funkcjonowanie. Programy powinny być połączone z edukacją pacjentów i pracowników ochrony zdrowia na temat korzyści płynących z profilaktyki i istotności prawidłowego przestrzegania reżimów terapeutycznych. Profilaktyka u młodych dzieci może być najlepszą drogą do rozwinięcia uniwersalnej profilaktyki wśród chorych na hemofilię <p><u>Produkty o przedłużonym okresie półtrwania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak dowodów (związanych z bezpieczeństwem klinicznym) pozwalających na zarekomendowanie jednego z spośród możliwych mechanizmów działania mających na celu wydłużenie okresu półtrwania czynników krzepnięcia. [CB] Pacjenci z hemofilią którzy przechodzą z czynników o standardowym okresie półtrwania na czynniki o przedłużonym okresie półtrwania zwykle wymagają niższej częstotliwości dawkowania, jednak produkty do przedłużonym okresie półtrwania mogą być wykorzystywane również do osiągnięcia wyższego <i>trough level</i> dla zoptymalizowania profilaktyki [CB]

Profilaktyka	
Czynniki o standardowym okresie półtrwania	
Intensywność profilaktyki	Dawka
Wysoka	40-60 j.m. FIX/kg dwa razy w tygodniu (>4000 j.m. rocznie)
Umiarkowana	20-40 j.m. FIX/kg dwa razy w tygodniu (2000 – 4000 j.m. rocznie)
Niska	10-15 j.m. FIX/kg dwa razy w tygodniu (1000 – 1500 j.m. rocznie)
<ul style="list-style-type: none"> Celem profilaktyki jest konwersja pacjenta z ciężką hemofilią (bazowy poziom FVIII/FIX <1 j.m./dL [1%]) do fenotypu krwawienia typowego dla umiarkowanej lub lekkiej hemofilii utrzymując poziom czynnika powyżej 1 j.m./dL (1%) przez cały czas. Nowe dowody sugerują że <i>trough level</i> 1-3 j.m./dL (1%-3%) są niewystarczające aby całkowicie zapobiegać krwawieniom u wszystkich chorych z hemofilią i prowadzą do klinicznych oraz subklinicznych krwotoków, stopniowo progresując chorobę stawów w ciągu życia chorego Generalnie wyższe poziomy czynnika prowadzą do mniejszej częstości krwawień. Na każde 1% zwiększenie bazowego poziomu czynników krzepnięcia (wśród pacjentów z hemofilią nie przyjmujących profilaktyki) przypada obniżenie częstości krwawień; przy bazowym poziomie FVIII:C powyżej 15 j.m./dL (15%), spontaniczne krwotoki są rzadkie. Uważa się że podobna zależność może funkcjonować w związku z poziomem FIX:C, jednak nie zostało to dobrze przebadane. Analogicznie, wykazano że większy czas spędzony z poziomem FVIII poniżej 1 j.m./dL (1%) wiąże się ze zwiększoną częstością krwawień w trakcie profilaktyki. Wszystkie koncentraty czynników o standardowym okresie półtrwania (tj. rekombinowane oraz osoczopochodne) mają zasadniczo jednakowe właściwości farmakokinetyczne. Krótki okres półtrwania prowadzi do potrzeby częstej podaży (2-3 razy w tygodniu dla czynnika IX); co często prowadzi do potrzeby założenia CVAD u małych dzieci, oraz niskiego compliance u starszych dzieci/dorosłych. Czynniki o standardowym okresie półtrwania ciężko jest osiągnąć <i>trough level</i> powyżej 1 j.m./dL (1%) 	
Czynniki o wydłużonym okresie półtrwania	
<ul style="list-style-type: none"> Wykorzystanie koncentratów czynników krzepnięcia o wydłużonym okresie półtrwania mieści się w definicji profilaktyki konwencjonalnymi czynnikami, jednak pozwala na profilaktykę bardziej ambitną niż konwersja pacjenta z ciężkiego do umiarkowanego fenotypu. Niektóre z produktów EHL FIX pozwalają na osiągnięcie poziomów czynnika IX charakterystycznych dla ludzi bez hemofilii (>40 j.m./dL [40%]) przez znaczne okresy czasu oraz poziomy w zakresie umiarkowanej hemofilii (5-40 j.m./dL [5%-40%]) tuż przed profilaktyczną dawką czynnika. Koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu wykazują 3- do 5-krotnie zwiększony okres półtrwania w porównaniu do SHL, jednak występują między nimi znaczne różnice w farmakokinetyce. Nie określono jeszcze dawkowania czynników EHL dla różnych intensywności profilaktyki, mając na uwadze że EHL pozwalają osiągnąć znacznie wyższe <i>trough level</i>. Dla produktów charakteryzujących się wyższym odzyskiem prawdopodobnie możliwa będzie profilaktyka niższymi dawkami. Zasadniczo EHL pozwalają osiągnąć poziom ochrony podobny do czynników SHL przy niższej częstotliwości podaży lub osiągnięcie wyższego <i>trough level</i> przy standardowej częstotliwości. Część produktów EHL pozwala na znacznie niższą częstotliwość podaży (tj. raz na 7-14 dni) osiągając jednocześnie <i>trough level</i> 10%-20% oraz na osiągnięcie <i>trough level</i> 20%, 30%, lub wyższy. 	
Rozpoczęcie profilaktyki	
<ul style="list-style-type: none"> Wiek rozpoczęcia profilaktyki jest silnym predykatorem długoterminowych klinicznych punktów końcowych Wczesna profilaktyka (pierwsza lub drugorzędowa) prowadzi do najlepszych długoterminowych wyników. Wczesne rozpoczęcie profilaktyki prowadzi również do obniżenia ryzyka i zapadalności dla wewnątrzczaszkowych krwotoków, które są najwyższe u bardzo młodych dzieci. Długoterminowe badania kohortowe wskazują że nawet mała liczba krwotoków wewnątrzstawowych następująca wcześniej, przed rozpoczęciem profilaktyki może prowadzić do artropatii. Czas wdrożenia profilaktyki dla czynników SHL i EHL nie różni się znacząco. W obu przypadkach profilaktyka powinna zostać rozpoczęta wcześniej dużymi dawkami/z dużą częstotliwością lub z małą częstotliwością i stopniowym jej zwiększaniem. Dla czynników o przedłużonym okresie półtrwania mniejsza częstotliwość podaży (na przykład raz w tygodniu) czynników może być wystarczająca dla wielu pacjentów, zwłaszcza tych z hemofilią B, otrzymujących preparaty czynnika IX. Ze względu na drogę podania, podaż czynników o przedłużonym działaniu u najmłodszych pacjentów ze słabym dostępem żylnym nadal sprawia problemy. U pediatrycznych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A lub B, WHF rekomenduje wczesne rozpoczęcie profilaktyki koncentratami czynników krzepnięcia (o standardowym lub przedłużonym uwalnianiu) lub innymi środkami hemostatycznymi, przed wystąpieniem chorób stawów, idealnie przed 3 r.ż. w celu przeciwdziałania spontanicznym i przełomowym krwawieniom wliczając krwawienia do stawów które mogą prowadzić do chorób stawów [CB] U dorastających i dorosłych z hemofilią u których występują dowody uszkodzenia stawów którzy dotychczas nie otrzymywali profilaktyki, WHF rekomenduje rozpoczęcie profilaktyki trzeciorzędowej w celu ograniczenia ilości krwawień i spowolnić progresję artropatii. [CB] 	
CB – Consensus Based	

<p>United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization, 2016</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące wykorzystania preparatów o przedłużonym okresie półtrwania w rutynowej praktyce klinicznej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Autorzy sugerują aby wcześniej nie leczeni pacjenci otrzymali możliwość dołączenia do wcześniej nie leczonych pacjentów jeśli jest dostępne lub, dopóki dalsze dane nie są dostępne, otrzymali leczenie środkami zarejestrowanymi do leczenia wcześniej nie leczonych pacjentów • U „minimalnie leczonych” pacjentów z ciężką postacią hemofilii przejście na czynniki EHL może zostać rozważone po minimum 50 dniach ekspozycji. U pacjentów z umiarkowaną i łagodną postacią przejście na EHL powinno być rozważone po krótszej ekspozycji • „Minimalnie leczeni” pacjenci powinni być badani pod kątem wytworzenia inhibitora przed i około 10 dni po przejściu na EHL. • Przejście na EHL powinno zostać poprzedzone podaniem dawki testowej i zebraniem danych farmakokinetycznych (dot. IIR oraz okresu półtrwania produktu) w celu zoptymalizowania leczenia • Pacjenci którzy w przeszłości wykształcili inhibitor, którzy w przeciągu ostatniego roku zostali poddani wywoływaniu tolerancji nie powinni zmieniać produktów koncentratów czynników krzepnięcia • Po zmianie czynnika na EHL pacjenci powinni być poddawani regularnej cotygodniowej kontroli przez 3 miesiące w celu oceny schematu krwawień. Należy oznaczyć <i>trough level</i>. Badanie pod kątem inhibitora powinny zostać przeprowadzone po 10 dniach ekspozycji i po około 3 miesiącach terapii, lub kiedy kliniczne wskazane • U wszystkich pacjentów należy określić skuteczność terapii, bazując na ABR, adherence, wygodzie, Joint Score i średniorocznym koszcie leczenia po roku stosowania czynników o przedłużonym działaniu. • Schematy profilaktyki powinny zostać dostosowane do indywidualnej farmakokinetyki i osobistych okoliczności. Zbieranie dokładnych danych dot. Infuzji czynników oraz epizodów krwawień jest niezbędne w celu prawidłowego dostosowania terapii • Stosowanie produktów SHL może być preferowane u niektórych pacjentów. • Typowa wstępna częstość podania czynników EHL u pacjentów z hemofilią B wynosi raz w tygodniu. • Celem profilaktyki u dzieci jest osiągnięcie ABR równego 0. Mając na uwadze skrócone okresy półtrwania czynników w tej grupie wiekowej, mało prawdopodobnym jest aby częstość podania mniejsza niż raz w tygodniu zapewniła adekwatną profilaktykę. Dodatkowo, częste podania są prawdopodobne, zwłaszcza w grupie wiekowej <6 r.ż.
<p>British Society for Haematology, 2020</p>	<p><u>Profilaktyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie dzieci z ciężką hemofilią A lub B powinny otrzymać profilaktykę pierwotną (1A) • Profilaktyka pierwotna powinna zostać rozważona u wszystkich dzieci z bazowym poziomem czynnika 1-3 j.m./dL (2C) • Profilaktyka powinna być zaoferowana wszystkim pacjentom z hemofilią u których wystąpiło jedno lub więcej spontaniczne krwawienie do stawu. (2C) • Profilaktyka powinna być zaoferowana każdemu choremu na hemofilię u którego wystąpiło uszkodzenie stawu na skutek krwawień, który doświadcza trwających krwawień. (1B) <p><u>Czas rozpoczęcia profilaktyki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z ciężką lub umiarkowaną hemofilią z bazowym poziomem czynnika 1-3 j.m./dL profilaktykę należy rozpocząć przed lub natychmiast po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu. Następuje to zwykle przed 12 miesiącem życia, nie później niż przed 24. (2C) • Kontynuując wstępną terapię spontanicznego krwawienia wewnątrzczaszkowego, profilaktyka powinna zostać rozpoczęta i kontynuowana długoterminowo. (1C) <p><u>Wybór produktu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proces wyboru czynnika powinien zakładać konsultację z pacjentem lub/i jego opiekunem. (1C) • Zmiana między produktami może zostać przeprowadzona u pacjentów którzy przekroczyli 150 dni narażenia i nie wykształcili inhibitora. (1C) • Produkty rekombinowanych czynników o przedłużonym działaniu powinny być wykorzystywane zgodnie z obowiązującymi wytycznymi UKHCDO i być wykorzystywane tylko gdy przedstawiają jednoznacznie korzyść kliniczną w porównaniu do czynników SHL. (1C) <p>Stopnie rekomendacji: A - mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły ocenę efektu, siła zaleceń poziom dowodów umiarkowany; B - być może dalsze badania znacząco wpłyną na ocenę efektu i oszacowania mogą ulec zmianie, poziom dowodów naukowych niski; C – jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania znacząco wpłyną na ocenę efektu i zmienią oszacowania; poziom dowodów naukowych bardzo niski; D – jakiegokolwiek oszacowania są obarczone dużą niepewnością; 1 - silna rekomendacja, 2 – słaba rekomendacja.</p>

Wytyczne PTHiT w leczeniu profilaktycznym hemofilii B rekomendują wykorzystanie rekombinowanych koncentratów czynnika IX (sugerowana opcja terapeutyczna) oraz koncentratów czynnika IX z osocza ludzkiego. Wytyczne Brytyjskie (BSH, UKCDHO) jako postępowanie z wyboru w profilaktyce krwawień u noworodków i niemowląt podają koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX. W odniesieniu do czynników o przedłużonym okresie półtrwania UKHDCO nadmieniają że pacjenci mogą odnieść dodatkowe korzyści z ich stosowania, jednak zmiana z czynników SHL na EHL wymaga zindywidualizowanego podejścia oraz dodatkowego monitorowania. Wytyczne WFH rekomendują wykorzystanie w profilaktyce koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia lub koncentratów czynników osoczo pochodnych zamiast krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. W odniesieniu do czynników o przedłużonym okresie półtrwania nadmieniają że ich wykorzystanie może pozwolić nie tylko na ograniczenie ilości podań, ale także na wprowadzenie bardziej ambitnego celu profilaktyki.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano odpowiedzi od 4 ekspertów klinicznych oraz od Stowarzyszenia, które przedstawiono w tabeli poniżej:

- Dr hab. n. med. Anna Klukowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”,
- Dr hab. n. med. Paweł Łaguna – Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii, Dziecięcy Szpital Kliniczny im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie,
- Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak – Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Onkologii i Hematologii Dziecięcej,
- Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej,
- Bogdan Gajewski – Prezes Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię.

Tabela 17. Opinie otrzymane od ekspertów klinicznych

Ekspert	Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby uznawane za istotne kliniczne punkty końcowe					
	Istotny kliniczny punkt końcowy			Minimalna różnica odczuwalna przez chorego		
Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak	<i>Krwawienia zagrażające życiu w ciągu roku Liczba wylewów do stawu i tkanek miękkich w ciągu roku w tym liczba krwawień samoistnych Zaburzenia emocjonalne Problemy psychologiczne</i>			<i>Poczucie bezpieczeństwa chorego Jakość życia związana z częstością podawania preparatu brakującego czynnika krzepnięcia</i>		
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<i>Wylewy, przedłużone krwawienia</i>			<i>Nieobecność lub zmniejszenie liczby wylewów.</i>		
Dr hab. n. med. Anna Klukowska	<i>Liczba krwawień w ciągu roku, liczba krwawień do stawów w ciągu roku, liczba krwawień samoistnych obecność stawów docelowych, czyli takich do których powtarzają się krwawienia</i>			<i>Poczucie ochrony przed krwawieniami, Częstość podawania dożylnego w ciągu tygodnia lub miesiąca</i>		
Dr hab. n. med. Paweł Łaguna	<i>Zmniejszenie iniekcji dożylnych Zmniejszenie krwawień zagrażających życiu Zmniejszenie wylewów do stawu i tkanek miękkich Zaburzenia emocjonalne Problemy psychologiczne</i>			<i>Brak minimalnych różnic</i>		
	Technologie opcjonalne					
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia a najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Uzasadnienie
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak	<i>Osoczo pochodny czynnik IX</i>	<i>26 dzieci 43%</i>	<i>26 dzieci 43%</i>	<i>X</i>		<i>Preparat tani</i>
	<i>Rekombinowany czynnik IX o standardowym czasie T ½</i>	<i>34 dzieci tj 57%</i>	<i>34 dzieci tj 57%</i>			
	<i>Czynnik IX o przedłużonym czasie T ½</i>	<i>0</i>	<i>34 dzieci tj 57%</i>		<i>X</i>	<i>Piśmiennictwo</i>

Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	Preparat osoczopochodny czynnika IX	Ok. 67%	-	X		
	Preparat rekombinowany czynnika IX	Ok. 33%	-		X	(Djambas Khayat C.J Blood Med. 2016; Suzuki et al. Haemophilia. 2016; Kavakli K, et al., Haemophilia. 2016; Windyga et al., Ther Adv Hematol. 2014)
Dr hab. n. med. Anna Klukowska	Czynnik IX osoczopochodny	43	43	X		Najtańsza wg aktualnych cen w przetargu
	Cz.IX rekomb. o standard. T ½	57	0			
	Cz.IX rekomb. o przedłuż. T ½	0	57		X	Cena aktualnie nieznana
Dr hab. n. med. Paweł Łaguna	Cz IX osoczowy	26 dzieci 43%	26 dzieci 43%	X		Lek tani
	Rekombinowany	34 dzieci 57%	34 dzieci 57%			
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia						
Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak	<i>Istotnym problemem jest konieczność dwukrotnego w tygodniu dożylnego podawania preparatu czynnika IX. Dotyczy to zarówno preparatów osoczowych jak i rekombinowanych o standardowym czasie półtrwania. Częste dożylnie podawanie preparatu niesie ze sobą u dziecka ryzyko nieprzestrzegania ustalonego schematu dawkowania, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawień. Kolejnym problemem związanym z częstym podawaniem dożylnym preparatów czynnika IX jest u dzieci zwiększone ryzyko zakażeń zarówno portów naczyniowych jak i naczyń, a także obserwowana czasami niedrożność portów, zmuszająca do ich usunięcia w warunkach szpitalnym i konieczności założenia kolejnych, przy pełnej świadomości iż możliwości ich założenia są ograniczone.</i>					
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<i>Można zmniejszyć liczbę iniekcji i zmniejszyć łączny koszt terapii.</i>					
Dr hab. n. med. Anna Klukowska	<i>Zarówno osoczopochodny, jak i rekombinowane czynniki krzepnięcia IX wymagają profilaktycznego podawania co najmniej 2 razy w tygodniu co związane jest z nieprzestrzeganiem zaleceń (opuszczania iniekcji) i niepełną skutecznością leczenia (krwawienia!); u części (ponad 30%) konieczne jest założenie żylnego cewnika centralnego (vascuportu), wśród małych dzieci czyli tych na rekombinowanych czynnikach u 41%. Czynniki osoczopochodne wymagają większej ilości rozpuszczalnika oraz dłużej się rozpuszczają, niż czynniki rekombinowane.</i>					
Dr hab. n. med. Paweł Łaguna	<i>- częste podawanie czynnika dożylnie - duże wahanie czynnika IX a przez to dochodzi do wylewów do stawów</i>					
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu						
Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak	<i>Wyżej opisanym problemom zapobiec mogłoby stosowanie czynników rekombinowanych o przedłużonym działaniu, co w przypadku dzieci przekładałoby się na stosowanie preparatu czynnika IX 1 x tygodniowo. Zwiększyłoby to przestrzegalność zaleceń lekarskich, (compliance) zmniejszyło ryzyko opuszczenia dawki, a tym samym zmniejszyło ryzyko krwawień.</i>					
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<i>Zmniejszenie liczby iniekcji, zmniejszenie ryzyka różnych powikłań, zmniejszenie łącznego kosztu terapii.</i>					
Dr hab. n. med. Anna Klukowska	<i>Zastosowanie nowych technologii, czynników o przedłużonym działaniu, standardowy cz. IX ma czas półtrwania (T 1/2) 18-24 godz. (u dzieci bliżej tej dolnej granicy), a czynnik IX o przedłużonym T 1/3 70-100 godzin i może być podawany raz w tygodniu a nawet co 10-14 dni (u dzieci raczej co tydzień)</i>					
Dr hab. n. med. Paweł Łaguna	<i>Podawanie czynnika o przedłużonym działaniu czyli</i>					
Potencjalne problemu w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.						

Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak	<i>Nie widzę potencjalnych negatywnych problemów związanych z zastosowaniem ocenianej technologii. Wprowadzenie refundowanego preparatu czynnika IX o przedłużonym działaniu poprawiłoby jakość opieki nad dziećmi z hemofilią B.</i>	
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<i>Widzę same zalety.</i>	
Dr hab. n. med. Anna Klukowska	<i>Nie widzę problemów; natomiast obecność 2 rodzajów czynnika refundowanych o przedłużonym T 1/2 mogłaby wpłynąć potencjalnie na obniżenie ceny.</i>	
Dr hab. n. med. Paweł Łaguna	<i>Brak potencjalnych problemów</i>	
	Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak	<i>Nie widzę możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii. Widzę za to korzyści dla pacjenta.</i>	
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<i>Nie widzę ryzyka nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii.</i>	
Dr hab. n. med. Anna Klukowska	<i>Nie widzę możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania</i>	
Dr hab. n. med. Paweł Łaguna	<i>Nie widzę możliwości nadużyć, gdyż czynnik będzie podawany tylko pacjentom z ciężką postacią hemofilii B</i>	
	Istnienie grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (subpopulacje):	
	która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii
Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak	<i>Najwięcej skorzystają pacjenci z hemofilią B, którzy nie mają założonych portów naczyniowych i którzy w obecnej sytuacji muszą mieć podawane dożylnie preparaty czynnika krzepnięcia 2 x tyg. Dla nich oznacza to zmniejszenie liczby wkłuc do żyły o połowę, a więc wyraźną poprawę jakości życia. Druga grupa chorych odczuwających w istotny sposób wprowadzenie leku podawanego 1 x tygodniowo zamiast 2 tygodniowo to pacjenci z grupy PUP (czyli dotychczas nie leczeni)</i>	<i>Nie są mi znani pacjenci, którzy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</i>
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<i>Wszyscy pacjenci powinni mieć szansę skorzystania z tej technologii.</i>	<i>W chwili obecnej wydaje się, że nie ma takich pacjentów.</i>
Dr hab. n. med. Anna Klukowska	<i>Małe dzieci o trudniejszym dostępie do żył obwodowych przede wszystkim, ale te dłużej leczone też niejednokrotnie mają problemy z nakłuciem żyły obwodowej</i>	<i>Wszystkie grupy wiekowe skorzystałyby ze stosowania ocenianej technologii; większa skuteczność leczenia, większe stosowanie się do zaleceń</i>
Dr hab. n. med. Paweł Łaguna	<i>Na pewno pacjenci z dużym problemem dostępu dożylnego oraz PUP</i>	<i>Leczeni powinni być pacjenci z ciężką postacią hemofilii B</i>

Tabela 18. Opinia otrzymana od Stowarzyszenia

Stowarzyszenie	Bogdan Gajewski – Prezes Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy z punktu widzenia chorego.	<i>Najbardziej typowym objawem hemofilii są krwawienia do mięśni i stawów, które są przyczyną poważnego kalectwa u nie leczonych profilaktycznie pacjentów. Brak właściwego leczenia krwawień wewnętrznych u chorych na hemofilię może zagrażać życiu lub zdrowiu, powodując bardzo poważną degradację stanu zdrowia.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Utworzenie specjalistycznych ośrodków leczenia hemofilii i wyznaczenie lekarzy, którzy sprawują opiekę nad chorymi na hemofilię, służąc im pomocą w przypadku krwawień lub koordynując prowadzenie leczenia w innych placówkach służby zdrowia. Bardzo ważne dla pozytywnych zmian w opiece nad chorymi na hemofilię byłoby urealnienie wyceny przyszpitalnej ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.</i>
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	
Ogólna opinia na temat leczenia omawianym lekiem:	<p><i>Poważnym problemem w Polsce i na świecie są bardzo wysokie koszty leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne. Przetarg centralny, który funkcjonuje w Polsce, jest zalecany przez WFH (Światową Federację ds. Hemofilii). Zapewnia on niskie ceny, a także gwarantuje dobry i przewidywalny dostęp do czynników krzepnięcia na terenie całego kraju, nie narażając budżetu państwa na wysokie koszty, a nawet straty, które mogłyby pojawić się, gdyby wolumin zakupów leków został podzielony na szereg lokalnych mikroprzetargów. Niewłaściwe rozwiązanie mogłoby oznaczać zawyżone ceny. A ponieważ środków nie byłoby więcej, to zakupiono by MNIEJ ratujących nasze życie czynników krzepnięcia.</i></p> <p><i>Wiele krajów stosuje system przetargów centralnych, m.in. Wielka Brytania, Irlandia, Słowacja, Węgry, Słowenia, a efektywność tego rozwiązania w Polsce oferuje płatnikowi jedne z najniższych na świecie cen na czynniki krzepnięcia.</i></p> <p><i>Biorąc pod uwagę poziom zaopatrzenia w czynniki krzepnięcia, obecny system gwarantuje chorym na hemofilię w Polsce bardzo dobry standard leczenia w ramach obu programów leczenia chorych na hemofilię. Należy podkreślić, że programy te mają zupełnie inny zakres zagadnień, a sukces leczenia chorych zależy od współdziałania obu programów.</i></p> <p><i>Wprowadzanie rozwiązań niedostosowanych do profilu choroby mogłoby doprowadzić do wzrostu wydatków państwa na leczenie hemofilii lub zmniejszenia ilości zakupywanych leków, a tym samym dla nas chorych oznaczałoby potencjalne zagrożenie życia i zdrowia.</i></p> <p><i>Rozwiązania przyjęte w omawianym programie, w którym jako kryterium przetargu wskazano koszt terapii na 28 dni, a nie cenę jednostki czynnika krzepnięcia, doskonale wpisują się w strategię zwiększania presji na podmioty biorące udział w postępowaniach, co powinno skutkować obniżaniem cen i zapewnieniem ciągłości leczenia. Dla nas chorych jest to podejście zasługujące na aprobatę.</i></p> <p><i>Należy jednak zaznaczyć, że sytuacja, w której leki znalazłyby się w osobnych programach lekowych, powodowałaby brak konkurencji z innymi lekami, a to potencjalnie zawyżałoby ceny kupowanych leków. Byłoby to szkodliwe dla finansów Polski i stałoby w jawnej sprzeczności z dobrem pacjentów i budżetu państwa.</i></p> <p><i>Taka sytuacja mogłaby też powodować nierówności w leczeniu dzieci. Jaka populacja dzieci miałaby być leczona nowym lekiem, a jaka lekami dotychczas stosowanymi? Dzielenie chorych na hemofilię na małe grupy mogłoby spowodować wzrost cen kupowanych leków i mogłoby stanowić przykład niegospodarnego zarządzania finansami publicznymi. Jednolity system, który obecnie służy chorym na hemofilię, mógłby zostać zastąpiony grupą odrębnych programów. Takie rozwiązanie mogłoby podważać spójny i dobrze działający system leczenia chorych na hemofilię w Polsce, który też radykalnie obniżył ceny leków dla chorych na hemofilię.</i></p> <p><i>Idelvion jest rekombinowanym koncentratem czynnika krzepnięcia, wolnym od patogenów, które może zawierać krew i jej składniki. W zbiorowej pamięci społeczeństwa chorych na hemofilię wciąż żyją wspomnienia masowych zakażeń pacjentów wirusami ludzkiego niedoboru odporności (HIV) oraz zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV) wskutek leczenia koncentratami osoczo pochodnych czynników krzepnięcia przed 1992 rokiem. W niektórych krajach blisko 100% populacji chorych na hemofilię uległo zakażeniu. Dzięki wprowadzonym późniejszym środkom bezpieczeństwa, zakażenia udało się wyeliminować, jednak stosowane dziś w procesie produkcyjnym metody inaktywacji i usuwania wirusów mają ograniczoną skuteczność wobec małych wirusów bezotoczkowych, takich jak PARV4 i B19, czy prionów wywołujących ludzki wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba. Nie można też wykluczyć pojawienia się nowych, nieznanych obecnie czynników zakaźnych.</i></p>

	<p>Niewątpliwą zaletą leku Idelvion jest znacznie wydłużony czas półtrwania tego czynnika krzepnięcia krwi, który pozwala na zwiększenie odstępu między jego podaniami.</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, że nie oznacza to dobrej ochrony przed krwawieniami przez cały czas od jednego wstrzyknięcia leku do drugiego. U pacjentów leczonych czynnikiem Idelvion występuje długi okres, w którym poziom czynnika zabezpiecza przed samoistnymi krwawieniami, ale może być niewystarczający w przypadku urazów.</p> <p>W dyskusji nad wprowadzaniem czynnika Idelvion należy uwzględnić poziom czynnika krzepnięcia, przed kolejną dawką gdy jego aktywność spada (trough level); takie śladowe poziomy czynnika nie powinny być niższe niż 3-5%.</p> <p>Dyskusja nad wprowadzeniem w Polsce czynnika krzepnięcia Idelvion powinna uwzględnić również monitorowanie aktywności czynnika krzepnięcia we wszystkich ośrodkach leczenia chorych na hemofilię. Nie wszystkie zestawy odczynników nadają się do oznaczania aktywności czynnika krzepnięcia Idelvion.</p> <p>Należy także pamiętać że leczenie profilaktyczne pacjenta powinno uwzględniać również dodatkowe dawki do leczenia krwawień. Pacjent leczony profilaktycznie zawsze będzie wymagał dodatkowych dawek czynnika krzepnięcia ze względów losowych spowodowanych np. przez zabieg operacyjny, wypadki, poważny uraz lub krwawienia.</p> <p>Wprowadzenie czynnika krzepnięcia Idelvion do obecnego programu wpłynie na wzrost konkurencji pomiędzy firmami, a zatem może wpłynąć pozytywnie na spadek cen, co z kolei może ułatwić finansowanie programu.</p> <p>Dlatego Stowarzyszenie zdecydowanie popiera wprowadzenie nowego leku.</p>
--	--

3.5. Refundowane technologie medyczne

W ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu hemofilii B objęte są produkty lecznicze:

- B.15: Immunine, Octanine (czynniki osoczo pochodne), BeneFIX, Rixubis (czynniki rekombinowane)
- B.94: Alprolix (czynnik rekombinowany o przedłużonym czasie półtrwania)

źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 19. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BeneFIX (nonakog alfa)	<p>„Większość z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej zaleca jako terapię pierwszego wyboru, stosowaną w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B, nieleczonych dotychczas czynnikami osoczo pochodnymi, preparaty zawierające koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX, charakteryzujące się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa (Windyga 2016). Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” finansowaniem ze środków publicznych objęte są zarówno osoczo pochodne, jak i rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia krwi (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.10.4). W module profilaktyki pierwotnej (pkt. 1.1) w przypadku ciężkiej hemofilii u dzieci od 1 r.ż. do ukończenia 18 r.ż. finansowane są koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia czynnika IX, natomiast (pkt. 1.2) u nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi) – rekombinowane czynniki krzepnięcia IX, minimum drugiej generacji lub koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXFc). Moduł ten zapewnia także koncentraty czynnika krzepnięcia IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego – czynniki osoczo pochodne (ludzkie) – dla populacji zdefiniowanej w pkt. 1.1 oraz czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji lub rekombinowany czynnik krzepnięcia o przedłużonym działaniu (rFIXFc) dla populacji zdefiniowanej w pkt. 1.2. W przypadku wtórnej profilaktyki krwawień (u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię B, po wystąpieniu wylewów do stawów), w tym zapewnienia koncentratów czynnika krzepnięcia IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego finansowane są czynniki osoczo pochodne (ludzkie), a u nowo</p>	Wybór zasadny
Rixubis (nonakog gamma)		Wybór zasadny

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Alprolix (eftrenonakog alfa)	<p><i>zdiagnozowanych, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFIXFc).</i></p> <p><i>Ponieważ wnioskowana interwencja zaliczana jest do rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi, zastępować będzie obecnie refundowane leki należące do tej grupy.</i></p> <p>[Redacted]</p> <p>W Polsce wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia objętych refundacją znajdują się produkty: BeneFIX, Rixubis oraz Alprolix. Powyższe technologie są jednak dostępne w ramach dwóch programów lekowych: B.15 oraz B.94. Program lekowy B.15 zakłada finansowanie ze środków publicznych dwóch rekombinowanych czynników krzepnięcia IX – Rixubis (nonakog gamma) i BeneFIX (nonakog alfa). Obydwa preparaty to technologie III generacji o podobnym okresie półtrwania. Z kolei w ramach programu B.94 refundacją objęty jest produkt leczniczy Alprolix (eftrenonakog alfa) należący do grupy czynników rekombinowanych o przedłużonym okresie półtrwania, którego substancją czynną jest białko fuzyjne z fragmentem Fc immunoglobuliny.</p> <p>Wobec powyższego jako najbardziej właściwe komparatory dla produktu leczniczego Idelvion należy przyjąć rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia krwi IX objęte finansowaniem w warunkach polskich – BeneFIX (nonakog alfa), Rixubis (nonakog gamma) oraz Alprolix (eftrenonakog alfa).”</p>	Wybór zasadny


4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> chorzy do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii B  <ul style="list-style-type: none"> w przypadku badań dotyczących komparatorów, uwzględniono jedynie próby prowadzone w populacji dzieci, lub z wyodrębnionymi wynikami dla takiej populacji, celem oceny porównawczej w populacji docelowej 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> albutrepenonakog alfa (Idelvion) stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL w zapobieganiu krwawieniom 	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> produkt leczniczy BeneFIX zastosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem produkt leczniczy Rixubis zastosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem produkt leczniczy Alprolix zastosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> właściwości farmakokinetyczne, epizody krwawień i roczna częstość krwawień (ABR, AsBR, ABR do stawu), zużycie czynników krzepnięcia, powodzenie leczenia, odpowiedź hemostatyczna w ocenie lekarza, ja-kość życia, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo (w tym reakcje uczuleniowe, immunogenność, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe) 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych dotyczących albutrepenonakogu alfa przeglądy systematyczne oceniające preparat Idelvion stosowany w profilaktyce hemofilii B u dzieci ze względu na ograniczoną liczbę dowodów naukowych dopuszczano badania jednoramienne oceniające wybrane komparatory, celem umożliwienia jakościowego porównania 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> włączano publikacje w języku polskim lub angielskim 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania w bazach:

- MEDLINE poprzez platformę PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL).

Jako datę wyszukiwania podano 20 marca 2020 roku.

Wykorzystano bibliografię odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Celem identyfikacji nieopublikowanych badań, nawiązano kontakt z producentem ocenianego produktu. Dokonano również przeglądu rejestrów badań klinicznych:

- National Institutes of Health – clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu

Przeszukano abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw (data odcięcia: 2 kwietnia 2020 r.):

- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, z 2017 oraz 2019 roku;
- Annual meeting of the Scientific Standardization Committee of ISTH z 2018 roku.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 25 publikacji, w tym: 3 opisujące badania wtórne oraz 22 opisujące badania pierwotne. Wszystkie odnalezione opracowania wtórne (Davis 2019, Mannuci 2014, Mancuso 2017) są przeglądami systematycznymi bez metaanalizy.

Spośród 22 publikacji opisujących badania pierwotne:

- 2 publikacje (Kenet 2016, von Mackensen 2019) przedstawiają ocenę preparatu Idelvion w badaniu PROLONG-9FP
- 2 publikacje (Martinowitz 2013, Martinowitz 2015) przedstawiają ocenę preparatu Idelvion w populacji mieszanej w badaniu PROLONG-9FPa)
- 1 publikacja (Santagostino 2016) przedstawia ocenę preparatu Idelvion w mieszanej populacji z badania PROLONG-9FPb
- 1 publikacja (Santagostino 2012) przedstawia ocenę preparatu Idelvion w populacji mieszanej badania PROLONG-9FP0
- 1 publikacja (Kenet 2020) przedstawia wyniki z fazy przedłużonej dla populacji pediatrycznych z badań PROLONG-9FP oraz PROLONG-9FPb
- 1 publikacja (Mancuso 2020) przedstawia wyniki z fazy przedłużonej dla populacji mieszanych dzieci oraz dorosłych z badań PROLONG-9FP oraz PROLONG-9FPb
- 2 publikacje (Négrier 2016, Curtin 2020) przedstawiają ocenę okołooperacyjnej podaży preparatu Idelvion z badań PROLONG-9FP, PROLONG-9FPb oraz PROLONG-9FPc
- 1 publikacja (Gill 2019) opublikowana w formie listu do redakcji, przedstawia analizę uwzględniającą pacjentów z badań PROLONG oceniających populację dzieci oraz mieszaną dzieci/dorosłych, dotyczącą oceny aktywności FIX w trakcie leczenia rIX-FP
- 1 publikacja (Oldenburg 2019) przedstawia ocenę efektywności rIX-FP w populacji dzieci (0-11 lat) oraz mieszanej dzieci i dorosłych
- 1 publikacja (Rampotas 2020) przedstawia ocenę pacjentów przechodzących z terapii czynnikami o standardowym okresie półtrwania na Idelvion lub Alprolix
- 5 publikacji (Hua 2017, Monahan 2010, Poon 2002, Roth 2001, Shapiro 2005) przedstawia ocenę preparatu rFIX (nonakog alfa, BeneFIX) w populacji dzieci
- 1 publikacja (Urasiński 2015) przedstawia ocenę preparatu rFIX (nonakog gamma, Rixubis) w populacji dzieci
- 3 publikacje (Fisher 2017, Pasi 2017, Wang 2018) przedstawiają badania dotyczące preparatu rFIX (eftrenonakog alfa, Alprolix) w populacji dzieci.

Dodatkowo w wyniku wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne: Escobar 2019 (przedstawiające zużycie leku w badaniach PROLONG-9FP oraz PROLONG-9FPb) oraz Santogostino 2017 (przedstawiające ocenę przestrzegania zaleceń dawkowania leku w badaniach PROLONG-9FP oraz PROLONG-9FPb).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 21. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – technologia wnioskowana

Badanie	Interwencja	Metodyka	Populacja
POPULACJA PEDIATRYCZNA			
<p>PROLONG-9FP (publikacje Kenet 2016; Gill 2019, von Mackensen 2019; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01662531)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p>W badaniu obecna 1 grupa otrzymująca cotygodniową profilaktykę rIX-FP w dawce 35-50 IU/kg, w zależności od decyzji lekarza.</p> <p>Dodatkowo, w przypadku epizodu krwawienia stosowano dodatkowe podanie rIX-FP w dawce ustalonej indywidualnie, minimalnie 35 IU/kg.</p> <p>W obu przypadkach (profilaktyka oraz epizod krwawienia) lek był podawany w domu, przez pacjenta lub jego opiekuna.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 17 ośrodków w 10 krajach.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • screening: 1 miesiąc, • leczenie: minimum 12 miesięcy, do 18 miesięcy 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chłopcy w wieku 0-11 lat • Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX ≤ 2 IU/dl) • Wcześniejsze leczenie produktami FIX (150 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku 6-11 lat; 50 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku < 6 lat) • Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX w trakcie screeningu lub w wywiadzie (osobistym/rodzinnym) <p><u>Liczba pacjentów:</u> 27</p>
<p>PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Négrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p>Dzieci w wieku < 12 lat:</p> <p>Profilaktyka: pacjenci z fazy badania zostali przydzieleni do leczenia profilaktycznego rIX-FP w schemacie co 7 (n = 18), co 10 (n = 2) i co 14 (n = 4) dni^a. W schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 25-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg. Po każdym 6-miesięcznym okresie badacz mógł zmienić częstość podawania na podstawie oceny skuteczności, bezpieczeństwa i przestrzegania zaleceń przez pacjenta. Leczenie kontynuowano przez około 30 miesięcy, aby osiągnąć minimalnie 100 dni ekspozycji.</p> <p>Podanie doraźne w epizodach krwawienia następowało w dawce 35-75 IU/kg.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>	<p>Prospektywne wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 14 w 9 krajach</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> średni okres leczenia 37,1 (SD: 9,8) miesiąca</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chłopcy w wieku 0-11 lat • Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX ≤ 2 IU/dl) • Wcześniejsze leczenie produktami FIX • Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX w trakcie screeningu lub w wywiadzie (osobistym/rodzinnym) <p>Pacjenci mogli zostać włączeni do badania po ukończeniu badania PROLONG-9FP lub mogli zostać zarekrutowani bezpośrednio do badania PROLONG 9FPc po poddaniu się zabiegowi operacyjnemu w trybie planowym z użyciem rIX-FP</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 24</p>

<p>Oldenburg 2019 <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p><u>Profilaktyka:</u> Pacjenci otrzymywali leczenie rIX-FP w postaci wlewu dożylnego, po wcześniejszym leczeniu nonacogiem alfa, pdFIX lub bez wcześniejszego leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa pediatryczna (0 - 11 lat): rIX-FP jako profilaktykę zastosowano u 12 pacjentów (zakres 29-91) w średniej tygodniowej dawce 45,0 IU/kg, w tym, 8 pacjentów otrzymywało lek co 7 dni, 1 pacjent co 3,5 dnia, 1 co 9-11 dni, 1 co 12-13 dni i 1 co 14 dni. Grupa mieszana (dorośli i młodzież ≥ 12 lat): rIX-FP jako profilaktykę zastosowano u 60 pacjentów (zakres 21-82) w średniej tygodniowej dawce 44,1 IU/kg, w tym 41 pacjentów otrzymywało lek co 7 dni, 1 pacjent co 2-3 dni, 3 co 3,5 dnia, 2 co 4-6 dni, 9 co 9-11 dni, 3 co 14 dni i 1 co 21 dni. <p><u>Podanie doraźne:</u> 2 pacjentów w grupie pediatrycznej i 7 w grupie mieszanej otrzymywało rIX-FP doraźnie, w przypadku wystąpienia krwawienia lub okołozabiegowo.</p>	<p>Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 24 ośrodki w Niemczech</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średni okres leczenia ogółem: 39 tygodni, mediana: 37 tygodni (zakres 8-89) Średni okres leczenia pacjentów z epizodami krwawienia: 36,9 tygodnia (mediana: 33; zakres: 8-89) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hemofilia B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano jej stopnia ciężkości), która była leczona rIX-FP przez co najmniej 8 tygodni Bez ograniczeń wiekowych Płeć męska Obecne (w tym przypadku wymagano co najmniej 8 tygodni wcześniejszego leczenia) lub brak wcześniejszego leczenia produktami FIX <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa pediatryczna (0 – 11 lat): 14 Grupa mieszana (≥ 12 lat): 67</p>
POPULACJA MIESZANA			
<p>PROLONG-9FPa (publikacje Martinowitz 2013, Martinowitz 2015; NCT01361126)</p>	<p><u>Badanie farmakokinetyczne:</u> pojedyncze podanie 25 IU/kg rIX-FP</p> <p><u>Profilaktyka:</u> cotygodniowe podanie rIX-FP w dawce początkowej 30 ± 5 IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza (średnia dawka 62 IU/kg)</p>	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez zaślepienia, z grupą kontrolną</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 2 ośrodki w 2 krajach (Izrael oraz Bułgaria)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Screening: do 30 dni Ocena farmakokinetyczna: 10-14 dni Okres leczenia: do 44 tygodni (do 20 tyg. dla grupy podania doraźnego, do 44 tyg. dla profilaktyki) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci płci męskiej 12-65 lat Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX ≤ 2 IU/dl) Wcześniejsze leczenie produktami FIX: >150 dni ekspozycji na wcześniejszy produkt FIX <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 13 (w tym poniżej 18 r.ż.: 3)</p>
<p>PROLONG-9FP0 (publikacja Santagostino 2012; NCT01233440) <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p><u>Badanie farmakokinetyczne:</u> pojedyncze podanie 25, 50 lub 75 IU/kg rIX-FP</p> <p><u>Profilaktyka:</u> nie prowadzono profilaktyki rIX-FP</p> <p><u>Podanie doraźne:</u> nie prowadzono leczenia doraźnego rIX-FP</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 16 ośrodków w 6 krajach</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena farmakokinetyczna: po jednym podaniu Ocena bezpieczeństwa: po 28 dniach 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci płci męskiej 12-65 lat Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX ≤ 2 IU/dl) Wcześniejsze leczenie produktami FIX: >150 dni ekspozycji na wcześniejszy produkt FIX <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Obecność iFIX w wywiadzie

			<p><u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 25 (w tym poniżej 18 r.ż.: 1)</p>
<p>PROLONG-9FPb (publikacja Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274) <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p><u>Badanie farmakokinetyczne:</u> pojedyncze podanie 25 lub 50 IU/kg rIX-FP</p> <p><u>Profilaktyka:</u> cotygodniowe podanie rIX-FP w dawce początkowej 35-50 IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza; po 26 tyg. możliwość zmiany częstości dawkowania</p> <p><u>Podanie doraźne:</u> nie sprecyzowano dawki, po 26 tyg. pacjenci przechodzili na schemat profilaktyki cotygodniowo w dawce 35-50 IU/kg, w zależności od decyzji lekarza.</p> <p><u>Podanie przedoperacyjne:</u> dawkowanie określano na podstawie wytycznych klinicznych oraz dostępnych danych farmakokinetycznych pacjenta. Chorzy otrzymywali pojedynczy wlew rIX-FP w bolusie około 3 godzin przed operacją. Dawkę dostosowywano, by osiągnąć poziom aktywności FIX 50-80 IU/dl dla zabiegów mniejszych oraz 80-100 IU/dl dla zabiegów większych. Dawkowanie śródoperacyjne dostosowywano do osiągniętej aktywności FIX i rodzaju operacji. Dawkowanie pooperacyjne (od zamknięcia rany do maksymalnie 14 dni) określano na podstawie wyników badań laboratoryjnych, rodzaju operacji i lokalnej praktyki.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu.</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji, z grupą kontrolną</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 32 ośrodki w 10 krajach</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Skryning: 1 miesiąc</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie: minimum 12 miesięcy do 27 miesięcy Ocena farmakokinetyki: 14 dni 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci płci męskiej 12-65 lat Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX \leq 2 IU/dl) \geq 2 spontaniczne krwawienia w miesiącu, w ciągu 3-6 miesięcy przed badaniem (w przypadku kwalifikacji do grupy podania doraźnego) Wcześniejsze leczenie produktami FIX: >150 dni ekspozycji na wcześniejszy produkt FIX <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa otrzymująca leczenie profilaktyczne: 40 (w tym poniżej 18 r.ż.: 7) Grupa pacjentów poddana interwencji chirurgicznej: 21 (w tym poniżej 18 r.ż.: 4)</p>
<p>PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Négrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792) <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p><u>Profilaktyka:</u> Pacjenci z fazy badania zostali wyjściowo przydzieleni do leczenia profilaktycznego rIX-FP w schemacie co 7 (n = 19), co 10 (n = 13) i co 14 (n = 27) dni[^]. W schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 35-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg (przez okres pierwszych 6 miesięcy). Odstęp między kolejnymi dawkami i dawki podawanego leku były określone przez lekarza prowadzącego na podstawie dawek podawanych w ramach uprzedniego uczestnictwa w badaniu i/lub preferencji lekarza i pacjenta. Wszyscy pacjenci mogli przyjmować dawki w odstępach takich samych jak podczas badania PROLONG-9FPb lub wydłużyć ten odstęp. Po pierwszych 6 miesiącach dawkowanie mogło być zmieniane na wizycie kontrolnej co 6 miesięcy przez badacza na podstawie wyników skuteczności, bezpieczeństwa, stosowania się pacjenta do leczenia oraz jego preferencji. W okresie 6 miesięcy pomiędzy wizytami kontrolnymi dawka nie była zmieniana, chyba że było to niezbędne dla bezpieczeństwa pacjenta w ocenie badacza. Pacjenci dorośli mogli również wydłużyć okres między</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 29 w 12 krajach</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> średni okres leczenia 35,9 (SD: 11,04) miesiąca</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci w wieku \geq 12 lat i dorośli Pacjenci z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią B (aktywność FIX \leq 2 IU/dl) <p>Pacjenci mogli zostać włączeni do badania po ukończeniu badania PROLONG-9FPb lub mogli zostać zrekrutowani bezpośrednio do badania PROLONG 9FPc po podaniu się zabiegowi operacyjnemu z użyciem rIX-FP oraz kontynuowaniu profilaktyki rIX-FP.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 59</p>

	<p>dawkami do 21 dni (dawka: 100 IU/kg) pod warunkiem dobrej kontroli (w ocenie lekarza prowadzącego) podczas wcześniejszej terapii co 14-dniowej przez co najmniej 6 miesięcy i oceny farmakokinetycznej z pojedynczą dawką 100 IU/kg rIX-FP. Badanie było zaprojektowane, by umożliwić wszystkim pacjentom osiągnięcie co najmniej 100 dni ekspozycji.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu.</p>		
<p>Rampotas 2020 (publ kacja: Rampotas 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p><u>Profilaktyka:</u> Pacjenci otrzymywali leczenie czynnikami o wydłużonym działaniu (EHL-FIX, ang extended half-life factor IX): lekiem Idelvion (albutrepenonakog alfa) lub Alprolix (eftrepenonakog alfa) w postaci wlewu dożylnego, po wcześniejszym le-czeniu czynnikiem o standardowym działaniu (SHL-FIX, ang. standard half-life factor IX). Mediana dawki wśród pacjentów przyjmujących Idelvion (n = 7) wynosiła 20,2 IU/kg (IQR 15,38; 23,0), zaś wśród otrzymujących Alprolix (n = 13): 31,5 IU/kg (IQR 28,2; 38,2). W przypadku obu leków wstrzyknięcia następowały co 7 dni (w porównaniu – wcześniejsze leczenie SHL-FIX: dawkowanie średnio co 3 dni).</p>	<p>Retrospektywne badanie kohortowe <u>Liczba ośrodków:</u> 1 (Wielka Brytania) <u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zebrano dane od pacjentów, którzy zmienili leczenie z czynnika SHL-FIX (ang. standard half-life factor IX) na badane interwencje (rozpatrywane łącznie jako EHL-FIX) w okresie od 1 stycznia 2016 r. do 1 czerwca 2019 r. <p>Dane dotyczące skuteczności leczenia zbierano przez 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz 12 miesięcy po zmianie na badane interwencje</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Nie podano <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano <u>Liczba pacjentów:</u> Idelvion: 7 Alprolix: 13</p>

Tylko badanie PROLONG-9FP oceniające skuteczność albutrepenonakogu alfa dotyczyły populacji pediatrycznej. Badania PROLONG-9FPa, PROLONG-9FPb, PROLONG-9FP0, PROLONG-9FPc oraz Oldenburg 2019 przedstawiały ocenę albutrepenonakogu alfa w szerszej populacji, obejmującej zarówno dzieci w wieku 12 lat lub więcej jak i osoby dorosłe. Z powyższych wyniki dla subpopulacji pediatrycznej zostały przedstawione w: Oldenburg 2019 i PROLONG-9FPc Wyniki dotyczące populacji mieszanej z ww. badań zostały przedstawione w ramach poszerzonej oceny w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (Rozdział 7.).

Szczegółowe informacje dotyczące badań oceniających komparatory przedstawiono w Analizie Klinicznej wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono zestawienie najistotniejszych parametrów.

Tabela 22. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – komparatory

Badanie	Interwencja	Metodyka	Populacja
<p>Monahan 2010 (publ kacja Monahan 2010; NCT02213250)</p>	<p><u>Ocena farmakokinetyki:</u> po dożylniej infuzji rFIX w dawce 75 IU/kg. <u>Interwencja:</u> 1 infuzja dożylna w tygodniu w dawce 42-105 IU/kg (9 os.), 1-2 infuzji w tygodniu w dawce 100 IU/kg (1 os.), 2 infuzje dożylnie w tygodniu w dawce 33-87 (12 os.)</p>	<p>Prospektywne wieloośrodkowe badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej i zaślepienia, pretest/posttest <u>Okres obserwacji:</u> Do 12 miesięcy; średni czas trwania profilaktyki: 6,6 miesięcy (zakres: 1,9-11,4)</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci poniżej 6 roku życia, z ciężką hemofilią typu B ($\leq 1\%$); <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 25 (wszyscy pacjenci poniżej 6 r.ż.)</p>

<p>Shapiro 2005 (publ kacja Shapiro 2005)</p>	<p><u>Ocena farmakokinetyki:</u> po dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg. <u>Interwencja:</u> ≥ 2 infuzje w tygodniu w średniej dawce 72,5 IU/kg (SD: 37,1) (24 os.), 1 infuzja w tygodniu w średniej dawce 75,9 IU/kg (SD: 17,9) (8 os.).</p>	<p>Prospektywne wielośrodkowe, międzynarodowe badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej i zaślepienia, pretest/posttest <u>Okres obserwacji:</u> do 64 miesięcy; średnia 13,4 miesięcy (SD: 8,2) u 24 chorych i 17,6 miesięcy (SD: 7,4) u 8 chorych</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chłopcy w wieku < 15 lat, z ciężką (<1 IU/dL) lub umiarkowanie ciężką hemofilią (1-3 IU/dL) typu B; <p><u>Liczba pacjentów:</u> Poniżej 15 r.ż.: 63</p>
<p>Hua 2017 (publikacja Hua 2017)</p>	<p><u>Ocena farmakokinetyki:</u> Po dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg. <u>Interwencja:</u> bd.</p>	<p>prospektywne, wielośrodkowe badanie posttest (single-dose study) bez grupy kontrolnej i zaślepienia <u>Okres obserwacji:</u> Po podaniu pojedynczej dawki</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chłopcy w wieku ≥6 lat z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią typu B (≤ 2 IU/dL), Wcześniej leczeni <p><u>Liczba pacjentów:</u> Poniżej 7 r.ż.: 4</p>
<p>Poon 2002 (publ kacja Poon 2002)</p>	<p><u>Ocena farmakokinetyki:</u> Po dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg. <u>Interwencja:</u> rFIX</p>	<p>Wielośrodkowe badanie retrospektywne, postmarketingowe, (surveillance) <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Nie podano <u>Liczba pacjentów:</u> Poniżej 16 r.ż.: 41 Do oceny parametru IR uwzględniono wyniki 126 pacjentów przyjmujących rFIX oraz wyniki 244 pacjentów przyjmujących rFIX obserwowanych pod kątem wytworzenia iFIX</p>
<p>Urański 2015 (publ kacja Urański 2015)</p>	<p><u>Ocena farmakokinetyki:</u> po dożylniej infuzji rFIX w dawce 75 ± 5 IU/kg. <u>Interwencja:</u> rFIX – produkt Rixubis profilaktyka: 1 infuzja dożylna 2 razy w tygodniu w dawce 50 (zakres: 40-80) IU/kg oraz leczenie doraźne w razie wystąpienia epizodu krwawienia: dawka ustalana przez badaczy w ten sposób, by uzyskać odpowiednią zawartość FIX we krwi. Dawkę obliczano z zależności: masa ciała pomnożona przez pożądaną wzrost zawartości FI podzielone przez zaobserwowany odzysk.</p>	<p>prospektywne wielośrodkowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia, pretest/posttest <u>Okres obserwacji:</u> badanie prowadzono od grudnia 2011 do maja 2013, mediana okresu leczenia: 7,52 (zakres: 7,23; 8,28) miesięcy</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ciężka (aktywność FIX < 1%) lub umiarkowanie ciężka (aktywność FIX 1-2%) hemofilia B Wiek < 12 lat Wcześniejsze leczenie produktami FIX <p><u>Liczba pacjentów:</u> Poniżej 12 r.ż.: 23</p>
<p>Kids B-LONG (publikacja Fischer 2017; NCT01440946)</p>	<p><u>Ocena farmakokinetyki:</u> po 72 godzinach wymywania (lub więcej) wcześniej stosowanego produktu FIX (ocena po 0, 0,5, 3, 10, 24 i 48 godzinach od podania dawki 50 IU/kg), oraz ocena produktu rFIXFc po 0, 0,5, 3, 10, 24, 72, 120 oraz 168 godzinach od podania dawki 50 IU/kg <u>Interwencja:</u> rFIXFc – produkt Alprolix, początkowo 1 infuzja na tydzień (dożylnie) preparatu rFIXFc (Alprolix) w</p>	<p>Prospektywne, wielośrodkowe, międzynarodowe badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy <u>Okres obserwacji:</u> Mediana pozostawania w badaniu: 49,4 (IQR: 47,6; 50,0) tygodni</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chłopcy w wieku < 12 lat Hemofilia B (aktywność FIX ≤ 2%; udokumentowane w kartotece medycznej pacjenta na podstawie badań laboratoryjnych) <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 30 (w tym poniżej 6 r.ż.: 15, oraz 6-11 r.ż.: 15)</p>

	dawce 50-60 IU/kg. Kolejne dawki dostosowywano indywidualnie do pacjenta (maksymalna dawka 100 IU/kg, maksymalna częstość 2 razy w tygodniu)		
B-YOND (publikacja Pasi 2017; NCT01425723)	<p><u>Ocena farmakokinetyki:</u> nie prowadzono</p> <p><u>Interwencja:</u> rFIXFc – produkt Alprolix, podawany w schematach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka cotygodniowa: 20-110 IU/kg rFIXFc co tydzień • Profilaktyka indywidualna: 100 IU/kg rFIXFc co 8-16 dni, z dawkowaniem ustalonym na podstawie profilu obserwowanego w badaniu macierzystym, oraz indywidualnego profilu PK • Profilaktyka zmodyfikowana: grupa otrzymywała całkowicie spersonalizowaną terapię (w przypadku osób w wieku < 12 lat, dawkowanie mogło być dopasowane z maksymalną dawką 100 IU/kg) 	<p>Wieloośrodkowe (międzynarodowe) prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak szczegółowych danych, podano że odcięcie danych dla przedstawionej analizy nastąpiło 17 października 2014 r.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u> Ukończenie badania Kids B-LONG lub B-LONG oraz wyrażenie zgody na udział w badaniu (w przypadku osób niepełnoletnich, zgody udzielał prawny opiekun)</p> <p><u>Liczba populacji:</u> Poniżej 6 r.ż.: 9 6-11 r.ż.: 14</p>
Roth 2001 (publikacja Roth 2001) <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<p><u>Ocena farmakokinetyki:</u> po dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg.</p> <p><u>Profilaktyka:</u> dawkowanie wg. Uznania lekarza, średnia: 43,07 (SD: 21,32), mediana: 40,90 (zakres: 6,5-224,6)</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie prospektywne, pretest/posttest</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Do 24 miesięcy</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z ciężką (<1 IU/dL) lub umiarkowanie ciężką (1-5 IU/dL) hemofilią typu B, • Wcześniej leczeni pdFIX, <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 57 (w tym poniżej 15 r.ż.: 19)</p>
Wang 2018 (publikacja Wang 2018; NCT: bd) <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<p><u>Interwencja:</u> *Badanie Wang 2018 nie miało założonego z góry schematu interwencji, jedynym warunkiem było otrzymanie rFVIIIc lub rFIXFc przez pacjenta – nie przedstawiono w nim szczegółowych informacji o dawkowaniu leczenia w populacji dzieci, wiadomo jednak, że pacjenci otrzymywali preparat Alprolix, i najczęściej stosowano schemat podawania co tydzień (16/19 [84,2%] pacjentów otrzymujących rFIXFc, bez względu na wiek)</p>	<p>Retrospektywne jednośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Brak danych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> uwzględniono rekordy pacjentów chorych na hemofilię A lub B, którzy otrzymali oceniane leczenie (rekombinowane czynniki krzepnięcia powiązane z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1, IX oraz VIII)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 36 (w tym poniżej 19 r.ż.: 12)</p>

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Jakość badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zestawienie jakości badań włączonych do przeglądu w skalach NICE i AOTMiT

Badanie	Punktacja wg skali NICE	Klasyfikacja AOTMiT
<i>B-YOND (Pasi 2017)</i>	7/8	IVB
<i>Hua 2017</i>	6/8	IVB
<i>Kids B-LONG (Fischer 2017)</i>	7/8	IVB
<i>Monahan 2010</i>	7/8	IVA
<i>Oldenburg 2019</i>	6/8	IVC
<i>Poon 2002</i>	5/8	IVC
<i>PROLONG-9FP</i>	6/8	IVB
<i>PROLONG-9FPc</i>	6/8	IVB
<i>Roth 2001</i>	8/8	IVA
<i>Shapiro 2005</i>	7/8	IVA
<i>Urański 2015</i>	7/8	IVB
<i>Wang 2018</i>	4/8	IVC

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „odnaleziono tylko trzy badania oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo produktu leczniczego Idelvion u dzieci (< 12 roku życia): PROLONG-9FP (która obejmowała tylko taką populację) i Oldenburg 2019 (w której odnaleziono szczytkowe wyniki dla podgrupy dzieci w wieku < 12 lat), a także próbę PROLONG-9FPc, dla której w publikacji Kenet 2020 przedstawiono opis długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rIX-FP dla dzieci w wieku poniżej 12 lat z tej próby (faza wydłużona badania PROLONG-9FP); pozostałe włączone badania prowadzone były w populacji mieszanej dzieci i dorosłych; należy jednak zwrócić przy tym uwagę, że hemofilia B należy do chorób rzadkich, a Idelvion ma status leku sierocznego, więc należy spodziewać się ograniczonej dostępności badań, które mogą oceniać mniej liczne populacje niż badania wykonywane dla częściej występujących schorzeń;
- w głównym badaniu oceniającym Idelvion u dzieci (PROLONG-9FP, faza podstawowa) rIX-FP podawano tylko co tydzień, natomiast w badaniu Oldenburg 2019 w podgrupie dzieci podanie co 7 dni stosowano u większości pacjentów (67%), ale pozostali otrzymywali lek także co 3,5, 9-11, 12-13 i 14 dni; ponadto część (14,3%) opisywanych pacjentów w wieku < 12 lat z próby Oldenburg 2019 otrzymywała rIX-FP jako podanie doraźne, ale w badaniu przedstawiono osobne wyniki dla chorych leczonych w ramach profilaktyki; wskazać również trzeba, że autorzy retrospektywnego badania Oldenburg 2019 podkreślili, że wyniki w populacji dzieci w wieku < 12 lat trzeba traktować z ostrożnością z uwagi na małą liczebność tej pod-grupy; celem poszerzonej oceny w raporcie przedstawiono także rezultaty dla podania co 10 i 14 dni u dzieci w wieku < 12 lat, które dopuszczono w fazie wydłużonej dla tych chorych w próbie PROLONG-9FPc, jak i podania co 10, 14 a nawet 21 dni, które dopuszczono w badaniu PROLONG-9FPb oraz w fazie wydłużonej dla populacji mieszanej z próby PROLONG-9FPc, przy czym trzeba wskazać, że w badaniu Oldenburg 2019 w populacji chorych ≥ 12 lat pacjenci mogli otrzymywać RIX-FP w różnych odstępach, także innych niż co 7, 10, 14 i 21 dni;
- badania włączone do poszerzonej oceny Idelvionu obejmowały mieszaną populację (dzieci oraz dorosłych), udział dzieci w tych próbach był niewielki (4% do 18%), jednak wyniki dla dorosłych mogą być reprezentatywne także dla starszych dzieci (dlatego te populacje są łączone w ramach jednego badania);
- w badaniach dla Idelvionu włączano szerszą populację pacjentów, w większości z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią (aktywność aktywności czynnika krzepnięcia IX równa lub poniżej 2% poziomu normalnego), niemniej ograniczenie to dotyczy także dostępnych dowodów klinicznych dla obecnie refundowanych komparatorów; w retrospektywnej próbie Oldenburg 2019 nie zdefiniowano kryteriów ciężkości choroby, więc

uwzględniała ono także pacjentów z łagodną hemofilią B, ale odsetek pacjentów z ciężką hemofilią wynosił ponad 60% w podgrupie dzieci w wieku < 12 lat i ponad 65% w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat (dodatkowo autorzy podali, że wśród 42 pacjentów, którzy byli leczeni profilaktyką przed i w trakcie badania 76% chorych miało ciężką hemofilią B, 19% umiarkowaną, a 5% łagodną);

- badania dla Idelvionu przeprowadzono przeważnie wśród chorych uprzednio leczonych (w większości rFIX), niemniej ograniczenie to dotyczy także dostępnych danych klinicznych dla obecnie refundowanych komparatorów, przede wszystkim dla preparatu Rixubis; natomiast w retrospektywnej próbie Oldenburg 2019 uwzględniano zarówno pacjentów leczonych wcześniej, jak i nieleczonych, a odsetek tych ostatnich wynosił około 29% w podgrupie dzieci w wieku < 12 lat i 3% w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat;
- odnaleziono tylko jedno badanie (Rampotas 2020), gdzie w ramach jednego badania oceniano zarówno Idelvion, jak i jeden z ocenianych komparatorów – Alprolix, ale porównanie tych dwóch produktów nie było celem badania – w próbie oceniono oba te produkty łącznie (osobno zestawiono jedynie ABR oraz stężenie czynnika IX) jako produkty o przedłużonym działaniu, i zestawiono je ze wcześniej stosowanymi produktami o standardowym czasie działania; ponadto, w badaniu chorzy otrzymywali niższą niż zalecana dawkę Idelvionu oraz Alprolixu (około połowę mniejszą niż w innych badaniach klinicznych, co wynikało ze standardowej praktyki klinicznej w UK – mediany około 20 IU/kg dla Idelvionu oraz około 32 IU/kg dla Alprolixu);
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt rIX-FP z założonymi komparatorami (produktem rFIX – BeneFIX, Rixubis oraz rFIXFc – Alprolix); nie odnaleziono również publikacji, które umożliwiły porównanie pośrednie produktów wybranych jako komparatory; pomimo to udało się odnaleźć próby oceniające rFIX (BeneFIX, Rixubis) lub rFIXFc (Alprolix) na tyle zbliżonej do populacji ocenianej w próbie dla produktu Idelvion, że możliwe było zestawienie tych wyników i porównanie opisowe;
- wśród odnalezionych badań oceniających produkt BeneFIX, prezentowane punkty końcowe mogły zostać wykorzystane tylko w ograniczonym zakresie – co prawda ocenę farmakokinetyczną przeprowadzono w każdym z 5 analizowanych badań, ale wyniki dla skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji dzieci zostały przedstawione jedynie w dwóch z nich, Monahan 2010 oraz Shapiro 2005;
- odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne oceniające preparat Rixubis, co ogranicza dostępność wyników dla tego preparatu; dla preparatu Alprolix odnaleziono 3 badania, ale 2 z nich prezentowały tę samą populację chorych, uczestniczących w badaniu głównym, a następnie fazie wydłużonej (próby Kids B-LONG oraz B-YOND), natomiast w trzecim badaniu, Wang 2018, docelowa populacja chorych (dzieci otrzymujące rFIX) stanowiła jedynie część ocenianych chorych i wyniki dla tej podgrupy zostały przedstawione w sposób szacunkowy.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które by oceniały skuteczność i bezpieczeństwo albutrepenonakog alfa (Idelvion) w całej populacji pediatrycznej (osoby < 18 lat). Nie są dostępne wyniki dla subpopulacji pediatrycznej z badania PROLONG-9FPa, do której są włączeni pacjenci w wieku 12-65 lat.
- Brak badań RCT porównujących bezpośrednio (head-to-head) albutrepenonakog alfa (Idelvion) z komparatorami w populacji wnioskowanej. Brak jest też badań pozwalających na wykonanie porównania pośredniego pomiędzy interwencjami (Idelvion, Alprolix, Rixubis, BeneFIX).
- U żadnego z pacjentów przyjmujących Idelvion w ramach badania PROLONG-9FP nie stwierdzono wytworzenia inhibitora, w badaniu Oldenburg 2019 nie raportowano bezpieczeństwa (w tym występowania inhibitora). Nie ma innych danych pozwalających na określenie możliwej częstości występowania inhibitora u pacjentów z populacji wnioskowanej przyjmujących Idelvion.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Nie ma możliwości przeprowadzania syntezy ilościowej wyników dla interwencji i komparatorów. Poniżej przedstawione są zestawienia wyników, ale nie należy porównywać ich bezpośrednio.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca zidentyfikował dwa badania oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania albutrepenonakogu alfa (rIX-FP, Idelvion) w populacji dzieci: PROLONG-9FP opisana w publikacji głównej Kenet 2016 (oraz dodatkowych: von Mackensen 2019 i Gill 2019) oraz PROLONG-9FPc dotyczący fazy przedłużonej badania PROLONG-9FPc, której subpopulacja <12 r.ż. została opisana w publikacji Kenet 2020. Dodatkowo włączono badanie Oldenburg 2019, do którego kwalifikowano zarówno dzieci jak i dorosłych, jednak opublikowane dane pozwalają odnieść się do subpopulacji dzieci w wieku 0-11 lat.

Badanie PROLONG-9FP było wielośrodkową, prospektywną próbą bez grupy kontrolnej, randomizacji i zaślepienia. W badaniu wzięło udział 27 pacjentów w wieku 0-11 lat z ciężką hemofilią B, leczonych wcześniej koncentratami czynnika IX (78% stosowało rFIX, pozostali pdFIX). Pacjenci otrzymywali leczenie profilaktyczne Idelvionem w dawce 35-50 IU/kg raz w tygodniu. Po włączeniu pacjenci poddawani byli fazie screeningu trwającej do miesiąca, po czym otrzymywali aktywne leczenie przez co najmniej 12 miesięcy. Czas leczenia mógł być wydłużony do 18 miesięcy aby zapewnić pacjentom możliwość włączenia do fazy przedłużonej badania. Głównymi punktami końcowymi badania była analiza farmakokinetyki oraz ryzyka wystąpienia inhibitora. Do fazy przedłużonej badania (PROLONG-9FPc) włączono 24 pacjentów. Stosowano trzy schematy podania: co 7 (u 18 pacjentów), co 10 (u dwóch pacjentów) oraz co 14 dni (u czterech pacjentów). W schemacie cotygodniowym stosowano dawkę 25-50 IU/kg, w schematach co 10 i co 14 dniowym – 50-75 IU/kg.

Badanie Oldenburg 2019 opierało się na retrospektywnej analizie rekordów pacjentów z 22 ośrodków (Comprehensive Care Centers, Hemophilia Treatment Centers oraz regionalnych Hemophilia Treatment Centers). Włączono 81 pacjentów (z tego 14 w wieku 0-11 lat) z ciężką hemofilią B, nieleczonych lub leczonych wcześniej rFIX. Pacjentów wcześniej leczonych włączano jeżeli czas dotychczasowego leczenia przekraczał 8 tygodni. Głównymi punktami końcowymi były: ocena częstości epizodów krwawień oraz zużycie czynnika.

Dla komparatorów zidentyfikowano łącznie 9 badań: 5 dla produktu BeneFIX (Hua 2017, Monahan 2010, Poon 2002, Roth 2001, Shapiro 2005), 1 dla produktu Rixubis (Urasiński 2017) oraz 3 dla produktu Alprolix (Fisher 2017, Pasi 2017, Wang 2018). **Nie ma możliwości przeprowadzenia syntezy ilościowej wyników dla interwencji i komparatorów. Poniżej przedstawione są zestawienia wyników, ale nie należy porównywać ich bezpośrednio.**

Zidentyfikowano badanie Rampotas 2020 zawierające porównanie bezpośrednio czynników o przedłużonym działaniu: Idelvion oraz Alprolix. Badanie było jednośrodkowym retrospektywnym badaniem kohortowym. Celem było potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa niższych dawek czynników EHL. Wyniki zostały przedstawione dla populacji mieszanej dzieci oraz dorosłych. Wyniki badania zostaną przedstawione na końcu rozdziału.

Farmakokinetyka

Przestawiono wyniki oceny farmakokinetycznej dla pojedynczego podania rIX (50 IU/kg) dla preparatów: Idelvion, BeneFIX, Rixubis oraz Alprolix. W badaniach Monahan 2010 oraz Urasiński 2015 ocena farmakokinetyczna była przeprowadzona po podaniu dawki 75 IU/kg. Inkrementalny wskaźnik odzysku (IR) oceniany był w każdym z opisywanych badań, natomiast pozostałe parametry po stronie rFIX oceniono głównie (w publikacji Roth 2001 podano dodatkowo tylko czas półtrwania) w trzech badaniach, Hua 2017, Monahan 2010, Urasiński 2015 oraz Kids B-LONG, przy czym w próbie Monahan 2010 nie przedstawiono parametrów V_{ss} oraz MRT. Dane w większości badań prezentowane były jako średnia wartość wraz z procentowym wskaźnikiem zmienności (% CV), natomiast w próbach Monahan 2010 oraz Urasiński 2015 w postaci średniej i jej odchylenia standardowego (SD), a w badaniu Kids B-LONG jako średnią i 95% CI.

Tabela 24. Skrótowe definicje parametrów farmakokinetycznych

Parametr	Definicja
odzysk przyrostowy (IR, z ang. incremental recovery)	wyrażany jako przyrost w stężeniu (aktywności) czynnika krzepnięcia w osoczu (IU/dl) w odniesieniu do podanych jednostek czynnika (IU/kg)
pole pod krzywą stężenia od czasu (AUC)	pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika IX w zależności od czasu
okres półtrwania ($t_{1/2}$, z ang. half-time)	czas wymagany do zmniejszenia stężenia (aktywności) czynnika w osoczu o połowę

klirens (CL, z ang. clearance)	objętość osocza w łożysku naczyniowym oczyszczonego z czynnika w ciągu godziny, w przeliczeniu na masę ciała
objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss} , z ang. volume of distribution at steady state)	oznacza wymaganą objętość osocza, w której musiała by ulec rozpuszczeniu całkowita ilość podanego leku, by osiągnąć obserwowane stężenie, w stanie, gdy ilość podawanego leku w danym okresie czasu jest równa ilości leku eliminowanego w tym czasie, w przeliczeniu na masę ciała
średni czas obecności leku w organizmie (MRT, z ang. mean residence time).	-

W zakresie inkrementalnego czynnika odzysku (IR) preparat rIX-FP osiągnął wartość 1,01 (%CV: 22,5) (IU/dl)/(IU/kg). Wartości obserwowane dla rFIX mieściły się w zakresie 0,58-078 (IU/dl)/(IU/kg) (BeneFIX) oraz 0,67 (IU/dl)/(IU/kg) (Rixubis). Dla rFIXFc (Alprolix) wyniosły 0,6 (IU/dl)/(IU/kg) oraz 0,7 (IU/dl)/(IU/kg).

Całkowita ekspozycja na lek w czasie wyniosła: AUC 4894 (%CV: 32,0) IU×h/dl dla Idelvion; AUC 574 (SD: 107) IU×h/dl oraz AUC 784 (16) IU×h/dl dla BeneFIX; AUC 808,4 (SD 149,14) IU×h/dl dla Rixubis; AUC 23,0 (95% CI: 20,5; 25,5) IU×h/dl oraz AUC 29,4 (95% CI: 24,7; 34,1) IU×h/dl dla Alprolix.

Okres półtrwania rIX-FP wyniósł 91,4 (%CV: 17,5) godzin. Dla rFIX zaobserwowano między 10,9 a 27,9 (BeneFIX) oraz 25,31 (SD: 3,130) (Rixubis). Dla rFIXFc stwierdzono okres półtrwania: 68,4 (95% CI: 57,4; 79,5) godzin oraz 72,2 (95% CI: 62,0; 82,3).

Klirens preparatu Idelvion wyniósł 1,112 (%CV: 28,2) ml/h/kg. W przypadku preparatów rFIX klirens wyniósł: 6,38 (%CV: 16) ml/h/kg oraz 13,6 (SD: 3,4) ml/h/kg dla BeneFIX oraz 9,62 (SD: 1,689) ml/h/kg dla Rixubis. Klirens Alprolixu wyniósł 4,4 (95% CI: 3,9; 4,9) ml/h/kg oraz 3,6 (95% CI: 3,1; 4,2) ml/h/kg.

Objętość dystrybucji w stanie równowagi dla preparatu Idelvion wyniosła 1,362 (%CV: 21,8) dl/kg. Preparaty rFIX charakteryzowały się V_{ss} na poziomie 2,28 (%CV: 20) dl/kg (BeneFIX) oraz 2,695 (SD: 0,666) dl/kg (Rixubis). W przypadku preparatu Alprolix V_{ss} wyniosła 3,0 (95% CI: 2,5; 3,5) dl/kg oraz 3,73 (95% CI: 3,2; 4,3) dl/kg.

Średni czas obecności rIX-FP w organizmie wyniósł 126,5 (%cv: 17,1) godzin. Dla preparatów rFIX zaobserwowano: 35,8 (%CV: 14) godzin (BeneFIX) oraz 27,85 (SD: 3,726) godzin (Rixubis). Alprolix charakteryzował się MRT na poziomie 84,0 (95% CI: 74,5; 93,6) h oraz 85,7 (95% CI: 72,6; 98,7) h.

Tabela 25. Porównanie parametrów farmakokinetycznych

Parametr	Idelvion	BeneFIX					Rixubis	Alprolix		#
	rIX-FP (PROLO NG-9FP) N = 27	rFIX (Hua 2017)^ N = 4	rFIX (Monahan 2010) N = 25	rFIX (Poon 2002) N = 41	rFIX (Roth 2001) N = 19	rFIX (Shapiro 2005) N = 63	rFIX (Urański 2015) N = 23	rFIXFc (Kids B-LONG, < 6 lat) N = 11	rFIXFc (Kids B-LONG, 6-11 lat) N = 11	FIX (PROLO NG-9FP) N = 17
	Średnia (% CV)									
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,01 (22,5)	0,78 (26)	0,58 (SD: 0,09)	0,64 (0,11)	0,66 (0,22)	0,68 (0,27)	0,67 (SD: 0,16)**	0,6 (95% CI: 0,5; 0,7)	0,7 (95% CI: 0,6; 0,9)	0,738 (26,8)
AUC [IU×h/d]	4894 (32,0)	784 (16)	574 (SD: 107)	bd.	bd.	bd.	808,4 (SD: 149,14)	23,0 (95% CI: 20,5; 25,5)***	29,4 (95% CI: 24,7; 34,1)***	888 (46,9)
$t_{1/2}$ [h]	91,4 (17,5)	27,9 (SD: 4,5)	10,9 (SD: 2,3)	bd.	20,0 (4,0)	bd.	25,31 (SD: 3,130)	68,4 (95% CI: 57,4; 79,5)	72,2 (95% CI: 62,0; 82,3)	18,6 (33,0)
CL [ml/h/kg]	1,112 (28,2)	6,38 (16)	13,6 (SD: 3,4)	bd.	bd.	bd.	9,62 (SD: 1,689)*	4,4 (95% CI: 3,9; 4,9)	3,6 (95% CI: 3,1; 4,2)	6,401 (33,5)
V_{ss} [dl/kg]	1,362 (21,8)	2,28* (20)	bd.	bd.	bd.	bd.	2,695 (SD: 0,666)	3,73 (95% CI: 3,2; 4,3)*	3,0 (95% CI: 2,5; 3,5)*	1,577 (24,7)
MRT [h]	126,5 (17,1)	35,8 (14)	bd.	bd.	bd.	bd.	27,85 (SD: 3,726)	85,7 (95% CI: 72,6; 98,7)	84,0 (95% CI: 72,6; 98,7)	26,3 (31,4)

									74,5; 93,6)
--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------------

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** IR w badaniu *Urański 2015* obliczono dla grupy n = 21 osób; *** DNAUC [(IU×h/dl)/(IU/kg)];
^ średnia geometryczna (%CV) w *Hua 2017*, z wyjątkiem t1/2, gdzie podano średnią arytmetyczną (SD); # rFIX u 78% oraz pdFIX u 22%

Epizody krwawienia

Średnioroczne częstości krwawień były raportowane z badaniach: PROLONG-9FP, Monahan 2010, Urański 2015, Kids B-LONG. W badaniach Urański 2015 i Kids B-LONG przedstawiono mediany średniorocznej liczby krwawień wraz z IQR.

Zaobserwowana średnioroczna częstość krwawień ogółem podczas profilaktyki rIX-FP (PROLONG-9FP) wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65; 5,13); częstość krwawień spontanicznych: 0,56 (95% CI 0,32; 1,00); częstość krwotoku do stawu: 1,44 (95% CI 0,89; 2,33). W badaniu Oldenburg 2019 średnioroczna częstość krwawień ogółem wyniosła 0,2 (SD: 0,6). Mediana średniorocznej liczby krwawień ogółem dla rFIX-FP (PROLONG-9FP) wyniosła 3,12 (IQR 0,97; 5,91), spontanicznej częstości krwawień: 0,00 (IQR 0,0; 9,1); krwawień do stawu 0,99 (IQR: 0,0; 2,33).

Dla rFIX (Monahan 2010) odnotowano średnioroczną częstość krwawień ogółem: 3,70 (95% CI: bd.); częstość krwawień spontanicznych: 0,58 (bd.); częstość krwawień do stawów: 1,00 (bd.).

Mediana średniorocznej liczby krwawień ogółem dla rFIX (Urański 2015) wyniosła 2,0 (IQR 0,0; 4,2), spontanicznej częstości krwawień: 0,0 (IQR 0,0; 0,0); krwawień do stawu 0,0 (IQR: 0,0; 1,6).

Mediana średniorocznej liczby krwawień ogółem dla rFIXFc (KIDS B-LONG) wyniosła 2,0 (IQR 0,0; 3,1), spontanicznej częstości krwawień: 0,0 (IQR 0,0; 1,2); krwawień do stawu 0,0 (IQR: 0,0; 1,1).

Tabela 26. Porównanie średniorocznej częstości krwawień

Oceniany parametr	Idelvion		BeneFIX	Rixubis	Alprolix
	rIX-FP (PROLONG-9FP) N = 27	rIX-FP (Oldenburg 2019) N = 3 [^]	rFIX (Monahan 2010) N = 22	rFIX (Urański 2015) N = 23	rFIXFc (Kids B-LONG) N = 30
AsBR, mediana (IQR)	0,00 (0,00; 0,91)	bd.	bd.	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,2)
częstość (95% CI)	0,56 (0,32; 1,00)		0,58 (bd.)	bd.	bd.
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR)	0,99 (0,00; 2,33)	bd.	bd.	0,0 (0,0; 1,6)	0,0 (0,0; 1,1)
częstość (95% CI)	1,44 (0,89; 2,33)		1,00 (bd.)	bd.	bd.
ABR ogółem, mediana (IQR)	3,12 (0,91; 5,91)	bd.	bd.	2,0 (0,0; 4,2)	2,0 (0,0; 3,1)
częstość (95% CI)	3,69 (2,65; 5,13) ^{^^}	0,2 (SD: 0,6) ^{^^}	3,70 (bd.) ^{^^}	bd.	bd.

[^] przedstawiono dane dla 3 pacjentów stosujących rIX-FP co tydzień; ^{^^} w badaniu PROLONG-9FP średnioroczna częstość krwawień została wyznaczona w modelu statystycznym zakładającym rozkład Poisson'a, natomiast w badaniu Oldenburg 2019 została wyznaczona w prostej kalkulacji (liczba zdarzeń podzielona przez liczbę miesięcy w okienku czasowym, w którym ją odnotowano, i następnie pomnożona przez 12); w próbie Monahan 2010 nie podano, jak wyznaczono średnioroczną częstość krwawień).

Odnotowana w badaniach liczba chorych u których wystąpiło krwawienie wyniosła: dla rIX-FP 23 (85,2%); dla rFIX: 15 (68%), 27(84%) oraz 14(53,85%); dla rFIXFc: 20 (66,7%);

W każdym z badań (z wyjątkiem próby Kids B-LONG, gdzie nie podano takich informacji) większość tych epizodów stanowiły przypadki krwawień pourazowych (69% w przypadku rIX-FP, oraz 71%-88% dla rFIX), natomiast krwawienia spontaniczne stanowiły jedynie 15% wszystkich krwawień pod-czas profilaktyki rIX-FP, w porównaniu do 8%-23% podczas profilaktyki rFIX.

Tabela 27. Porównanie charakterystyki epizodów krwawień

Oceniany parametr	Idelvion	BeneFIX		Rixubis	Alprolix
	rIX-FP (PROLONG-9FP) N = 27	rFIX (Monahan 2010) N = 22	rFIX (Shapiro 2005) N = 32	rFIX (Urański 2015) N = 23	rFIXFc (Kids B-LONG) N = 30
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	23 (85,2%*)	15 (68%)	27 (84%)	14 (53,85%*)	20 (66,7%)

Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	106	44	246	26	60
Rodzaj epizodów, n (%)					
Spontaniczne	16 (15,1%)	7 (16%*)	56 (22,8%*)	2 (7,69%*)	bd.
Pourazowe	73 (68,9%)	37 (84%)	175 (71,1%*)	23 (88,46%*)	bd.
Pooperacyjne	1 (0,9%)	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	bd.
Nieznany	16 (15,1%)	0 (0,0%)*	15 (6,1%*)	1 (3,85%*)	bd.

* obliczenia własne wnioskodawcy

Powodzenie leczenia

Powodzenie leczenia raportowano w: PROLONG-9FP, Monahan 2010, Urański 2015 oraz Kids B-LONG.

W próbie PROLONG-9FP prawdopodobieństwo powodzenia leczenia dla rIX-FP wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0%; 99,0%). Dla rFIX raportowano 89% oraz 88,5%. W przypadku rFIXFc wyniosło 92%.

Tabela 28. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia

	Idelvion	BeneFIX	Rixubis	Alprolix
Oceniany parametr	rIX-FP (PROLONG-9FP) N = 27	rFIX (Monahan 2010) N = 22	rFIX (Urański 2015) N = 23	rFIXFc (Kids B-LONG) N = 30
Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia (95% CI)	103/106 97,2% (92,0%; 99,0%)	39/44 89% (bd.)	23/26* 88,5% (bd.)	55/60 92% (bd.)

* obliczenia własne wnioskodawcy

Odpowiedź hemostatyczna

Ocena odpowiedzi hemostatycznej opiera się subiektywnej ocenie badaczy. Raportowano ją w badaniach: PROLONG-9FP, Monahan 2010, Urański 2015 oraz Kids B-LONG.

Dla rIX-FP 75% epizodów wykazywało odpowiedź bardzo dobrą oraz 21,2 % epizodów odpowiedź dobrą. Odpowiedź umiarkowana wystąpiła w jednym epizodzie (1%), a odpowiedzi słabej (lub jej braku) nie odnotowano w żadnym epizodzie. 2,9% odpowiedzi nie zaklasyfikowano.

W badaniu Monahan 2010 oceniającym rFIX odpowiedź bardzo dobrą lub dobrą stwierdzono u 89%; umiarkowaną u 11 %. Odpowiedzi słabej lub braku odpowiedzi nie odnotowano. W badaniu Urański 2015 stosowano inną definicję odpowiedzi: odpowiedź dobra oraz umiarkowana łącznie odpowiadały bardziej odpowiedzi dobrej w pozostałych próbach, przy czym część odpowiedzi ocenionych jako dobre mogła odpowiadać odpowiedzi bardzo dobrej w pozostałych badaniach. Odpowiedź bardzo dobrą stwierdzono w 50% epizodów, dobrą w 46,15% oraz umiarkowaną w 3,85%. Odpowiedzi słabej lub jej braku nie stwierdzono.

Tabela 29. Porównanie odpowiedzi hemostatycznej

	Idelvion	BeneFIX	Rixubis	Alprolix
Oceniany parametr	rIX-FP (PROLONG-9FP) N = 27	rFIX (Monahan 2010) N = 22	rFIX (Urański 2015) N = 23	rFIXFc (Kids B-LONG) N = 30
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	23 (85,2%*)	15 (68%)	14 (53,85%*)	20 (66,7%)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	106	44	26	60
Odpowiedź bardzo dobra	78 (75,0%)	39 (89%)	13 (50,00%*)	47 (89%)
Odpowiedź dobra	22 (21,2%)		12 (46,15%*)	
Odpowiedź umiarkowana	1 (1,0%)	5 (11%)	1 (3,85%*)	bd.
Słaba odpowiedź lub jej brak	0 (0,0%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.
Brak danych	3 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.

* W badaniu Urański 2015 stosowano inną definicję odpowiedzi: odpowiedź dobra oraz umiarkowana łącznie odpowiadały odpowiedzi dobrej w pozostałych badaniach. Część odpowiedzi ocenionych jako dobre mogła odpowiadać odpowiedzi bardzo dobrej w pozostałych publikacjach.

Zużycie leku

Średniotygodniowe zużycie leku podczas profilaktyki zareportowano w badaniach PROLONG9FP, Monahan 2010, Shapiro 2005, Urański 2015 oraz Kids B-LONG. W badaniu PROLONG-9FP przedstawiono również dane dot. farmakokinetyki produktów wykorzystywanych u włączonych pacjentów przed włączeniem do badania. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Tabela 30. Średniotygodniowe zużycie leku (PROLONG-9FP, Oldenburg 2019)

Badanie	Oceniany parametr	rIX-FP	Wcześniejszy FIX
PROLONG-9FP	Średnie tygodniowe zużycie leku (SD) [IU/kg]	47,2 (bd.)	107,1 (93,34) – ogółem
		Mediana: 47,2 (IQR: 40,6; 55,8)	138,7 (123,83) – < 6 r. ż.
			80,3 (47,25) – 6-11 lat
Oldenburg 2019	Średnie tygodniowe zużycie leku (zakres) [IU/kg]*	45,0 (29-91)	94,2 (57-136) – rFIX
			83,5 – pdFIX

* podano informacje uwzględniając dla rIX-FP 12 pacjentów, dla rFIX 5 chorych, a dla pdFIX 1 pacjenta; uwzględniając tyko pacjentów z danymi na temat zużycia wcześniejszych FIX średnie tygodniowe zużycie rIX-FP wyniosło 43,2 IU/kg vs 94,2 IU/kg dla rFIX (n = 5) i 90,9 IU/kg vs 83,5 IU/kg vs pdFIX (n = 1) oraz 51,1 IU/kg vs 92,4 IU/kg dla wszystkich wcześniejszych FIX.

Tabela 31. Średniotygodniowe zużycie leku (PROLONG-9FP)

Parametr	Podanie co 7 dni			
	25-40 IU/kg	35-50 IU/kg	40-55 IU/kg	Wszystkie dawki
Aktywność FIX w stanie równowagi (<i>steady-state</i> ; %)				
Liczba chorych (liczba pomiarów)	6 (13)	16 (27)	17 (30)	23 (55)
Średnia (SD)	11,02 (4,09)	12,80 (4,17)	12,59 (4,27)	12,15 (4,15)
Mediana (zakres)	11,50 (3,2-17,5)	13,10 (5,0-24,1)	12,60 (5,0-24,1)	12,90 (0,7-24,1)
Najniższa aktywność FIX (<i>trough</i> ; %)				
Liczba chorych (liczba pomiarów)	8 (18)	19 (41)	19 (43)	25 (74)
Średnia (SD)	10,39 (4,12)	12,40 (4,36)	12,57 (4,41)	12,11 (4,40)
Mediana (zakres)	10,50 (3,2-17,5)	11,70 (5,0-24,1)	12,10 (5,0-24,1)	12,30 (0,7-24,1)

Tabela 32. Średniotygodniowe zużycie leku

Oceniany parametr	Idelvion		BeneFIX		Rixubis	Alprolix	#
	rIX-FP (PROLONG-9FP) N = 27	rIX-FP (Oldenburg 2019) N = 12	rFIX (Monahan 2010) N = 22	rFIX (Shapiro 2005) N = 32	rFIX (Urański 2015) N = 23	rFIXFc (Kids B-LONG) N = 30	FIX [^] (PROLONG-9FP) N = 17
Średnie tygodniowe zużycie leku (SD) [IU/kg]	47,2 (bd.) Mediana: 47,2 (IQR: 40,6; 55,8)	45,0 (zakres: 29-91)	101,3*	127,7*	113,9*	Mediana: 58,6 (IQR: 52,3; 64,8)	107,1 (93,34)

* - obliczenia własne wnioskodawcy; ^ - dane sprzed badania PROLONG-9FP, zużycie FIX (rFIX lub pdFIX)

rFIX u 78% oraz pdFIX u 22%

Tabela 33. Zużycie leku, <12 lat (faza przedłużona PROLONG-9FP)

Parametr	Podanie co 7 dni (n = 21)	Podanie co 10 dni (n = 8)	Podanie co 14 dni (n = 8)
Leczenie profilaktyczne			
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	212,4 (34,4)	198,6 (44,8)	154,5 (11,3)
Liczba wlewów/pacjenta/miesiąc	4,3 (0,1)	3,0 (0,1)	2,1 (0,1)
Mediana dawki całkowitej/wlew (zakres) [IU/kg]	49,0 (22-86)	74,0 (40-82)	73,7 (56-82)
Ogółem (leczenie profilaktyczne i dodatkowe wlewy w przypadku wystąpienia zdarzenia krwawienia)			
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	231,2 (42,0)	224,2 (58,4)	185,4 (24,0)
Liczba wlewów/pacjenta/miesiąc	4,6 (0,4)	3,4 (0,3)	2,6 (0,3)

Ocena jakości życia

Ocena jakości życia wśród pacjentów z badania PROLONG-9FP została przedstawiona w publikacji von Mackensen 2019. Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza HAEMO-QOL (<https://haemoqol.de/>). Funkcjonują trzy wersje kwestionariusza: dla dzieci 4-7 lat, zawierający 29 elementów, dla dzieci 8-12 zawierająca 84 elementy, oraz dla dzieci i młodzieży w wieku 13-16, zawierająca 91 elementów. Kwestionariusz obejmuje łącznie 11 domen: zdrowie fizyczne, samopoczucie, stosunek do otoczenia, rodzina, przyjaciele, inni ludzie, sport oraz szkoła, ocena leczenia, radzenie sobie z przeciwnościami, spojrzenie na przyszłość, związki (dwie ostatnie pozycje dotyczą wersji kwestionariusza przeznaczonej dla starszych dzieci i młodzieży w wieku 13-16 lat, natomiast radzenie sobie z przeciwnościami nie jest oceniane w najmłodszej grupie chorych). Wynik kwestionariusza mieści się w zakresie 0-100 punktów, mniejszy wynik oznacza poprawę jakości życia. Minimalna znacząca zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej została wyznaczona przy pomocy wielkości efektu Cohen'a (d). Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej $d = 0,2$ oznaczała mały efekt, $d = 0,5$ średni, natomiast $d = 0,8$ – znaczny efekt.

Pacjenci z badania PROLONG-9FP wyjściowo zgłaszali dobrą jakość życia - średnio 17,01 (SD 20,3) pkt. w grupie lat 4-7 oraz 26,3 (SD 6,32) pkt. w grupie lat 8-12. Po wdrożeniu rIX-FP w grupie 4-7 stwierdzono poprawę w domenie „zdrowie fizyczne” i pogorszenie w domenie „leczenie”. W grupie 8-12 lat zaobserwowano poprawę we wszystkich ocenianych domenach z wyjątkiem: „przyjaciele” oraz „ocena leczenia”.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Ocena jakości życia w skali HAEMO-QOL (PROLONG-9FP)

Domeny kwestionariusza HAEMO-QOL	Średnia punktacja wyjściowa (SD)	Średnia punktacja na końcu badania (SD)	Średnia zmiana (SD)	Próg odpowiedzi (0,5 × wyjściowa wartość SD)	Odsetek odpowiadających na końcu badania (%)	Wielkość efektu Cohen'a (d)
Pacjenci 4-7 lat (N = 12; dla oceny na końcu badania N = 10)						
zdrowie fizyczne	21,9 (19,31)	8,8 ± (15,65)	-11,3 (19,94)	9,7	60,00%	-0,547
samopoczucie	13,9 (19,89)	25,0 ± (27,50)	8,3 (26,35)	9,9	20,00%	0,401
stosunek do otoczenia	10,4 (16,71)	10,0 (24,15)	0 (31,18)	8,4	20,00%	$ d \leq 0,2$
rodzina	26,1 (20,50)	27,5 (20,24)	2,5 (24,86)	10,3	30,00%	$ d \leq 0,2$
przyjaciele	12,5 (22,61)	10,0 (21,08)	-5,0 (36,89)	11,3	30,00%	-0,207
inni ludzie	14,6 (22,51)	15,0 (21,08)	-2,5 (34,26)	11,3	30,00%	$ d \leq 0,2$
sport oraz szkoła	13,0 (18,21)	20,8 (29,21)	6,3 (37,73)	9,1	37,50%	0,333
ocena leczenia	20,5 (21,85)	30,6 (24,30)	11,1 (25,34)	10,9	11,10%	0,533
ogółem	17,1 (12,30)	20,6 (14,14)	2,9 (21,38)	6,2	33,30%	0,213
Pacjenci 8-12 lat (N = 8; dla oceny na końcu badania N = 7)						
zdrowie fizyczne	23,2 (17,81)	12,8 (12,35)	-11,7 (23,30)	8,9	42,90%	-0,623
samopoczucie	24,6 (33,03)	12,1 (8,09)	-15,0 (33,91)	16,5	28,60%	-0,429
stosunek do otoczenia	22,7 (21,77)	10,9 (8,27)	-10,1 (20,01)	10,9	42,90%	-0,441
rodzina	39,4 (21,29)	23,2 (22,85)	-13,9 (22,07)	10,6	57,10%	-0,634
przyjaciele	43,8 (33,0)	38,4 (31,75)	0,9 (18,55)	16,5	14,30%	$ d \leq 0,2$
wsparcie	47,7 (31,86)	33,0 (34,93)	-12,5 (14,88)	15,9	42,90%	-0,37
inni ludzie	14,1 (15,42)	7,7 (13,91)	-8,3 (15,78)	7,7	57,10%	-0,538
sport oraz szkoła	28,9 (16,26)	19,2 (21,0)	-8,9 (19,05)	8,1	57,10%	-0,513
radzenie sobie z przeciwnościami	29,5 (13,86)	19,4 (16,61)	-9,7 (19,96)	6,9	57,10%	-0,649
ocena leczenia	8,9 (11,45)	11,2 (14,05)	2,0 (6,47)	5,7	57,10%	$ d \leq 0,2$
ogółem	26,2 (6,32)	17,0 (4,49)	-8,3 (8,38)	3,2	71,40%	-1,302

Porównanie preparatów długodziałających

Zidentyfikowano badanie Rampotas 2020 oceniające skuteczności i bezpieczeństwo stosowania albutrepenonakogu alfa (rIX-FP, Idelvion) oraz eftenonakogu alfa (rFIXFc, Alprolix) z porównaniem z czynnikami o standardowym okresie działania. Badanie było jednoosrodkowym, retrospektywnym badaniem kohortowym. Do badania włączono zarówno dorosłych jak i dzieci, wyniki przedstawiono w populacji mieszanej. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej terapię produktem o standardowym okresie półtrwania. Do badania włączono 20 pacjentów, w tym 7 otrzymujących Idelvion oraz 13 otrzymujących Alprolix. Do badania włączono pacjentów którzy przez co najmniej 12 miesięcy otrzymywali czynniki SHL. Mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 45 (IQR 16,5; 54,5) w grupie rIX-FP oraz 38 (IQR 26; 46) w grupie rFIXFc.

Chorzy otrzymywali Idelvion (mediana dawki 20,2 IU/kg [IQR 15,8; 23,0]) lub Alprolix (mediana dawki 31,5 IU/kg [IQR 28,16; 38,15]) w postaci wlewu dożylnego co 7 dni.

W grupie leczonej lekiem Idelvion mediana średniorocznej częstości krwawień wyniosła 2 (IQR 1; 6) w porównaniu do 4 (IQR 1; 5) w grupie pacjentów leczonych lekiem Alprolix. W zakresie minimalnego poziomu czynnika, dla produktu Idelvion mediana wyniosła 0,075 (IQR 0,0474 0,08) IU/ml oraz 0,04 (IQR 0,03; 0,05) dla leku Alprolix.

Jakość życia pacjentów oceniono za pomocą EQ5D-5L. Ocenę przeprowadzono dla 14 pacjentów. W trakcie stosowania terapii mediana oceny jakości życia wyniosła 0,79 (IQR 0,58; 0,88) w porównaniu do 0,76 (IQR 0,63; 0,84) dla poprzedzającej terapii.

Tabela 35. Porównanie Idelvionu i Alprolixu (Rampotas 2020)

Oceniany parametr	Idelvion (N = 7)	Alprolix (N = 13)	Ogółem (EHL-FIX) N = 20	Poprzednia terapia (SHL-FIX) N = 20	Istotność różnic EHL-FIX vs SHL-FIX
ABR, mediana (IQR)^	2 (1; 6)	4 (1; 5)	3 (1; 5,25)	3 (1; 5)	p = 0,95
ABR krwawień spontanicznych, mediana (IQR)	bd.	bd.	1,5 (0; 3)	0,5 (0; 3)	p = 0,57
ABR krwawień w wyniku urazu, mediana (IQR)	bd.	bd.	1 (0; 4)	1,5 (0,75; 4)	p = 0,32
Minimalny poziom czynnika IX, mediana (IQR) [IU/ml]*	0,075 (0,047; 0,08)	0,04 (0,03; 0,05)	0,05 (0,04; 0,065)	0,04 (0,03; 0,07)	p = 0,77
QoL	Bd.	Bd.	0,79 (IQR 0,58; 0,88)	0,76 (IQR 0,63 vs 0,84)	p = 0,96

* Dwóch pacjentów przyjmujących SHL-FIX oraz 3 pacjentów przyjmujących EHL-FIX nie dokonało pomiarów poziomu minimalnego czynnika IX i zostało wykluczonych z oceny tego czynnika.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo oceniano wśród 27 chorych włączonych do badania PROLONG-9FP. Odnotowano 152 zdarzenia niepożądane (126 łagodnych, 23 umiarkowanych oraz 3 poważne). Zgłoszono 48 reakcji w miejscu podania u 5 (18,5%) pacjentów, wszystkie uznane za niemające związku z terapią. W badaniu nie stwierdzono przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z innych przyczyn. Nie odnotowano zdarzeń o podłożu zakrzepowo-zatorowym, anafilaktycznym lub zdarzeń zagrażających życiu. Stwierdzono 6 SAE u 4 (14,6%) pacjentów, każde z nich było związane z urazami.

W badaniu najczęściej stwierdzano: gorączkę, 14 zdarzeń u 9 (33,3%) chorych, urazy (9 zdarzeń u 5 [18,5%] chorych), zapalenie nosa i gardła (6 zdarzeń u 4 [14,8%] chorych), ból stawów (5 zdarzeń u 4 [14,8%] chorych) oraz kaszel (4 zdarzenia u 4 (14,8%) chorych).

U pacjentów otrzymujących rIX-FP nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, nie stwierdzono również nie-neutralizujących przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego (wykorzystywanych w procesie produkcji preparatu).

Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa (PROLONG-9FP)

Zdarzenie niepożądane	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%), N = 27
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane^	152	26 (96,3%)
Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane	6	4 (14,8%)
Reakcje w miejscu podania leku^	48	5 (18,5%)

Gorączka [^]	14	9 (33,3%)
Urazy [^]	9	5 (18,5%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła [^]	6	4 (14,8%)
Ból stawów [^]	5	4 (14,8%)
Kaszel [^]	4	4 (14,8%)
Zapalenie oskrzeli [^]	4	3 (11,1%)
Zakażenia ucha [^]	4	3 (11,1%)
Zakażenia przewodu pokarmowego [^]	3	3 (11,1%)

[^] najczęściej obserwowane TEAEs.

Ocena bezpieczeństwa została rozszerzona o wyniki z fazy przedłużonej badania PROLONG-9FP opisanej w publikacji Kenet 2020. Odnotowano 215 zdarzeń niepożądanych, większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a żadne z nich nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. SAE odnotowano u 7 pacjentów (29,1%) – wśród 14 zdarzeń 4 oceniono jako łagodne, 3 jako umiarkowane, a 7 uznano za poważne. Żadne nie zostało powiązane z prowadzoną terapią.

Do najczęściej występujących AE należą: gorączka (15 zdarzeń u 10 [41,7%] pacjentów), zapalenie śluzówki nosa i gardła (15 zdarzeń u 8 [33,3%] pacjentów), ból stawów (10 zdarzeń u 6 [25%] pacjentów) oraz ból głowy (9 zdarzeń u 5 [20,8%] pacjentów).

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa, faza przedłużona (PROLONG-9FP)

Zdarzenie niepożądane	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%), N = 24
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane [^]	215	23 (95,8%)
Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane	14	7 (29,1%)
Gorączka [^]	15	10 (41,7%*)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła [^]	15	8 (33,3%*)
Ból stawów [^]	10	6 (25%*)
Ból głowy [^]	9	5 (20,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; [^] najczęściej obserwowane TEAEs.

Ocena bezpieczeństwa dla komparatorów została przedstawiona w badaniach: Monahan 2010 oraz Shapiro 2005 (BeneFIX); Urański 2015 (Rixubis); Kids B-LONG oraz B-YOND (Alprolix).

W badaniu Monahan 2010 nie przedstawiono szczegółowych danych dot. bezpieczeństwa; podano że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 2 (8%) pacjentów. Były to łagodna wysypka oraz reakcja alergiczna, powiązana z wytworzeniem przeciwciał hamujących FIX o niskim mianie.

W badaniu Shapiro 2005 stwierdzono 22 zdarzenia związane z prowadzonym leczeniem u 11 (17%) chorych, z czego u 5 (7,9%) z objawami alergii; u 2 (3,2%) wykazano obecność przeciwciał hamujących aktywność FIX i zostali wykluczeni z badania.

W badaniu Kids B-LONG jakiegokolwiek zdarzenie odnotowano u 26 (87%) chorych. Większość z nich miała charakter łagodny do umiarkowanego. AU związane z leczeniem stwierdzono u 1 (3,3%) pacjenta – spadek apetytu. W fazie wydłużonej badania (B-YOND) zdarzenia stwierdzono u 17 (73,9%) chorych. Żadne z nich nie zostało powiązane z prowadzoną terapią. W powyższych nie stwierdzono przypadku wytworzenia inhibitorów rFIXFc.

W badaniu Urański 2015 nie podano ogólnej liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. SAE odnotowano u 3 (13%) pacjentów. Żadnego z nich nie powiązano z prowadzonym leczeniem. Nie stwierdzono przypadku wytworzenia inhibitorów.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w zestawianych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Zestawienie oceny bezpieczeństwa

Zdarzenie niepożądane	Idelvion		BeneFIX		Rixubis	Alprolix	
	rIX-FP (PROLONG-9FP)	rIX-FP (PROLONG-9FP)	rFIX (Monahan 2010)	rFIX (Shapiro 2005)	rFIX (Urański 2015)	rFIX (Kids B-)	rFIX (B-YOND) N = 23

	N = 27	9FP, faza wydłużona N = 24	N = 25	N = 63	N = 23	LONG N = 30	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)	26 (96,3%)	23 (95,8%)	bd.	bd.	bd.	26 (87%)	17 (73,9%)
AE związane z leczeniem, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (8%)	11 (17%)	0 (0,0%)	1 (3,3%*)	0 (0%)
Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane, n (%)	4 (14,8%)	7 (29,1%)	bd.	3 (5%) [^]	3 (13,0%*)	4 (13,3%)	2 (8,7%)
Reakcje w miejscu podania leku, n (%)	5 (18,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs, n (%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	2 (3,2%)	bd.	0 (0%)	0 (0%)
Wytworzenie przeciwciał hamujących aktywność FIX, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4%)	2 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; [^] zdarzenia uznane za związane z leczeniem.

Porównanie preparatów długodziałających

W badaniu Rampotas 2020 opisano 4 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do zakończenia leczenia ocenianymi produktami i powrotu pacjentów do uprzednio stosowanej terapii. W grupie Idelvionu u jednego z pacjentów wystąpiło krwawienie spontaniczne w kolanie (dwukrotnie); u drugiego stwierdzono 3 spontaniczne krwawienia i 2 krwotoki w wyniku urazu (co stanowiło dwukrotnie wyższą częstość krwawień w porównaniu do okresu terapii czynnikami SHL); u trzeciego zareportowano spontaniczne krwawienie do stawu (w łokciu) niedługo po zakończeniu 12-miesięcznej terapii Idelvionem. W grupie Alprolixu odnotowano 1 przypadek wystąpienia rumienia w miejscu podania produktu, który rozprzestrzenił się po całej klatce piersiowej, połączone z osłabieniem. U żadnego z pacjentów przyjmujących produkty EHL nie wytworzyły się inhibitory czynnika.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Idelvion

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (rekombinowane białko fuzyjne łączące czynnik krzepnięcia IX z albuminą (rIX-FP)) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie z wstrząsem anafilaktycznym). W niektórych przypadkach dochodziło do progresji tych reakcji do ciężkiej anafilaksji; zdarzenia te miały miejsce w ścisłym związku czasowym z wytworzeniem inhibitorów czynnika IX. Zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego po próbach indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i obecnością inhibitorów czynnika IX oraz reakcjami alergicznymi w wywiadzie.

Po zastosowaniu produktów czynnika IX pochodzących z komórek CHO bardzo rzadko obserwowano wytworzenie przeciwciał przeciwko białku chomika.

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących czynnik IX (inhibitorów). Objawem świadczącym o obecności inhibitorów jest niewystarczająca odpowiedź kliniczna na leczenie. W takich przypadkach zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Rozwój inhibitorów zaobserwowano w trwającym badaniu klinicznym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów. Rozwój inhibitorów zaobserwowano u wcześniej leczonych pacjentów po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Idelvion.

Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX; ryzyko to jest większe w przypadku preparatów niskooczyszczonych. Stosowanie niskooczyszczonych produktów zawierających czynnik IX wiązało się z przypadkami zawału serca, rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatoru płucnego. Stosowanie wysokooczyszczzonego czynnika IX rzadko wiąże się z działaniami niepożądanymi tego rodzaju.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W czterech otwartych badaniach klinicznych obejmujących 107 pacjentów z przynajmniej jedną eks-pozycją na IDELVION odnotowano 13 działań niepożądanych u 7 pacjentów. W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i terminami preferowanymi MedDRA.

Częstości zdarzeń określano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 39. Lista zdarzeń niepożądanych podczas terapii rIX-FP (ChPL Idelvion)

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MeDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania na pacjenta
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynnik IX/ rozwój inhibitora	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	(odczyny) w miejscu wstrzyknięcia	często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
	zawroty głowy	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	niezbyt często
	wyprysk	niezbyt często

W trwającym badaniu klinicznym u jednego z pacjentów wcześniej nieleczonych (PUP) wytworzyło się wysokie miano inhibitora czynnika IX. Dane dotyczące częstości występowania inhibitora u pacjentów wcześniej nieleczonych są niewystarczające.

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są podobne, jak u pacjentów dorosłych.

Komunikaty bezpieczeństwa

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji

European Medicines Agency

Na stronie internetowej European Medicines Agency (EMA) podano informację, że reakcje nadwrażliwości (alergiczne) mogą wystąpić rzadko w trakcie stosowania produktu Idelvion. Reakcje te obejmują: obrzęk, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, swędzącą wysypkę, ból głowy, pokrzywkę, obniżone ciśnienie krwi, senność, nudności i wymioty, niepokój, przyspieszone tętno, ucisk w klatce piersiowej oraz świszczący oddech. W niektórych przypadkach zdarzenia te mogą stać się poważne (severe). Dodatkowo, niektórzy pacjenci przyjmujący produkty zawierające czynnik IX mogą wytworzyć przeciwciała neutralizujące czynnik IX, co skutkuje nieskutecznością dalszego leczenia i utratą kontroli nad krwawieniem. Zażywanie leków zawierających czynnik IX może także wiązać się z ryzykiem tworzenia zakrzepów w naczyniach krwionośnych.

Podano także, że lek Idelvion nie może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną leku lub inne jego składniki, a także u pacjentów z nadwrażliwością na białka chomika.

W bazie komisji Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) na stronie internetowej EMA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących albutrepenonakogu alfa.

W European database of suspected adverse drug reaction report, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 130 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi po podaniu leku Idelvion (dane do 31.10.2020 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 54, 41,54%), zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 39, 30,0%), zaburzenia naczyniowe (n = 33, 25,38%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 19, 14,61%)

Food and Drug Administration

Na portalu Food and Drug Administration (FDA) w artykule informującym o zatwierdzeniu produktu leczniczego Idelvion w leczeniu hemofilii B z dnia 4 marca 2016 r. podano informację, że najczęstszym zaobserwowanym działaniem niepożądanym leku jest ból głowy.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 30 czerwca 2020 r.) odnotowano łącznie 233 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 154 przypadków poważnych (serious) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 7 zgonów.

WHO Uppsala Monitoring Centre

W bazie VigiAccess™ (stan na 5.11.2020), prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 196 chorych stosujących Idelvion. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 89, 45,40%), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (n = 50, 25,51%), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (n = 37, 18,88%) oraz zaburzeń naczyniowych (n = 31, 15,82%).

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 22 publikacje opisujące 16 indywidualnych badań (6 oceniających Idelvion, 5 oceniających BeneFIX, 1 oceniające Rixubis, 3 oceniające Alprolix oraz 1 przedstawiające porównanie produktów Idelvion i Alprolix). Nie zidentyfikowano randomizowanych badań z grupą kontrolną dla Idelvionu lub komparatorów, dlatego nie jest możliwe przedstawienie syntezy ilościowej wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa w populacji wnioskowanej. Odnaleziono jedno badanie (Rampotas 2020), które zestawiało wyniki dla rIX-FP oraz rFIXFc.

Wyniki dla populacji pediatrycznej przedstawiono w badaniach PROLONG-9FP, PROLONG-9FPc oraz Oldenburg 2019 – dla albutrepenonakogu alfa (Idelvion), oraz we wszystkich włączonych badaniach dotyczących komparatorów.

W jednoramiennym, prospektywnym badaniu PROLONG-9FP przedstawiono ocenę parametrów farmakokinetycznych, skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu Idelvion, wraz z oceną dla terapii stosowanej przed włączeniem pacjentów do badania (rFIX u 78% oraz pdFIX u 22%). W zakresie farmakokinetyki Idelvion charakteryzował się:

- Odzyskiem przyrostowym IR: 1,010 (% CV: 22,5) (wcześniejsza terapia: 0,738 [% CV: 26,8]);
- AUC: 4894 (% CV: 32,0) IU×h/dl (wcześniejsza terapia: 888 [% CV: 46,9] IU×h/dl);
- Kliresemem: 1,112 (% CV: 28,2) ml/h/kg (wcześniejsza terapia 6,401 [% CV: 33,5] ml/h/kg);
- Okresem półtrwania, $t_{1/2}$: 91,4 (% CV: 17,5) godziny (wcześniejsza terapia: 18,6 [% CV: 33,0] godzin);
- Średnim czasem pozostawania leku w organizmie, MRT: 126,5 (% CV: 17,1) godzin (wcześniejsza terapia: 26,3 [% CV: 31,4] godzin);
- objętością dystrybucji w stanie równowagi, V_{ss} : 1,362 (% CV: 21,8) dl/kg (wcześniejsza terapia: 1,577 [% CV: 24,7] dl/kg).

Średnioroczna częstość krwawień ogółem (ABR) w badaniu PROLONG 9 FP wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65; 5,13) (dla wcześniejszej terapii: 7,0 [SD: 11,89] zdarzeń/rok). Mediana rocznej częstości krwawień wyniosła 3,12 (IQR: 0,91; 5,91) (dla wcześniejszej terapii: 3,0 [IQR: 1,0; 6,0]). W badaniu Oldenburg 2019 średnia ABR u 3 pacjentów

stosujących profilaktykę rIX-FP co 7 dni wyniosła 0,2 (SD: 0,6), a dla 4 pacjentów bez względu na częstość podawania rIX-FP: 0,8 (SD: 1,0).

Średnioroczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR) w badaniu PROLONG-9FP wyniosła 0,56 (95% CI: 0,32; 1,00) (dla wcześniejszej terapii: 3,9 [SD: 9,18]). Mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 0,91) (dla wcześniejszej terapii: 0,0 [IQR: 0,0; 2,0]).

Średnioroczna częstość krwawień do stawów w badaniu PROLONG-9FP wyniosła 1,44 (95% CI: 0,89; 2,33); mediana liczby krwawień wyniosła 0,99 (IQR: 0,00; 2,33).

Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia (zdefiniowane jako zatrzymanie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rIX-FP) w badaniu PROLONG-9FP wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0; 99,0). W subpopulacji dzieci powyżej 6 r.ż. wyniosło 95,1% (86,7%; 98,3%).

Średnie tygodniowe zużycie rIX-FP w badaniu PROLONG-9FP wyniosło: 47,2 IU/kg (zużycie dla wcześniejszej terapii: 107,1 IU/kg). W badaniu Oldenburg dawka rIX-FP stosowana w profilaktyce wyniosła 45,0 IU/kg (zakres: 29-91) (dla wcześniej stosowanych rFIX i pdFIX, odpowiednio 94,2 IU/kg [zakres: 57-136] i 83,5 IU/kg).

Jakość życia: u dzieci w wieku 4-7 lat ocenianych w ramach badania PROLONG-9FP po zastosowaniu rIX-FP odnotowano średnią wielkość efektu dla domen kwestionariusza oceniających „zdrowie fizyczne”, gdzie stwierdzono poprawę ($d = -0,547$) oraz „leczenie”, gdzie odnotowano pogorszenie ($d = 0,533$) (ocena z użyciem kwestionariusza HAEMO-QOL). U dzieci w wieku 8-12 lat średnią i znaczną wielkość efektu stwierdzono dla większości domen - największą poprawę za-obserwowano dla domeny „radzenie sobie z przeciwnościami” ($d = -0,649$), „rodzina” ($d = -0,634$) i „zdrowie fizyczne” ($d = -0,623$).

Bezpieczeństwo

W badaniu PROLONG-9FP odnotowano łącznie 152 zdarzenia niepożądane u 26 pacjentów (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126 łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono 48 przypadków wystąpienia reakcji w miejscu podania u 5 (18,5% pacjentów), wszystkie zaklasyfikowane jako łagodne.

U pacjentów otrzymujących rIX-FP nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, nie stwierdzono również nie-neutralizujących przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego (wykorzystywanych w procesie produkcji preparatu).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania albutrepenonakogu alfa (produkty lecznicze Idelvion) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z ciężką postacią hemofilii B w ramach uzgodnionego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Technika analityczna

Minimalizacja kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

- Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z albuminą: Idelvion;
- Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX: BeneFIX i Rixubis;
- Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu: Alprolix.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Roczny.

Dyskontowanie

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

Model

W analizie wykorzystano model ekonomiczny wykonany w programie Microsoft Excel 2010. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie hemofilii typu B w rozważanej populacji docelowej.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego uwzględniającego wnioskowaną interwencję i komparatory (tj. brak badań randomizowanych mających na celu bezpośrednio porównanie albutrepenonakogu alfa z którymkolwiek z komparatorów).

W analizie wnioskodawcy założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi strategiami leczenia – przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania porównywanych interwencji są sobie równe. Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

Uwzględnione koszty

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego), uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne związane z profilaktyką i leczeniem hemofilii typu B.

Koszty leczenia z wykorzystaniem koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX

W analizie uwzględniono obok wnioskowanej interwencji (albutrepenonakogu alfa / Idelvion) następujące leki:

- rekombinowany czynnik krzepnięcia IX: BeneFIX i Rixubis;
- rekombinowany czynnik krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu: Alprolix.

BeneFIX, Rixubis i Alprolix

Powyższe trzy leki są obecnie refundowane w Polsce w ramach aktualnie obowiązujących programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (Załączniki B.15 i B.94 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia). Wszystkie wymienione powyżej preparaty znajdują się we wspólnej grupie limitowej „1091.1, Factor IX coagulationis humanus Recombinate”, w której podstawę limitu wyznacza preparat Rixubis (nonakog gamma) 3000 j.m., a limit dla wszystkich produktów w tej grupie został obliczony w oparciu o ich zawartość wyrażoną w jednostkach międzynarodowych.

Tabela 40. Warunki refundacji produktów leczniczych BeneFIX, Rixubis i Alprolix (Obwieszczenie MZ).

Kategoria	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Alprolix 250 j.m.	1 161,00 zł	1 219,05 zł	703,08 zł
Alprolix 500 j.m.	2 322,00 zł	2 438,10 zł	1 406,16 zł
Alprolix 1000 j.m.	4 644,00 zł	4 876,20 zł	2 812,32 zł
Alprolix 2000 j.m.	9 288,00 zł	9 752,40 zł	5 624,64 zł
Alprolix 3000 j.m.	13 932,00 zł	14 628,60 zł	8 436,96 zł
BeneFIX 250 j.m.	667,44 zł	700,81 zł	700,81 zł
BeneFIX 500 j.m.	1 334,88 zł	1 401,62 zł	1 401,62 zł
BeneFIX 1000 j.m.	2 669,76 zł	2 803,25 zł	2 803,25 zł
BeneFIX 2000 j.m.	5 339,52 zł	5 606,50 zł	5 606,50 zł
Rixubis 250 j.m.	669,60 zł	703,08 zł	703,08 zł
Rixubis 500 j.m.	1 339,20 zł	1 406,16 zł	1 406,16 zł
Rixubis 1000 j.m.	2 678,40 zł	2 812,32 zł	2 812,32 zł
Rixubis 2000 j.m.	5 356,80 zł	5 624,64 zł	5 624,64 zł
Rixubis 3000 j.m.*	8 035,20 zł	8 436,96 zł	8 436,96 zł

* Podstawę limitu w grupie limitowej 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante wyznacza prezentacja leku Rixubis 3000 j.m.

Zgodnie z obowiązującymi warunkami refundacji ceny za jednostkę międzynarodową poszczególnych rFIX wynoszą zgodnie z wysokością limitu finansowania:

- Alprolix: 2,8123 zł/j.m.
- BeneFIX: 2,8033 zł/j.m.
- Rixubis: 2,8123 zł/j.m.

Ceny podawane na Obwieszczeniu MZ nie uwzględniają ewentualnego instrumentu dzielenia ryzyka. Aby go uwzględnić w analizie, oszacowano ceny obecnie refundowanych preparatów na podstawie ogłoszeń o przetargach na zakup rekombinowanego czynnika IX z przeznaczeniem na program lekowy publikowanych na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące odnalezionych przetargów.

Tabela 41. Wyniki przetargów na zakup rekombinowanego czynnika IX z przeznaczeniem na program lekowy.

Przetarg	Wybrany preparat	Data wyniku przetargu	Liczba j.m. zamówionych w ramach przetargu	Wartość zamówienia	Średnia cena za j.m.
ZZP-144/19	Rixubis	16.07.2019	40 000 j.m.	54 864 zł	1,3716 zł/j.m
ZZP-160/19	BeneFIX	13.09.2019	8 880 000 j.m.	10 549 440 zł	1,1880 zł/j.m.
ZZP-167/19	Rixubis	27.08.2019	550 000 j.m.	754 380 zł	1,3716 zł/j.m

W wariantcie podstawowym przyjęto ceny za jednostkę międzynarodową równe cenom z przetargów, to znaczy **1,1880 zł** dla leku BeneFIX oraz **1,3716 zł** dla leku Rixubis.

Dla leku Alprolix cenę za jednostkę międzynarodową przyjęto na poziomie limitu finansowania, czyli **2,8123 zł**.

Idelvion

Tabela 42. Warunki refundacji produktu leczniczego Idelvion.

Kategoria	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto (Limit finansowania)
Idelvion 250 j.m.			
Idelvion 500 j.m.			
Idelvion 1000 j.m.			
Idelvion 2000 j.m.			

Ceny produktu leczniczego Idelvion wyznaczono w oparciu o informacje od Wnioskodawcy na temat wnioskowanych warunków refundacji.

W ramach zakładanych warunków refundacji cena hurtowa brutto za jednostkę międzynarodową albutrepenonakog alfa wynosi

Zużycie na rok leczenia

Wnioskodawca oszacował średnie roczne zużycie na podstawie danych sprawozdawczych NFZ opublikowanych w postaci Uchwały Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 roku zawierających informacje o liczbie rozliczonych jednostek rozliczeniowych rFIX oraz liczbie osób objętych programem (UR 6/2020/III).

Tabela 43. Rzeczywiste zużycie rFIX w ramach programu lekowego w 2019 roku (UR 6/2020/III).

Produkt rozliczeniowy	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych [j.m.]	Liczba osób objętych programem	Średnie zużycie na pacjenta [j.m.]
FACTOR IX COAGULATIONIS HUMANUS RECOMBINATE - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 J.M.	2 609 750	28	93 205

Średnie roczne zużycie koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX w przeliczeniu na chorego na hemofilię B leczonego w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego w 2019 roku wyniosło **93 205 j.m.** W analizie przyjęto założenie, że średnie zużycie na chorego w przypadku stosowania preparatów BeneFIX i Rixubis nie powinno się różnić, gdyż program lekowy nie różnicuje dawkowania ze względu na stosowany produkt leczniczy.

Oszacowanie rzeczywistego zużycia leków w czasie leczenia pacjenta pediatrycznego chorego na hemofilię B jest utrudnione, ze względu na sposób dawkowania (tj. na kg masy ciała). Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie średniej masy ciała chorego kwalifikującego się do terapii.

Zużycie leków Idelvion oraz Alprolix, w związku z problemami związanymi z oszacowaniem (podawanie leku w przeliczeniu na masę ciała przy braku danych pozwalających na jej oszacowanie; dość szeroki zakres możliwych dawek leków w programie), wyliczono na podstawie danych z badań klinicznych.

Tabela 44. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs rFIX, badanie PROLONG-9FP.

	Oceniany parametr	rIX-FP lub	Wcześniejszy FIX
Idelvion – na podstawie badania PROLONG-9FP (Escobar 2017)	Średnie tygodniowe zużycie leku [na kg mc.]	47,2 j.m.	107,1 j.m.
	Zmniejszenie zapotrzebowania na FIX (rIX-FP vs rFIX)	44,07% (= 47,2 / 107,1)	

Alprolix – na podstawie badania Tortella 2018	Średnie tygodniowe zużycie leku	20 703 j.m.	29 402 j.m.
	Średnie tygodniowe zużycie leku	70,41% (= 29 703 / 29 703)	

Średnie tygodniowe zużycie leku Idelvion stanowi około **44,07%** zużycia rFIX, a leku Alprolix **70,41%** zużycia rFIX.

Rekomendowaną w ChPL Alprolix dawką w ramach profilaktyki przy odstępach między dawkami wynoszącymi co najmniej 14 dni jest dawka 100 j.m./kg mc. Dla leku Idelvion dawka ta wynosi 75 j.m./kg mc. Oznacza to, że zgodnie z ChPL obu leków, w ramach terapii lekiem Idelvion zapotrzebowanie na rFIX jest mniejsze o 25%. Przyjmując ten stosunek oraz wyznaczając stosunek zużycia leku Idelvion względem rFIX na podstawie *Escobar 2017* można wyznaczyć stosunek zużycia leku Alprolix względem standardowych rFIX wynoszący **58,76%** (44,07% / 75,00%).

Wykorzystując średnie roczne zużycie rFIX na pacjenta oszacowane na podstawie rzeczywistych danych NFZ (93 205 j.m.) oraz zależność między zużyciem albutrepenonakogu alfa i eftrenonakogu alfa a standardowymi czynnikami rFIX obliczono średnie roczne zużycie tych leków w przeliczeniu na pacjenta.

Tabela 45. Średnie roczne zużycie poszczególnych czynników krzepnięcia IX na pacjenta oraz koszt leczenia pacjenta

Preparat	Zmniejszenie zapotrzebowania na rFIX względem standardowych preparatów	Średnie roczne zapotrzebowanie	Koszt jednostkowy [zł]	Roczny koszt na pacjenta
BeneFIX	100,00%	93 205 j.m.	1,188 zł/j.m.	110 728 zł
Rixubis	100,00%	93 205 j.m.	1,372 zł/j.m.	127 840 zł
Alprolix	58,76%	54 769 j.m.	2,812 zł/j.m.	154 027 zł
Idelvion	44,07%	41 076 j.m.		

Powyższe oszacowanie zużycia długodziałających czynników krzepnięcia na podstawie badania PROLONG-9FP może być obarczone niepewnością. Należy zauważyć, że w badaniu PROLONG-9FP w podgrupie FIX, 6 chorych otrzymywało pdFIX, co mogłoby być pewnym ograniczeniem w oszacowaniu stosunku zużycia rFIX do zużycia leku Idelvion na podstawie tego badania – w przypadku średniego zużycia pdFIX odbiegającego znacznie od rFIX wyniki dla tej grupy chorych mogłyby być zaniżone lub zawyżone w stosunku do rzeczywistego zużycia samego rFIX. Wnioskodawca powołując się na wyniki badania Santagostino 2012 stwierdził, że „nie ma dowodów, że zużycie pdFIX jest wyższe niż rFIX, a nawet istnieją przesłanki, że jest ono niższe”.

Koszty diagnostyki, monitorowania oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego

Ponieważ zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach aktualnego i wnioskowanego programu lekowego są zbieżne w analizie przejęto, że koszt-ty diagnostyki, kwalifikacji i weryfikacji we wnioskowanym programie lekowym są na tym samym poziomie co w aktualnie obowiązującym programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilia A i B (ICD 10 D 66, D 67)”.

Podsumowanie kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Koszty diagnostyki, monitorowania oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego (DGL 16/2020).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Koszt na rok
5.08.07.0000008	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	338,00 zł	338,00 zł
5.08.08.0000021	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii	3 244,80 zł	4 326,40 zł
5.08.08.0000022	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Regionalne centra leczenia hemofilii	5 408,00 zł	

W ramach sprawozdań rocznych z działalności NFZ (*UR 6/2020/III*) publikowane są również informacje dotyczące liczby rozliczonych jednostek powyższych świadczeń diagnostycznych oraz liczby pacjentów, u których został on rozliczony. Na podstawie tych danych można oszacować, że u przeciętnego pacjenta rozliczono średnio 0,63 jednostki rocznego ryczałtu, co odpowiada **7,53 miesiącom** spędzonym na leczeniu w ramach programu lekowego. Szczegóły obliczeń przedstawia poniższa tabela.

Tabela 47. Oszacowanie liczby miesięcy spędzonych na leczeniu w ramach programu lekowego rocznie.

Świadczenie	Liczba rozliczonych jednostek	Liczba osób objętych programem	Średnia liczba jednostek rozliczonych na pacjenta	Średnia liczba miesięcy spędzonych na leczeniu w ramach PL	Średnia ważona liczbą osób objętych programem
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii	83	121	0,69	8,27 miesięcy	7,53 miesiąca
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii	131	220	0,59	7,13 miesięcy	

Wnioskodawca założył, że czas ten będzie niezależny od zastosowanego preparatu. W związku z czym, średni roczny koszt świadczenia diagnostycznego równy 4 326,40 zł pomnożono przez część roku spędzoną w ramach programu lekowego ($0,63 = 7,53/12$), otrzymując tym samym wartość **2 716,33 zł**.

Pozostałe kategorie kosztów

Wnioskodawca odstąpił od uwzględniania w analizie kosztów podania, argumentując, iż „*koncentraty czynnika krzepnięcia stosowane w ramach programu lekowego podawane są w warunkach domowych, wobec czego koszt świadczenia związany z leczeniem w warunkach domowych zawarty jest w wycenie koncentratu czynnika krzepnięcia, co uzasadnia pominięcie kosztów podania leków*”.

Natomiast nieuwzględnienie przez wnioskodawcę kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych było konsekwencją trudności w wiarygodnym porównaniu profili bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem

Komentarz AOTMiT:

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono roczny horyzont czasowy. Wnioskodawca powołuje się na założenie, że „*porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam i zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym*”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za leki dostępne w ramach programu lekowego oraz minimalne wydatki pacjentów porównaniu z kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, przyjętą perspektywę analizy uznano za równoważną perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Podsumowanie parametrów modelu

Tabela 48. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry ogólne		
Horyzont czasowy	1 rok	Założenie własne wnioskodawcy

Średni czas przebywania pacjenta w programie lekowym	7,53 miesiący	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie UR 6/2020/III
Koszty za jednostkę międzynarodową substancji		
BeneFIX	1,1880 zł	ZZP-160/19
Rixubis	1,3716 zł	ZZP-144/19, ZZP-167/19
Alprolix	2,8123 zł	MZ 18/02/2020
Idelvion		Dane wnioskodawcy
Roczne zużycie czynników krzepnięcia na pacjenta		
Standardowe czynniki - nonakog alfa i gamma (BeneFIX i Rixubis)	93 205 j.m.	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie UR 6/2020/III
Albutrepenonakog alfa (Idelvion)	41 076 j.m.	Stosunek względem standardowych czynników na podstawie Escobar 2017
Eftrenonakog alfa (Alprolix)	54 769 j.m.	Stosunek względem standardowych czynników na podstawie Escobar 2017 oraz ChPL Idelvion i ChPL Alprolix
Pozostałe koszty		
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego	338,00 zł	DGL 16/2020
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	4 326,40 zł	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie DGL 16/2020
Roczny koszt diagnostyki i monitorowania	2 716,33 zł	Obliczenia własne wnioskodawcy – część ryczałtu rocznego naliczona w trakcie leczenia

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zestawienie rocznych kosztów porównywanych interwencji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Zestawienie rocznych kosztów porównywanych interwencji.

Kategoria kosztów	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	BeneFIX (nonakog alfa)	Rixubis (nonakog gamma)	Alprolix (eftrenonakog alfa)	Koszty inkrementalne (Idelvion vs.)
Koszt leku					
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia	338 zł	338 zł	338 zł	338 zł	0 zł
Koszt diagnostyki i monitorowania	2 716 zł	2 716 zł	2 716 zł	2 716 zł	0 zł
Całkowity koszt					

Wnioskodawca w swojej analizie wskazuje, iż

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca obliczył cenę progową (maksymalną) na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, określoną jako wartość ceny zbytu netto wnioskowanej interwencji, przy której koszty porównywanych terapii są sobie równe.

Wnioskodawca przyjął, że cena poszczególnych opakowań leku Idelvion będzie ustalana na podstawie proporcji ilości substancji w danym opakowaniu (tj. identyczne ceny za jednostkę międzynarodową substancji we wszystkich dostępnych prezentacjach).

W przypadku porównań z lekami BeneFIX i Rixubis wnioskodawca przeprowadził dwie równoległe analizy progowe. Ceny jednostkowe tych leków w wariantach podstawowym i maksymalnym analizy ekonomicznej wyznaczono na podstawie odnalezionych postępowań przetargowych. Celem analizy progowej jest zaś ustalenie urzędowej ceny zbytu netto dla wnioskowanej interwencji, dlatego też przeprowadzono dodatkowe porównanie, w ramach którego ceny jednostkowe przyjęto na poziomie obecnie obowiązujących limitów finansowania, zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia.

Wyznaczone ceny hurtowe brutto, uwzględniające podatek VAT i marżę hurtową przedstawia poniższa tabela.

Tabela 50. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Idelvion.

Cena	Porównanie względem leku	Idelvion 250 j.m.	Idelvion 500 j.m.	Idelvion 1000 j.m.	Idelvion 2000 j.m.
ceny z przetargów	BeneFIX (nonakog alfa)				
	Rixubis (nonakog gamma)				
ceny z Obwieszczenia MZ	BeneFIX (nonakog alfa)				
	Rixubis (nonakog gamma)				
	Alprolix (eftrenonakog alfa)				
ceny z wniosków	Idelvion (albutrepenonakog alfa)				

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanymi komparatorami (BeneFIX, Rixubis, Alprolix) nie odnaleziono badań RCT, w których dokonano bezpośredniego porównania pomiędzy technologiami. Ceny zbytu netto dla proponowanej interwencji zgodne z art. 13 ustawy o refundacji stanowią ceny progowe (maksymalne) przedstawione w tabeli powyżej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając poszczególne czynniki, mające wpływ na wyniki końcowe. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 51. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości

Lp.	Scenariusz	Wartość w wariantach			Źródło/komentarz
		podstawowym	minimalnym	maksymalnym	
1	Zmniejszenia zapotrzebowania na lek Idelvion względem standardowych rFIX	44,07%	32,68%	46,69%	<u>Założenie własne wnioskodawcy:</u> do oszacowania wykorzystano minimalną i maksymalną dawkę leku Idelvion zgodną z ChPL oraz średnie tygodniowe zużycie rFIX z badania <i>PROLONG-9FP</i>
2	Koszty jednostkowe rFIX za j.m.	BeneFIX: 1,1880 zł Rixubis: 1,3716 zł	-	BeneFIX: 2,8032 zł Rixubis: 2,8123 zł	Ceny zgodne z <i>MZ 18/02/2020</i>
3	Zmniejszenia zapotrzebowania na lek Alprolix względem standardowych rFIX	58,76%	44,07%	70,41%	<u>Założenie własne wnioskodawcy:</u> w wariantach minimalnym przyjęto wartość jak dla leku Idelvion, a w wariantach maksymalnym alternatywne oszacowanie na podstawie <i>Tortella 2018</i>

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono oddzielnie dla każdego komparatora uwzględnionego w analizie.

Porównanie z lekiem BeneFIX (nonakog alfa)

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z lekiem BeneFIX.

Scenariusz	Koszty Idelvion	Koszty BeneFIX	Różnica kosztów	Koszty refundacji Idelvion	Cena progowa za j.m.



Porównanie z lekiem Rixubis (nonakog gamma)

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z lekiem Rixubis.

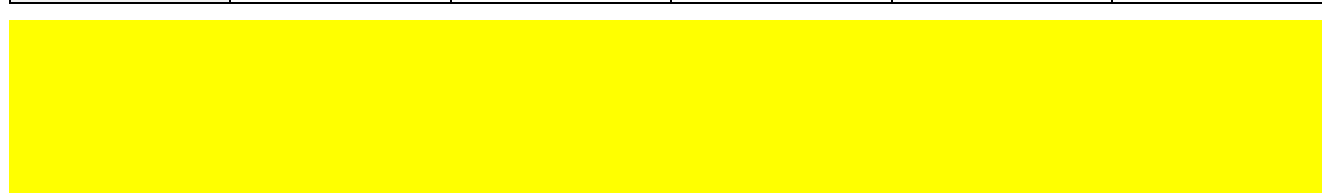
Scenariusz	Koszty Idelvion	Koszty BeneFIX	Różnica kosztów	Koszty refundacji Idelvion	Cena progowa za j.m.



Porównanie z lekiem Alprolix (eftrenonakog alfa)

Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z lekiem Alprolix.

Scenariusz	Koszty Idelvion	Koszty BeneFIX	Różnica kosztów	Koszty refundacji Idelvion	Cena progowa za j.m.



Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 55. 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?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie wnioskowanej interwencji i komparatorów – przeprowadzono CMA.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	-	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	-	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „**Oszacowanie ceny komparatorów**

Aby oszacować ceny jednostkowe komparatorów, czyli leków BeneFIX, Rixubis i Alprolix, przeszukano bazę danych przetargowych Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Odnaleziono trzy

postępowania przetargowe o znakach ZZZ-144/19, ZZZ-160/19 oraz ZZZ-167/19, w ramach których udzielono zamówienia publiczne na dostawę koncentratów rekombinowanych czynnika krzepnięcia IX i w których wybrano ofertę na dostawy leków Bene-FIX (ZZZ-160/19) i Rixubis (ZZZ-144/19, ZZZ 167/19). Nie odnaleziono przetargu, w ramach którego do realizacji wybrano by lek Alprolix, dlatego też jego cenę oszacowania bezpośrednio na poziomie aktualnego limitu finansowania ogłoszonego w ramach obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020). Jest wysoce prawdopodobne, że podobnie jak dla leków BeneFIX i Rixubis, cena brutto proponowana przez producenta leku Alprolix w ramach odpowiedzi na postępowania przetargowe będzie niższa niż cena urzędowa. Również prawdopodobne jest to, że w ramach konkurencji pomiędzy poszczególnymi lekami ceny oferowane w przyszłych postępowaniach przetargowych mogą ulec obniżeniu, co doprowadzi do dezaktualizacji przyjętych założeń cenowych.

- **Stosunek zużycia długodziałających czynników krzepnięcia względem standardowych**

W analizie przyjęto, że terapia długodziałającymi lekami Idelvion i Alprolix będzie wymagać mniejszej ilości czynnika krzepnięcia niż analogiczna terapia standardowymi czynnikami. Do oszacowania zmniejszenia zapotrzebowania wykorzystano w wariacji podstawowym dane z badania klinicznego PROLONG-9FP przedstawione w ramach publikacji Escobar 2017, w którym tygodniowe zapotrzebowania na czynnik krzepnięcia w populacji pediatrycznej spadło z 107,1 j.m./kg mc. podczas terapii standardowymi rFIX do 47,2 j.m./kg mc. podczas terapii czynnikami długodziałającymi. Przyjęcie stosunku z badania klinicznego może nie oddawać w pełni sytuacji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, jednakże zdaniem autorów jest to najbardziej wiarygodne z odnalezionych oszacowań.”

Dodatkowe komentarze Agencji:

- W analizie wnioskodawcy założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami (Idelvion, Alprolix, BeneFIX i Rixubis). [redacted]
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Wnioskodawca stwierdza, że było to konsekwencją trudności w wiarygodnym porównaniu profili bezpieczeństwa ocenianych interwencji.
- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem. [redacted]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

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

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów wpływających na wiarygodność modelu.

Wnioskodawca w ramach walidacji konwergencji przeprowadził (dnia 08.07.2020 r.) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych. W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Idelvion w rozważanym wskazaniu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania albutrepenonakogu alfa (produkty lecznicze Idelvion) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z ciężką postacią hemofilii B w ramach uzgodnionego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym. Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanymi komparatorami (BeneFIX, Rixubis, Alprolix) nie odnaleziono badań RCT, w których dokonano bezpośredniego porównania pomiędzy technologiami.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktów leczniczych Idelvion (albutrepenonakog alfa) w leczeniu dzieci z ciężką hemofilią B w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Perspektywa

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu NFZ, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego).

Horyzont czasowy

Horyzont 2-letni. Za początek horyzontu czasowego w analizie przyjęto 01.01.2021 r.

Scenariusze

Uwzględniono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący obrazujący stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie, z którym produkty lecznicze Idelvion nie są finansowane ze środków publicznych, a chorzy wchodzący w skład populacji docelowej otrzymują obecnie refundowane rekombinowane czynniki krzepnięcia IX.
- scenariusz nowy odpowiadający sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o umieszczeniu leków Idelvion na liście leków refundowanych. W scenariuszu nowym Idelvion przejmuje część udziałów przypisanych w scenariuszu istniejącym dostępnym komparatorom, nie mając jednocześnie wpływu na całkowitą liczebność populacji docelowej.

Analizę scenariuszową przeprowadzono w trzech wariantach:

- najbardziej prawdopodobnym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

W wariantcie minimalnym analizy przyjęto następujące założenia:

- [redacted]
- [redacted]

W wariantcie maksymalnym analizy przyjęto następujące założenia:

- [redacted]
- [redacted]

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował wpływ parametrów niepewnych na wyniki BIA. Szczegółowo patrz Rozdz. 6.3.2. *Wyniki analizy wrażliwości* niniejszej AWA.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Idelvion ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Uwagi analityków

Patrz Rozdział 6.3.1 *Ograniczenia wg analityków Agencji* niniejszej AWA.

Dyskontowanie

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Zgodnie z aktualizacją programu z dnia 24.01.2020 r. (*NPLH 2020*), w której powołano się na bazę danych prowadzoną przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii, liczebność populacji osób chorych na hemofilię B w Polsce wynosi około **399** pacjentów.

Tabela 56. Liczba pacjentów leczonych z wykorzystaniem rekombinowanych czynników krzepnięcia IX

Rok	Liczba osób objętych programem	Źródło danych
2017	18	UR 2/2018/III
2018	24	UR 3/2019/III
2019	28	UR 6/2020/III

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Poniżej przedstawiono zestawienie przyjętych wartości w formie tabelarycznej.

Tabela 57. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na potrzeby analizy wpływu na budżet

	Wartość	Źródło
Liczebność grupy pacjentów leczonych z wykorzystaniem rFIX w 2019 roku	28 pacjentów	UR 6/2020/III
Liczebność grupy pacjentów leczonych z wykorzystaniem pdFIX w 2019 roku	33 pacjentów	UR 6/2020/III
Liczebność populacji docelowej w 2019 roku	61 pacjentów	Obliczenia wnioskodawcy
Roczny przyrost populacji docelowej	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek pacjentów przechodzących na leczenie rFIX spośród pacjentów leczonych dotychczas pdFIX	[Redacted]	Założenia wnioskodawcy
Liczebność populacji docelowej w pierwszym roku analizy wpływu na budżet (2021 r.)	[Redacted]	Obliczenia wnioskodawcy
Liczebność populacji docelowej w drugim roku analizy wpływu na budżet (2022 r.)	[Redacted]	Obliczenia wnioskodawcy

Udział w rynku

Wnioskodawca założył, iż po wprowadzeniu zakładanych w analizie zmian w kryteriach kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego grupa pacjentów leczonych obecnie pdFIX, a którzy mogliby w przyszłości przejść na leczenie rFIX stanowi 54% populacji docelowej (33 spośród 61 pacjentów, stan na 2019 rok). U części tych pacjentów, dzięki możliwości wyboru pomiędzy pdFIX a rFIX w ramach nowych zapisów programu lekowego, zastosowane będzie leczenie z wykorzystaniem czynników rekombinowanych.

[Redacted text] – w scenariuszu istniejącym są to leki BeneFIX, Rixubis i Alprolix, a w scenariuszu nowym dodatkowo również Idelvion.



Tabela 58. Podział rynku leczenia hemofilii B czynnikami rekombinowanymi

Podgrupa	Udział w populacji pacjentów leczonych rFIX	Liczebność podgrupy w okresie 1.-6.2021	Liczebność podgrupy w okresie 7.-12.2021	Liczebność podgrupy w okresie 1.-6.2022	Liczebność podgrupy w okresie 7.-12.2022
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz istniejącyScenariusz nowy**Koszty**

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty, medyczne związane z leczeniem oraz profilaktyką hemofilii typu B u dzieci. Wyróżnione w modelu kategorie kosztów scharakteryzowano w poniższej tabeli.

Tabela 59. Kategorie kosztów leczenia hemofilii B uwzględnione w analizie BIA

Kategoria kosztów	Uwzględnione koszty
Lekowe	Koszty wnioskowanej interwencji (a butrepenonakog alfa) oraz komparatorów (nonakog alfa, nonakog gamma, eftrepenonakog alfa)
Kwalifikacja do programu lekowego	Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym
Diagnostyka i monitorowanie	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ, danych sprawozdawczych DGL, aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020) oraz odnalezionych danych przetargowych.

Szczegóły oszacowań przedstawiono w przeprowadzonej równoległej analizie ekonomicznej (AE Idelvion 2020). Na potrzeby analizy wpływu na budżet wszystkie koszty ponoszone przez płatnika przeliczono na półroczne cykle analizy.

Tabela 60. Parametry dotyczące kosztów

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry dotyczące kosztów		
Koszt leku Idelvion		Dane od Wnioskodawcy
Koszt leku BeneFIX	1,1880 zł/j.m.	ZZP-160/19
Koszt leku Rixubis	1,3715 zł/j.m.	ZZP-167/19
Koszt leku Alprolix	2,8123 zł/j.m.	MZ 18/02/2020
Półroczny koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia	169 zł/pacjenta	DGL 16/2020
Półroczny koszt diagnostyki i monitorowania	1 358,17 zł/pacjenta	DGL 16/2020

W wariantcie podstawowym przyjęto ceny za jednostkę międzynarodową równe cenom z przetargów, to znaczy **1,1880 zł** dla leku BeneFIX oraz **1,3715 zł** dla leku Rixubis. Dla leku Alprolix cenę za jednostkę międzynarodową przyjęto na poziomie równym limitowi finansowania, czyli **2,8123 zł**.

Ponieważ zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach aktualnego i wnioskowanego programu lekowego są zbieżne w analizie przejęto, że koszty diagnostyki, kwalifikacji i weryfikacji we wnioskowanym programie lekowym są na tym samym poziomie co w aktualnie obowiązującym programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilia A i B (ICD 10 D 66, D 67)”.

Uwagi analityków

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 61. Oszacowania dotyczące populacji docelowej

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej w pierwszym roku analizy wpływu na budżet (2021 r.)	
Liczebność populacji docelowej w drugim roku analizy wpływu na budżet (2022 r.)	
Roczny przyrost populacji docelowej	

Wariant podstawowy

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków
Rok 1			
Koszty refundacji Idelvion			
Koszty refundacji pozostałych rFIX	5 362 966 zł	6 594 209 zł	-1 231 244 zł
- w tym standardowe rFIX (BeneFIX, Rixubis)	4 131 722 zł	4 131 722 zł	0 zł
- w tym lek Alprolix	1 231 244 zł	2 462 488 zł	-1 231 244 zł
Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia	17 111 zł	17 111 zł	0 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	137 514 zł	137 514 zł	0 zł
Razem			
Rok 2			
Koszty refundacji Idelvion			
Koszty refundacji pozostałych rFIX	5 733 739 zł	7 050 105 zł	-1 231 244 zł
- w tym standardowe rFIX (BeneFIX, Rixubis)	4 417 372 zł	4 417 372 zł	0 zł
- w tym lek Alprolix	1 316 367 zł	2 632 734 zł	-1 316 367 zł
Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia	18 294 zł	18 294 zł	0 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	147 022 zł	147 022 zł	0 zł
Razem			

Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym założono niższy przyrost roczny liczebności populacji docelowej, a także alternatywną strukturę udziałów rynkowych w scenariuszu nowym, zmniejszając tym samym udziały docelowe leku Idelvion.

Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków
Rok 1			
Koszty refundacji Idelvion			
Koszty refundacji pozostałych rFIX	5 602 331 zł	6 207 313 zł	-604 981 zł
- w tym standardowe rFIX (BeneFIX, Rixubis)	4 997 350 zł	4 997 350 zł	0 zł
- w tym lek Alprolix	604 981 zł	1 209 963 zł	-604 981 zł
Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia	16 816 zł	16 816 zł	0 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	135 138 zł	135 138 zł	0 zł
Razem			
Rok 2			
Koszty refundacji Idelvion			
Koszty refundacji pozostałych rFIX	5 940 160 zł	6 581 623 zł	-641 463 zł
- w tym standardowe rFIX (BeneFIX, Rixubis)	5 298 697 zł	5 298 697 zł	0 zł
- w tym lek Alprolix	641 463 zł	1 282 926 zł	-641 463 zł
Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia	17 830 zł	17 830 zł	0 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	143 287 zł	143 287 zł	0 zł
Razem			

Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym założono wyższy przyrost roczny liczebności populacji docelowej, a także alternatywną strukturę udziałów rynkowych w scenariuszu nowym, zwiększając tym samym udziały docelowe leku Idelvion.

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków
Rok 1			
Koszty refundacji Idelvion			
Koszty refundacji pozostałych rFIX	4 768 181 zł	7 273 230 zł	-2 505 049 zł
- w tym standardowe rFIX (BeneFIX, Rixubis)	2 263 132 zł	2 263 132 zł	0 zł
- w tym lek Alprolix	2 505 049 zł	5 010 098 zł	-2 505 049 zł
Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia	17 407 zł	17 407 zł	0 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	139 891 zł	139 891 zł	0 zł
Razem			
Rok 2			
Koszty refundacji Idelvion			
Koszty refundacji pozostałych rFIX	5 138 525 zł	7 838 141 zł	-2 699 616 zł
- w tym standardowe rFIX (BeneFIX, Rixubis)	2 438 909 zł	2 438 909 zł	0 zł
- w tym lek Alprolix	2 699 616 zł	5 399 232 zł	-2 699 616 zł
Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia	18 759 zł	18 759 zł	0 zł

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków
Koszty diagnostyki i monitorowania	150 757 zł	150 757 zł	0 zł
Razem			



6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 65. 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	Szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu. Według prof. Klukowskiej, prof. Matysiaka, prof. Styczyńskiego i prof. Łaguna liczba pacjentów poniżej 18 r.ż. chorych na hemofilię B wynosi odpowiednio 110, 60, 60 i 60 osób. Zarówno prof. Klukowska jak i prof. Matysiak oraz prof. Łaguna zakładają, iż w przypadku refundacji około 57% osób będzie stosowało czynniki o przedłużonym działaniu w przypadku ich refundacji (odpowiednio około 63,34 i 34 osoby). Zakładają ponadto, iż w przypadku refundacji Idelvionu i wygraniu przez niego przetargu wszyscy pacjenci stopujący dotychczas preparaty rekombinowane (niezależnie od rodzaju rekombinowanego preparatu stosowanego uprzednio) automatycznie będą stosować Idelvion. z oszacowaniami ekspertów klinicznych (prof. Styczyński 3-4 osoby, prof. Klukowska 4-5 osób, prof. Matysiak i prof. Łaguna 1-2 osoby).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Idelvion w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego wprowadzenia zmian.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktowa) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Uwzględniono bezpośrednie koszty, medyczne związane z leczeniem oraz profilaktyką hemofilii typu B u dzieci.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego																
		<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Należy zaznaczyć, iż powyższe założenia są obarczone dużą niepewnością, gdyż wiążą się z znacznymi trudnościami w określeniu, którzy z producentów rFIX będą stawać do kolejnych przetargów i przez jaką firmę przetargi zostaną wygrane. Ponadto eksperci kliniczni wskazali, iż wszystkie osoby stosujące dotychczas pdFIX będą nadal stosować czynniki osoczopochodne, natomiast wszystkie osoby stosujące czynnik rekombinowany będą stosować Idelvion w przypadku wygrania przez niego przetargu (niezależnie od tego jakie stosowali uprzednio rFIX).</p>																
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	<p>W ramach prac nad analizą uzyskano dane z bazy NFZ nt. liczebności populacji pediatrycznej z hemofilią B stosującej czynniki pdFIX i rFIX. Według danych NFZ w 2019 r. 28 pacjentów stosowało pdFIX, a 33 pacjentów rFIX. Przekazane dane są spójne z założeniami przyjętymi w analizie.</p> <p>Ponadto wystąpiono także do Instytutu Matki i Dziecka. IMiD przekazał Agencji dane dot. liczby pacjentów leczonych rekombinowanym czynnikiem IX, którzy rozpoczęli leczenie do 31 grudnia w kolejnych latach.</p> <p style="text-align: center;">Dane otrzymane od IMiD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rok</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2014</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>2015</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>2020 (do 6.11.)</td> <td>34</td> </tr> </tbody> </table>	Rok	Liczba pacjentów	2014	11	2015	14	2016	18	2017	20	2018	24	2019	28	2020 (do 6.11.)	34
Rok	Liczba pacjentów																	
2014	11																	
2015	14																	
2016	18																	
2017	20																	
2018	24																	
2019	28																	
2020 (do 6.11.)	34																	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Deklarowana we wniosku refundacyjnym wielkość sprzedaży pokrywa zapotrzebowanie oszacowane w ramach BIA.																
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Idelvion ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.																
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	[Redacted]																

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy podstawowej przetestowano warianty minimalny i maksymalny. Ponadto Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez Wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- [redacted]

Ograniczenia wg analityków Agencji:

- [redacted]

Z opinii ekspertów klinicznych wynika, iż w przypadku jeśli przetarg wygra Idelvion wszyscy pacjenci będą leczeni Idelvionem niezależnie od tego czy wcześniej byli leczeni rFIX czy długodziałającymi rFIX (w obecnej sytuacji pacjenci są leczeni wyłącznie rFIX o standardowym czasie działania, ponieważ jedyny produkt o przedłużonym czasie działania, tj. Alprolix, do tej pory nie wygrał w żadnym z przetargów). Co więcej wskazują także, iż dotychczas pacjenci rozpoczynający leczenie czynnikami osoczopochodnymi takowe leczenie kontynuowali, [redacted].

- Należy także zaznaczyć, iż założenia wnioskodawcy co do przejęcia rynku są obarczone dużą niepewnością, gdyż wiążą się z znacznymi trudnościami w określeniu, którzy z producentów rFIX będą stawać do kolejnych przetargów i przez jaką firmę przetargi zostaną wygrane.

- [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

Tabela 66. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości

Lp.	Scenariusz	Wartość w wariancie			Źródło/komentarz
		podstawowym	minimalnym	maksymalnym	
1	Zmniejszenie zapotrzebowania na lek Idelvion	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Lp.	Scenariusz	Wartość w wariacie			Źródło/komentarz
		podstawowym	minimalnym	maksymalnym	
2	Koszty jednostkowe rFIX za j.m.	BeneFIX: 1,1880 zł Rixubis: 1,3716 zł	-	BeneFIX: 2,8032 zł Rixubis: 2,8123 zł	Ceny zgodne z MZ 18/02/2020
3	Zmniejszenie zapotrzebowania na lek Alprolix				
4	Udział rynkowy w podgrupie pacjentów leczonych czynnikami długodziałającymi				
5	Podział rynku rFIX na podgrupy pacjentów				
6	Zmiana ceny leku Idelvion				
7	Odsetek pacjentów przechodzących na leczenie rFIX spośród pacjentów leczonych dotychczas pdFIX				

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 67. Zestawienie wyników deterministycznej analizy wrażliwości

Lp.	1. rok				2. rok			
	Scenariusz nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Idelvion	Scenariusz nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Idelvion
Analiza podstawowa								
1a								
1b								
2								
3a								
3b								
4a								
4b								
5								
6a								
6b								
7a								
7b								



6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów w przypadku wygrania przetargu (ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia) na czynniki rekombinowane wszyscy pacjenci przyjmujący wcześniejszy rekombinowany czynnik (niezależnie od tego jaki uprzednio rodzaj rekombinowanego czynnika otrzymywali) będą otrzymywać ten czynnik, który wygra przetarg. Innymi słowy wygranie przetargu powoduje obecnie 100% przejście rynku w odniesieniu do czynników rekombinowanych.

Zgodnie z informacjami z ostatniego przetargu ZZZP-160/19 - przetarg wygrał preparat BeneFIX. Oznacza to, iż w praktyce przejmuje on cały rynek leków rekombinowanych i wszyscy pacjenci stosujący preparaty rekombinowane otrzymują BeneFIX.

Zakładając więc, iż kolejny przetarg wygra Idelvion w praktyce oznaczałoby, iż przejmie on udziały rynkowe BeneFIX, Rixubis jak i Alprolix (choć ten ostatni nie wygrał do tej pory żadnego przetargu).

Co więcej z opinii ekspertów wynika, iż dotychczas pacjenci rozpoczynający leczenie czynnikami osoczopochodnymi takowe leczenie kontynuowali, co wskazuje, iż przejście rynku preparatów osoczopochodnych przez preparaty rekombinowane wydaje się mało prawdopodobne.

W odniesieniu do wyników najbardziej aktualnego przetargu i otrzymanych informacji od ekspertów analitycy Agencji wykonali obliczenia własne uwzględniające scenariusz aktualny i nowy.

Scenariusz aktualny zakłada, iż:

- preparat BeneFIX otrzymują wszyscy pacjenci leczeni czynnikami rekombinowanymi,
- liczba pacjentów leczonych uprzednio czynnikami osoczopochodnymi nie ulega zmianie (brak przejścia rynku od preparatów osoczopochodnych)..

Natomiast w scenariuszu nowym założono, iż w sytuacji wygrania przez Idelvion przetargu:

- wszyscy pacjenci uprzednio stosujący czynniki rekombinowane IX przechodzą na Idelvion,
- liczba pacjentów leczonych uprzednio czynnikami osoczopochodnymi nie ulega zmianie (brak przejścia rynku od preparatów osoczopochodnych).

Wyniki przeliczeń zakładających powyższe założenia wykonano w modelu wnioskodawcy (bez zmieniania pozostałych założeń).

Tabela 68. Udziały poszczególnych czynników rekombinowanych w rynku – obliczenia własne Agencji

Przyjęte udziały rynkowe	Udziały Idelvion	Udziały BeneFIX	Udziały Rixubis	Udziały Alprolix
Scenariusz aktualny	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
Scenariusz nowy	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy – obliczenia własne Agencji

	Wydatki w kolejnych latach analizy	
	2021	2022
Scenariusz aktualny		

czynniki rekombinowane	Idelvion	0 zł	0 zł
	Alprolix	0 zł	0 zł
	standardowe rFIX (BeneFIX)		
kwalifikacja i weryfikacja leczenia w PL		11 534 zł	12 717 zł
monitorowanie leczenia w PL		92 695 zł	102 202 zł
ŁACZNIE:			
Scenariusz nowy			
czynniki rekombinowane	Idelvion		
	Alprolix	0 zł	0 zł
	standardowe rFIX (BeneFIX i Rixubis)	0 zł	0 zł
kwalifikacja i weryfikacja leczenia w PL		11 534 zł	12 717 zł
monitorowanie leczenia w PL		92 695 zł	102 202 zł
ŁACZNIE:			
Zmiana wydatków			
ŁACZNIE:			

Po wejściu do refundacji oraz przy założeniu wygrania przetargu przez Idelvion, prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego wynosi kolejno [redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku analizy.

6.4. Komentarz Agencji

[redacted] Oszacowania są zgodne z danymi NFZ.

Należy także zaznaczyć, iż założenia wnioskodawcy są obarczone dużą niepewnością, gdyż wiążą się z znacznymi trudnościami w określeniu, którzy z producentów rFIX będą stawać do kolejnych przetargów i przez jaką firmę przetargi zostaną wygrane. [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Propozycje wnioskodawcy pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 70. Komentarze ekspertów klinicznych dotyczące programu lekowego

[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Idelvion (albutrepenonakog alfa) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <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/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.11.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Idelvion oraz *albutrepenonacog alfa*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 71. Rekomendacje refundacyjne dla Idelvion (albutrepenonakog alfa)

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Haute Autorité de Santé (HAS) 2016	Pozytywna*	„Skuteczność kliniczna podobna do skuteczności preparatów obecnie stosowanych, ale wydłużony czas pomiędzy przyjmowaniem leku”*
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016	Pozytywna*	„Eksperti Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen poddali ocenie produkt leczniczy Idelvion w ramach procedury oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich, która zgodnie z prawodawstwem niemieckim zakłada, że korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania leku sierocego została wykazana w momencie jego rejestracji. Ocena w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, nie będzie prowadzona do momentu aż obrót lekiem w ramach refundacji w ciągu 12 miesięcy nie przekroczy kwoty 50 mln euro. Z tego powodu w ramach dokumentacji przy-gotowanej przez analityków IQWiG przedstawiono jedynie oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Idelvion oraz kosztów prowadzenie terapii”*

* zgodnie z tłumaczeniem wnioskodawcy

IQWiG w 2016 r. zarekomendował refundację produktów Idelvion na podstawie procedury oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich (przetawiono jedynie oszacowanie populacji docelowej oraz kosztów prowadzenia terapii).

HAS w 2016 r. wydał pozytywną rekomendację dot. stosowania produktów Idelvion w ramach wskazania rejestracyjnego. W ocenie stosunku efektywności klinicznej do działań niepożądanych przyznano najwyższy stopień. W ocenie innowacyjności prowadzonej w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych oraz rekombinowanych czynników krzepnięcia przyznano stopień V. Wskazano, że w dwóch niezależnych badaniach skuteczność Idelvionu w długoterminowej profilaktyce, leczeniu na żądanie, ale także profilaktyce okołoperacyjnej jest przynajmniej taka sama jak obecnego leczenia. Należy zaznaczyć, że powyższy efekt terapeutyczny był identyczny jak przy zastosowaniu dostępnych preparatów, ale został osiągnięty przy mniejszej częstotliwości wstrzyknięć.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 72. Warunki finansowania Idelvion (250 j.m, 500 j.m, 1000 j.m, 2000 j.m) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak refundacji	brak refundacji	
Belgia	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Bułgaria	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Chorwacja	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Cypr	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Czechy	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Dania	100%	wszystkie zarejestrowane wskazania	
Estonia	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Finlandia	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Francja	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Grecja	100%	wszystkie zarejestrowane wskazania	
Hiszpania	brak refundacji	brak refundacji	
Holandia	100%	wszystkie zarejestrowane wskazania	
Irlandia	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Islandia	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Liechtenstein	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Litwa	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Luksemburg	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Łotwa	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Malta	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Niemcy	100%	wszystkie zarejestrowane wskazania	
Norwegia	100% refundowane wyłącznie przez szpitale, zatem nie istnieje oficjalny dokument potwierdzający refundację	wszystkie zarejestrowane wskazania	
Portugalia	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Rumunia	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Słowacja	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Słowenia	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Szwajcaria	100%	wszystkie zarejestrowane wskazania	
Szwecja	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Węgry	nie pozostaje w obrocie	nie pozostaje w obrocie	
Wielka Brytania	100%	wszystkie zarejestrowane wskazania	
Włochy	100%	wszystkie zarejestrowane wskazania	

* zgodnie z uzupełnionymi wnioskami z dnia 06.11.2017 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Idelvion (250, 500, 1000 i 2000 j.m) jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Norwegii finansowanie leków Idelvion jest ograniczone do szpitali.

Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.09.2020 r., znak PLR.4604.207.2019.RB dot. spraw: PLR.4600.1356.2017; PLR.4600.1357.2017; PLR.4600.1358.2017; PLR.4600.1360.2017, 04.09.2020 r. (data wpływu do AOTMiT 04.09.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Idelvion (albutrepenonakog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”.

Problem zdrowotny

Hemofilia B (choroba Christmаса) to choroba należąca do grupy wrodzonych skaz krwotocznych, polegająca na zaburzeniach krzepnięcia krwi spowodowanych zmniejszeniem aktywności czynnika IX (ang. *factor IX, FIX*).

W zależności od poziomu niedoboru czynnika krzepnięcia rozróżnia się hemofilię:

- ciężką (< 1 j.m./dl lub < 1% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – charakteryzują ją samoistne krwawienia do stawów (głównie do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych) i do mięśni oraz nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, zabiegach chirurgicznych, zabiegach stomatologicznych. Dodatkowo, u około 5% chorych występują krwawienia śródczaszkowe. Do krwawień może dochodzić bez wyraźnej przyczyny;
- umiarkowaną (1-5 j.m./dl lub 1-5% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – krwawienia do mięśni i stawów po niewielkich urazach, nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, zabiegach chirurgicznych, ekstrakcjach zębów, zabiegach stomatologicznych;
- łagodną (> 5 j.m./dl lub 5-40% normalnego poziomu czynnika krzepnięcia) – nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.

Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców.

Zgodnie z danymi World Federation of Hemophilia częstość występowania hemofilii ocenia się na około 1 na 10 000 urodzeń. Szacuje się, iż na hemofilię B choruje około 15-20% wszystkich chorych na hemofilię, natomiast pozostałe 80-85% pacjentów choruje na hemofilię A.

Do marca 2018 roku w rejestrze prowadzonym od 1991 r. przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie znalazło się 5708 osób, w tym 399 chorych na hemofilię B.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory przyjęto obecnie refundowane w ramach programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)” (B.15 oraz B.94) trzy rekombinowane czynniki IX – Rixubis / nonakog gamma i BeneFIX / nonakog alfa (czynniki III generacji o standardowym okresie półtrwania) oraz Alprolix / eftrenonakog alfa (czynnik rekombinowany o przedłużonym okresie półtrwania).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W jednoramiennym, prospektywnym badaniu PROLONG-9FP przedstawiono ocenę parametrów farmakokinetycznych, skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu Idelvion, wraz z oceną dla terapii stosowanej przed włączeniem pacjentów do badania (rFIX u 78% oraz pdFIX u 22%) w populacji pediatrycznej.

W zakresie farmakokinetyki Idelvion charakteryzował się:

- Odzyskiem przyrostowym IR: 1,010 (% CV: 22,5) (wcześniejsza terapia: 0,738 [% CV: 26,8]);
- AUC: 4894 (% CV: 32,0) IU×h/dl (wcześniejsza terapia: 888 [% CV: 46,9] IU×h/dl)
- Klirens: 1,112 (% CV: 28,2) ml/h/kg (wcześniejsza terapia 6,401 [% CV: 33,5] ml/h/kg)
- Okresem półtrwania, $t_{1/2}$: 91,4 (% CV: 17,5) godziny (wcześniejsza terapia: 18,6 [% CV: 33,0] godzin)
- Średnim czasem pozostawania leku w organizmie, MRT: 126,5 (% CV: 17,1) godzin (wcześniejsza terapia: 26,3 [% CV: 31,4] godzin);

- objętością dystrybucji w stanie równowagi, V_{ss} : 1,362 (% CV: 21,8) dl/kg (wcześniejsza terapia: 1,577 [% CV: 24,7] dl/kg).

Średnioroczna częstość krwawień ogółem (ABR) w badaniu PROLONG 9 FP wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65; 5,13) (dla wcześniejszej terapii: 7,0 [SD: 11,89] zdarzeń/rok). Mediana rocznej częstości krwawień wyniosła 3,12 (IQR: 0,91; 5,91) (dla wcześniejszej terapii: 3,0 [IQR: 1,0; 6,0]). W badaniu Oldenburg 2019 średnia ABR u 3 pacjentów stosujących profilaktykę rIX-FP co 7 dni wyniosła 0,2 (SD: 0,6), a dla 4 pacjentów bez względu na częstość podawania rIX-FP: 0,8 (SD: 1,0).

Średnioroczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR) w badaniu PROLONG-9FP wyniosła 0,56 (95% CI: 0,32; 1,00) (dla wcześniejszej terapii: 3,9 [SD: 9,18]). Mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 0,91) (dla wcześniejszej terapii: 0,0 [IQR: 0,0; 2,0]).

Średnioroczna częstość krwawień do stawów w badaniu PROLONG-9FP wyniosła 1,44 (95% CI: 0,89; 2,33); mediana liczby krwawień wyniosła 0,99 (IQR: 0,00; 2,33).

Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia (zdefiniowane jako zatrzymanie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rIX-FP) w badaniu PROLONG-9FP wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0; 99,0). W subpopulacji dzieci powyżej 6 r.ż. wyniosło 95,1% (86,7%; 98,3%).

Średnie tygodniowe zużycie rIX-FP w badaniu PROLONG-9FP wyniosło: 47,2 IU/kg (zużycie dla wcześniejszej terapii: 107,1 IU/kg). W badaniu Oldenburg dawka rIX-FP stosowana w profilaktyce wyniosła 45,0 IU/kg (zakres: 29-91) (dla wcześniej stosowanych rFIX i pdFIX, odpowiednio 94,2 IU/kg [zakres: 57-136] i 83,5 IU/kg).

Jakość życia: u dzieci w wieku 4-7 lat ocenianych w ramach badania PROLONG-9FP po zastosowaniu rIX-FP odnotowano średnią wielkość efektu dla domen kwestionariusza oceniających „zdrowie fizyczne”, gdzie stwierdzono poprawę ($d = -0,547$) oraz „leczenie”, gdzie odnotowano pogorszenie ($d = 0,533$) (ocena z użyciem kwestionariusza HAEMO-QOL). U dzieci w wieku 8-12 lat średnią i znaczną wielkość efektu stwierdzono dla większości domen - największą poprawę za-observowano dla domeny „radzenie sobie z przeciwnościami” ($d = -0,649$), „rodzina” ($d = -0,634$) i „zdrowie fizyczne” ($d = -0,623$).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu PROLONG-9FP odnotowano łącznie 152 zdarzenia niepożądane u 26 pacjentów (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126 łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono 48 przypadków wystąpienia reakcji w miejscu podania u 5 (18,5% pacjentów), wszystkie zaklasyfikowane jako łagodne.

U pacjentów otrzymujących rIX-FP nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, nie stwierdzono również nie-neutralizujących przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego (wykorzystywanych w procesie produkcji preparatu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym. Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanymi komparatorami (BeneFIX, Rixubis, Alprolix) nie odnaleziono badań RCT, w których dokonano bezpośredniego porównania pomiędzy technologiami.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania są zgodne z danymi NFZ.

Należy także zaznaczyć, iż założenia wnioskodawcy są obarczone dużą niepewnością, gdyż wiążą się z znacznymi trudnościami w określeniu, którzy z producentów rFIX będą stawać do kolejnych przetargów i przez jaką firmę przetargi zostaną wygrane.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawiono w Rozdziale 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne.

IQWiG w 2016 r. zarekomendował refundację produktów Idelvion na podstawie procedury oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich (przetawiono jedynie oszacowanie populacji docelowej oraz kosztów prowadzenia terapii).

HAS w 2016 r. wydał pozytywną rekomendację dot. stosowania produktów Idelvion w ramach wskazania rejestracyjnego. W ocenie stosunku efektywności klinicznej do działań niepożądanych przyznano najwyższy stopień. W ocenie innowacyjności prowadzonej w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych oraz rekombinowanych czynników krzepnięcia przyznano stopień V. Wskazano, że w dwóch niezależnych badaniach skuteczność Idelvionu w długoterminowej profilaktyce, leczeniu na żądanie, ale także profilaktyce okołoperacyjnej jest przynajmniej taka sama jak obecnego leczenia. Należy zaznaczyć, że powyższy efekt terapeutyczny był identyczny jak przy zastosowaniu dostępnych preparatów, ale został osiągnięty przy mniejszej częstotliwości wstrzyknięć.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Fischer 2017	Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, Diao L, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. <i>Lancet Haematol</i> 2017; 4(2):e75-e82
Pasi 2017	Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Nolan B, Perry DJ, Kulkarni R, Ozelo M, Mahlangu J, Shapiro AD, Baker RI, Bennett CM, Barnes C, Oldenburg J, Matsushita T, Yuan H, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G, Mei B. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. <i>Thromb Haemost</i> 2017; 117(3):508-518
Wang 2018	Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. <i>Haemophilia</i> 2018; 24(3):414-419
Urański 2015	Urański T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, Valenta-Singer B, Abbuehl BE. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. <i>Haemophilia</i> 2015; 21(2):196-203
Monahan 2010	Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> 2010; 16(3):460-468
Poon 2002	Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. <i>Thromb Haemost</i> 2002; 87(3):431-435
Roth 2001	Roth DA, Kessler CM, John Pasi K, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Human recombinant factor IX: Safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. <i>Blood</i> 2001; 98(13):3600-3606
Shapiro 2005	Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, John Pasi K, Heisel MA, Blanchette VS, Abshire TC, Hoots WK, Lusher JM, Négrier C, Rothschild C, Roth DA. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. <i>Blood</i> 2005; 105(2):518-525
Hua 2017	Hua B, Wu R, Sun F, Luo B, Alvey C, LaBadie RR, Qu PR, Korth-Bradley J M, Rendo P. Confirmation of longer FIX activity half-life with prolonged sample collection after single doses of nonacog alfa in patients with haemophilia B. 2017; 117:1052-1057
Rampotas 2020	Rampotas A, Desborough MJR, Raza-Burton S, Taylor S, Wilkinson A, Hall GW, Shapiro S, Curry N. A single centre retrospective study of low dose prophylaxis with extended half-life factor IX for severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> 2020
Kenet 2016	Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, Mancuso M, Curtin J, Voigt C, Li Y, Jacobs I, Santagostino E, Álvarez-Roman M-T, Chan A, Barnes C, Blatny J, Meunier S, Komrska V, Laws H-J, Morfini M, Blazek B. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children: Results of a phase 3 trial. <i>Thromb Haemost</i> 2016; 116(4):659-668
Kenet 2020	Kenet G, Chambost H, Male C, Halimeh S, Lambert T, Li Y, Seifert W, Santagostino E. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. <i>Thromb Haemost</i> 2020
Oldenburg 2019	Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug therapy. <i>Curr Med Res Opin</i> 2020; 36(1):9-15
von Mackensen 2019	von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G. Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. <i>Haemophilia</i> 2019; 25(1):45-53
Gill 2019	Gill JC, Roberts J, Li Y, Castaman G. Sustained high trough factor IX activity levels with continued use of rIX-FP in adult and paediatric patients with haemophilia B. <i>Haemophilia</i> 2019; 25(3):e219-e222
Négrier 2016	Négrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, Lopez-Fernandez MF, Mahlangu J, Pabinger I, Li Y, Wolko D, Voigt C, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. <i>Haemophilia</i> 2016; 22(4):e259-e266
Curtin 2020	Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Negrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. <i>Thromb Res</i> 2020; 188:85-89
Escobar 2017 (doniesienie konferencyjne)	Escobar M, Santagostino E, Lessinger C, Shapiro A, Oldenburg J, Pan-Petesh B, Seifert W. Prophylaxis with rIX-FP reduces consumption compared with previous FIX in both adult and pediatric patients. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB952.
Santagostino 2017 (doniesienie konferencyjne)	Santagostino E, Kenet G, Oldenburg J, Chan A, Boggio L, Atisent C, Seifert W. High adherence in adult pediatric patients with haemophilia B receiving prophylaxis with rIX-FP. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB1816.
Martinowitz 2015	Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, Jacobs I, Wuerfel T, Santagostino E. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. <i>Haemophilia</i> 2015; 21(6):784-790

Martinowitz 2013	Martinowitz U, Lubetsky A. Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX a bumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B. <i>Thromb Res</i> 2013; 131 Suppl 2:S11-4
Santagostino 2016	Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger I, Depka Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Alvarez-Roman M-T, Voigt C, Blackman N, Jacobs I. Long-acting recombinant coagulation factor IX a bumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: Results of a phase 3 trial. <i>Blood</i> 2016; 127(14):1761-1769
Santagostino 2012	Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with a bumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. <i>Blood</i> 2012; 120(12):2405-2411
Oldenburg 2019	Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug therapy. <i>Curr Med Res Opin</i> 2020; 36(1):9-15
Gill 2019	Gill JC, Roberts J, Li Y, Castaman G. Sustained high trough factor IX activity levels with continued use of rIX-FP in adult and paediatric patients with haemophilia B. <i>Haemophilia</i> 2019; 25(3):e219-e222
Mancuso 2020	Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petes B, Lissitchkov T, Nagao A, Seifert W, Li Y, Santagostino E. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. <i>J Thromb Haemost</i> 2020
Négrier 2016	Negrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, Lopez-Fernandez MF, Mahlangu J, Pabinger I, Li Y, Wolko D, Voigt C, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. <i>Haemophilia</i> 2016; 22(4):e259-e266
Curtin 2020	Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Negrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. <i>Thromb Res</i> 2020; 188:85-89
Escobar 2017 (doniesienie konferencyjne)	Escobar M, Santagostino E, Lessinger C, Shapiro A, Oldenburg J, Pan-Petes B, Seifert W. Prophylaxis with rIX-FP reduces consumption compared with previous FIX in both adult and pediatric patients. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB952.
Santagostino 2017 (doniesienie konferencyjne)	Santagostino E, Kenet G, Oldenburg J, Chan A, Boggio L, Atisent C, Seifert W. High adherence in adult pediatric patients with haemophilia B receiving prophylaxis with rIX-FP. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB1816.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTHiT 2016	Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Peregund-Pogorzelski J, Podo-lak-Dawidziak M, Trelński J, Undas A, Urasiński T, Zdziarska J, Zawilska K. Część I: Wytuczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inh bitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). <i>Acta Haematologica Polonica Volume</i> 2016; 47(2):86–114.
WFH 2020	Srivastava, A, Santagostino, E, Dougall, A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. <i>Haemophilia</i> . 2020; 26(Suppl 6): 1- 158. https://doi.org/10.1111/hae.14046
BSH 2020	Rayment, R., Chalmers, E., Forsyth, K., Gooding, R., Kelly, A.M., Shapiro, S., Talks, K., Tunstall, O., Biss, T. and (2020), Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. <i>Br J Haematol</i> , 190: 684-695. doi:10.1111/bjh.16704
UKHCDO 2016	Collins, P, Chalmers, E, Chowdary, P. et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. <i>Haemophilia</i> (2016),22, 487–498. doi: 10.1111/hae.13013.
HAS 2016	Haute Autorité de Santé. Avis sur les Médicaments IDELVION, a butrépénonacog alfa. Avis de la CT du 05 octobre 2016.
IQWiG 2016	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albutrepenonacog alfa – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/G16-03_A_butrepenonacog-alfa_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
Problem zdrowotny	
Szczeklik 2018	Zawilska K., Windyga J., Undas A.: Zaburzenia hemostazy. W: Gajewski P., red.: Interna Szczeklik 2018. Wyd. Medycyna Praktyczna; Kraków 2018: 1869-1905
Windyga 2011	Windyga J.: Hemofilie A i B. W: Dmoszyńska A., red.: Wielka Interna. Hematologia. Wyd. Medical Tribune Polska; Warszawa 2011: 624-630
Klukowska 2012	Klukowska A.: Hemofilia u dzieci. <i>Pediatr Dypl.</i> 2012; tom 16; nr 3: 9-15
Windyga 2010	Windyga J.: Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. <i>Acta Haematol Pol</i> 2010; 41(2): 183-199
Klukowska 2016	Klukowska A.: Zmiany rodzaju koncentratu czynnika krzepnięcia u chorego na hemofilię – korzyść czy ryzyko?. <i>Acta Haematol Pol</i> 2016; 47: 115-120
Analiza ekonomiczna	
ZZP-144/19	Ogłoszenie o wyniku postępowania o znaku ZZP-144/19 z dnia 16.07.2019 na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do centrów leczenia hemofilii oraz do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.

ZZP-160/19	Ogłoszenie o wyniku postępowania o znaku ZZP-160/19 z dnia 13.09.2019 na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do centrów leczenia hemofilii oraz do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.
ZZP-167/19	Ogłoszenie o wyniku postępowania o znaku ZZP-167/19 z dnia 27.08.2019 na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do centrów leczenia hemofilii oraz do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.
UR 6/2020/III	Uchwała Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
Tortella 2018	Tortella BJ, Alvir J, McDonald M, Spurden D, Fogarty PF, Chhabra A, Pleil AM. Real-World Analysis of Dispensed IUs of Coagulation Factor IX and Resultant Expenditures in Hemophilia B Patients Receiving Standard Half-Life Versus Extended Half-Life Products and Those Switching from Standard Half-Life to Extended Half-Life Products. JMCP 2018; 24(7): 643-653
DGL 16/2020	Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
Analiza wpływu na budżet	
UR 6/2020/III	Uchwała Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
MZ 18/02/2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
ZZP -160/19	Ogłoszenie o wyniku postępowania o znaku ZZP-160/19 z dnia 13.09.2019 na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do centrów leczenia hemofilii oraz do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.
ZZP-167/19	Ogłoszenie o wyniku postępowania o znaku ZZP-167/19 z dnia 27.08.2019 na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do centrów leczenia hemofilii oraz do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.
DGL 16/2020	Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
NPLH 2020	Program Polityki Zdrowotnej. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Okres realizacji Lata 2019-2023. Aktualizacja programu z dnia 24.01.2020 r. Dostęp online: https://www.gov.pl/attachment/de476d5f-cddf-4371-8e22-7ff7b8648b29 .
Pozostałe publikacje	
ChPL Idelvion	Charakterystyka Produktu Leczniczego Idelvion (albutrepenonakogu alfa)
ChPL Alprolix	Charakterystyka produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa).
ChPL BeneFIX	Charakterystyka produktu leczniczego BeneFIX (nonakog alfa).
ChPL Rixubis	Charakterystyka produktu leczniczego Rixubis (nonakog gamma).

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza Problemu Decyzyjnego. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. [REDACTED]. Aestimo s.c. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r., Kraków 2020 r.;
- Zał. 2. Analiza Kliniczna. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. [REDACTED] Aestimo s.c. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r., Kraków 2020 r.;
- Zał. 3. Analiza Ekonomiczna. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. [REDACTED]. Aestimo s.c. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r., Kraków 2020 r.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet płatnika. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. [REDACTED] Aestimo s.c. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r., Kraków 2020 r.;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. [REDACTED] Aestimo s.c. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r., Kraków 2020 r.