



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

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum)**

**we wskazaniu:**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.36.2021

Data ukończenia: 23.09.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Takeda Pharma Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ABR</b>	roczny wskaźnik krwawień (ang. annual bleeding rate)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BSH</b>	British Society for Haematology
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EHL</b>	koncentrat czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (ang. extended half-life)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FAS</b>	pełna analiza (ang. full set analysis)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FVIII</b>	czynnik VIII (ang. Factor VIII)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartylowy (ang. interquartile range)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IU</b>	jednostka międzynarodowa (ang. international unit)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)

<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHG</b>	Nordic Hemophilia Guidelines
<b>pdFVIII</b>	osoczoPOCHODNY koncentrat czynnika VIII (ang. plasma-derived factor VIII)
<b>PK</b>	farmakokinetyka (ang. pharmacokinetics)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PPAS</b>	Populacja objęta analizą zgodnie z zapisami protokołu badania (ang. per-protocol analysis set)
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTHiT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>PTP</b>	pacjenci wcześniej leczeni (ang. previously treated patients)
<b>PUP</b>	pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. previously untreated patients)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>rFVIII</b>	rekombinowany czynnik VIII (ang. recombinant factor VIII)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WFH</b>	World Federation of Hemophilia
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMIT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
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 .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	46

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	46
4.3.	Komentarz Agencji .....	48
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>52</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	59
5.4.	Komentarz Agencji .....	59
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>60</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	67
6.4.	Komentarz Agencji .....	67
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>71</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>73</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>77</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>82</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>86</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>87</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>88</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 19.07.2021 r.  
PLR.4500.871.2021.14.RBO  
PLR.4500.872.2021.14.RBO  
PLR.4500.874.2021.14.RBO  
PLR.4500.875.2021.14.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku / podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
**Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum)** proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
  - 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml, kod EAN: 00642621067132
  - 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067125
  - 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067118
  - 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067101
- Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- ██████████ - 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml, kod EAN: 00642621067132
- ██████████ - 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067125
- ██████████ - 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067118
- ██████████ - 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067101

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

Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67, A-1221 Wiedeń, Austria

Wnioskodawca

Takeda Pharma Sp. z o.o, ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa, Polska

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.07.2021 r., znak PLR.4500.871.2021.14.RBO; PLR.4500.872.2021.14.RBO; PLR.4500.874.2021.14.RBO; PLR.4500.875.2021.14.RBO (data wpływu do AOTMiT 19.07.2021 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego i podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku:

- Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
  - 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml, kod EAN: 00642621067132
  - 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067125
  - 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067118
  - 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067101

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem dnia 20.08.2020 r., znak OT.4231.36.2021.TI.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 13.09.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Adynovi (rurioktokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) - analiza problemu decyzyjnego, ██████████ ██████████ Kraków 2021 r.
- Adynovi (rurioktokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) - Aneks do Analizy Efektywności Klinicznej, Kraków 2021 r.
- Adynovi (rurioktokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) - analiza efektywności klinicznej, ██████████ ██████████ Kraków 2021 r.
- Adynovi (rurioktokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – analiza ekonomiczna, ██████████ ██████████ Kraków 2021 r.
- Adynovi (rurioktokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████ ██████████ Kraków 2021 r.
- Adynovi (rurioktokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – analiza racjonalizacyjna, ██████████ ██████████ Kraków 2021 r.
- Pismo Wnioskodawcy z dnia 13 września 2021 z uzupełnieniami i komentarzami do uwag AOTMiT przekazanych w ramach pisma OT.4231.36.2021.TI.10



### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<b>Adynovi</b> - proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań <ul style="list-style-type: none"> <li>o 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml, kod EAN: 00642621067132</li> <li>o 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067125</li> <li>o 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067118</li> <li>o 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067101</li> </ul>																			
<b>Kod ATC</b>	B02BD02 (leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII,)																			
<b>Substancja czynna</b>	rurioctocogum alfa pegolum																			
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”																			
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Liczbę podanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnego wzorca WHO dla produktów zawierających koncentrat czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażana jako odsetek (względem prawidłowego osocza ludzkiego) lub optymalnie, w jednostkach międzynarodowych (względem międzynarodowego wzorca dla czynnika VIII w osoczu).</p> <p>Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII jest równoważna zawartości czynnik VIII w jednym ml prawidłowego ludzkiego osocza.</p> <p><u>Leczenie doraźne</u></p> <p>Wymaganą dawkę czynnika VIII oblicza się w oparciu o dane empiryczne, zgodnie z którymi 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest ustalana przy użyciu następującego wzoru: Wymagana liczba jednostek międzynarodowych (j.m.) = masa ciała (kg) x żądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5.</p> <p>Dawka i częstość podawania powinny zawsze być ustalone zależnie od skuteczności klinicznej w określonym przypadku.</p> <p>W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych aktywność czynnika VIII w osoczu nie powinna spadać poniżej podanego poziomu (w % normy lub w j.m./dl) w odpowiednim okresie.</p> <p>Wskazówki dotyczące dawkowania w epizodach krwawienia i zabiegach chirurgicznych:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego</th> <th>Wymagany poziom aktywności czynnika VIII (% lub j.m./dl)</th> <th>Częstość dawkowania (godziny)/czas leczenia (dni)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Krwawienie</b> Wczesny wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub do jamy ustnej.</td> <td>20 – 40</td> <td>Powtarzać wstrzyknięcia co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień, aż do ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie rany.</td> </tr> <tr> <td>Bardziej nasilony wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub krwiak.</td> <td>30 – 60</td> <td>Powtarzać wstrzyknięcia co 12 do 24 godzin przez 3–4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji.</td> </tr> <tr> <td>Krwawienia zagrażające życiu.</td> <td>60 – 100</td> <td>Powtarzać wstrzyknięcia co 8 do 24 godzin, aż do ustąpienia zagrożenia.</td> </tr> <tr> <td><b>Leczenie chirurgiczne</b> <i>Miły zabieg chirurgiczny</i> W tym ekstrakcja zęba.</td> <td>30 – 60</td> <td>Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.</td> </tr> <tr> <td><i>Poważny zabieg chirurgiczny</i></td> <td>80 – 100 (przed i po zabiegu)</td> <td>Powtarzać wstrzyknięcia co 8 do 24 godzin aż do właściwego zagojenia się rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Profilaktyka</u></p>		Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom aktywności czynnika VIII (% lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas leczenia (dni)	<b>Krwawienie</b> Wczesny wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub do jamy ustnej.	20 – 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień, aż do ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie rany.	Bardziej nasilony wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub krwiak.	30 – 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 do 24 godzin przez 3–4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji.	Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 do 24 godzin, aż do ustąpienia zagrożenia.	<b>Leczenie chirurgiczne</b> <i>Miły zabieg chirurgiczny</i> W tym ekstrakcja zęba.	30 – 60	Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.	<i>Poważny zabieg chirurgiczny</i>	80 – 100 (przed i po zabiegu)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 do 24 godzin aż do właściwego zagojenia się rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).
Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom aktywności czynnika VIII (% lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas leczenia (dni)																		
<b>Krwawienie</b> Wczesny wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub do jamy ustnej.	20 – 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień, aż do ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie rany.																		
Bardziej nasilony wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub krwiak.	30 – 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 do 24 godzin przez 3–4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji.																		
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 do 24 godzin, aż do ustąpienia zagrożenia.																		
<b>Leczenie chirurgiczne</b> <i>Miły zabieg chirurgiczny</i> W tym ekstrakcja zęba.	30 – 60	Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.																		
<i>Poważny zabieg chirurgiczny</i>	80 – 100 (przed i po zabiegu)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 do 24 godzin aż do właściwego zagojenia się rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).																		

	<p>W długotrwałej profilaktyce zalecana dawka wynosi od 40 do 50 j.m. leku Adynovi na kilogram masy ciała podawanych dwa razy w tygodniu co 3 do 4 dni. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Dawkowanie w leczeniu doraźnym u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Stosowanie produktu leczniczego w profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku od 12 do &lt;18 lat jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Nie określono dotychczas długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Adynovi u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia.</p>
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Kompleks czynnika VIII/czynnika von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po podaniu pacjentowi z hemofilią czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda w krwiobiegu pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może powstać skrzep. Hemofilia A jest dziedzicznym, związanym z chromosomem X zaburzeniem krzepnięcia krwi, spowodowanym obniżeniem poziomu czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub wskutek przypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Leczenie substytucyjne powoduje podwyższenie poziomu czynnika VIII w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień.</p> <p>Rurioktokog alfa pegol jest pegylowanym, rekombinowanym ludzkim czynnikiem VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Rurioktokog alfa pegol to kowalencyjny koniugat oktokoгу alfa, składającego się z 2332 aminokwasów z glikolem polietylenowym (PEG) (m.cz. 20 kDa). Aktywność terapeutyczna rurioktokogu alfa pegol pochodzi od oktokoгу alfa, który jest wytwarzany w komórkach jajnika chom ka chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Oktokog alfa zostaje następnie kowalencyjnie sprzężony z odczynnikiem PEG. Reszta PEG jest sprzężona z produktem leczniczym oktokoгу alfa w celu zwiększenia okresu półtrwania w osoczu.</p>

Źródło: ChPL Adynovi (dostęp 30.07.2021 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2018 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII)
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p><i>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</i></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Adynovi (dostęp 30.07.2021 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.



3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powiklanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>1.1.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnik VIII lub czynnik IX - osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>1.2.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>1.3.</b> Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu;</li> <li>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</li> </ol> <p><b>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>2.1.</b> Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu;</li> <li>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</li> </ol> <p><b>2.2.</b> Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu;</li> <li>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</li> </ol> <p><b>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powiklaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).</b></p> <p>Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Decyzja o rodzaju i dawce leku oraz czasie terapii stosowanej w ramach modułu wywołania indukcji tolerancji immunologicznej jest podejmowana przez Zespół Koordynacyjny, zgodnie ze standardem leczenia hemofilii powiklanej inhibitorem.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18. roku życia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci z hemofilią powiklaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej</li> </ol>

	<p>5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;</p> <p>2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</p> <p>3) ukończenie 18. roku życia.</p>
--	--

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia do programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, opisane w rozdziale powyżej. Uzgodniony program lekowy dotyczy populacji dzieci od 1. dnia życia. Zgodnie z ChPL Adynovi zarejestrowane wskazanie to leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Należy zwrócić uwagę, że ani proponowane ani aktualne zapisy programu lekowego B.15 nie zawierają ograniczenia populacji i nie odwołują się także do zapisów ChPL. Zapisy programu lekowego nie odnoszą się do konkretnej substancji czynnej. Populacja docelowa szczegółowo definiowana jest zatem raczej przez kryteria danego przetargu, jednak powinna ona być zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla danego czynnika.

Zgodnie z otrzymaną korespondencją od wnioskodawcy

przedstawiono w rozdz. 3.1.2.1.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym aktualnie proponowane ceny zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Adynovi wynoszą:

- - 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml, kod EAN: 00642621067132
- - 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067125
- - 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067118
- - 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067101

Produkt leczniczy Adynovi będzie dostępny w ramach programu lekowego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją i zostanie zakwalifikowany do odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

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

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

#### ICD10: D66 – Dziedziczny niedobór czynnika VIII

Definicja jednostek chorobowych/stanu klinicznego

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu. Czynnikiem VIII jest glikoproteiną syntetyzowaną głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. Czynnikiem VIII jest jednym z największych (2351 aminokwasów, masa cząsteczkowa 293 000 Da) i najmniej

stabilnych czynników krzepnięcia, występującym w krwiobiegu w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda (ang. von Willebrand Factor, vWF). Czynnikiem von Willebranda chroni FVIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonka naczyniowego. Czas biologicznego półtrwania FVIII wynosi około 12 h. Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) i ma wielkość 186000 par zasad (bp). Cechą charakterystyczną genu FVIII jest obecność w jego intronie 22 (IVS22) dwóch dodatkowych genów F8A i F8B. F8A jest transkrybowany w odwrotnym kierunku do genu FVIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem FVIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane.

*AWA Afstyła nr OT.4331.51.2019*

### **Etiologia i patogenez**

Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem FVIII. Mutacja ta powstaje praktycznie wyłącznie w męskich komórkach rozrodczych. Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię, to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1. Wynikiem mutacji jest brak syntezy FVIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka.

*Źródło: PTHiT 2016*

### **Obraz kliniczny i przebieg naturalny**

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. rż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Inne objawy: krwawienia do mięśni, krwimocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Krwawienie do mięśnia biodrowo-łędźwiowego może zostać mylnie rozpoznane jako zapalenie wyrostka robaczkowego. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują.

*Źródło: Szczekliki 2021 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>. (dostęp 08.09.2021 r.)*

### **Rozpoznanie**

#### Badania pomocnicze

1. Badania przesiewowe hemostazy: przedłużenie APTT, prawidłowe: PT, TT, stężenie fibrynogenu, liczba płytek krwi, czas okluzji w aparacie PFA-100 lub PFA-200. APTT może być prawidłowy w łagodnej hemofilii przy aktywności cz. VIII/cz. IX >30% normy.
2. Badania potwierdzające: zmniejszenie aktywności prokoagulacyjnej cz. VIII/cz. IX w osoczu, badania genetyczne.

#### Kryterium rozpoznania

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

*Źródło: Szczekliki 2021 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>. (dostęp 08.09.2021 r.)*

### **Klasyfikacja**

Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII lub cz. IX: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <40% normy (lub ≥40%, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII) – łagodna.

*Źródło: Szczekliki 2021 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>. (dostęp 08.09.2021 r.)*

Wyróżnia się 3 postacie każdej z hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną. Ciężkość występujących krwawień jest zasadniczo uzależniona od poziomu danego czynnika krzepnięcia, co przedstawiono w Klasyfikację hemofilii A zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Klasyfikacja ciężkości hemofilii A**

Postać	Aktywność czynnika VIII	Główne objawy
Ciężka	<0,01 j.m./ml (<1% normy)	Samoistne krwawienia do stawów lub mięśni, przeważnie przy braku oczywistej przyczyny
Umiarkowana	0,01 – 0,05 j.m./ml (1–5% normy)	Okazjonalne samoistne krwawienia, przedłużające się krwawienia po niewielkim urazie lub zabiegu
Łagodna	0,05 – 0,40 j.m./ml (>5–40% normy)	Poważne krwawienia po dużym urazie lub zabiegu, samoistne krwawienia występują rzadko

Źródło: PTHiT 2016

### Objawy kliniczne ciężkiej hemofilii

Dzieci rodzą się pozornie zdrowe i zwykle nie krwawią przy odpadaniu kikutu pępowiny. Przedłużone i obfite krwawienia występują przy zabiegu obrzezania. Skaza krwotoczna ujawnia się na ogół na przełomie 1. i 2. r.ż. pod postacią wylewów krwi podskórnych i domięśniowych oraz przedłużonych krwawień po skaleczeniu języka lub wargi. Objawy charakterystyczne dla tej postaci choroby obejmują:

- wylewy krwi do stawów (pojawiające się zazwyczaj w wieku 2-3 lat, najczęściej w stawach kolanowych, łokciowych i skokowych), następujące w wyniku niewielkich urazów oraz samoistne, prowadzące do postępującego zwyrodnienia (artropatia hemofilowa);
- krwawienia do mięśni, samoistne lub pourazowe (najczęściej w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach, mięśni biodrowo-łędźwiowym), przy czym powstały krwiak często uciska na naczynia krwionośne i nerwy;
- krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, mogące uciskać na drogi oddechowe;
- krwimocz, mogący prowadzić do niedokrwistości;
- krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwawienia po usunięciu stałego zęba lub migdałków i z ran operacyjnych (w przypadku braku odpowiedniego leczenia hemostatycznego);
- Krwawienie śródczaszkowe – występuje u około 5% chorych i jest obarczone dużą śmiertelnością, zajmując jedno z pierwszych miejsc wśród przyczyn zgonów chorych na ciężką hemofilię.

Źródło: PTHiT 2016

### Powikłania

1. Powstawanie inhibitorów cz. VIII: przeciwciała IgG przeciwko cz. VIII (inhibitor cz. VIII) pojawiają się u 20–30% chorych na ciężką oraz u 5–10% chorych na umiarkowaną i łagodną hemofilię A. U niektórych chorych dochodzi do samoistnego zaniku inhibitora cz. VIII.

2. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną inwalidztwa.

3. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość dorosłych chorych na ciężką hemofilię A i B w Polsce jest zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.

Źródło: Szczeklik 2021 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>. (dostęp 08.09.2021 r.)

### Epidemiologia

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Hemofilia B jest 6–7 razy rzadsza od hemofilii A.

Źródło: Szczeklik 2021 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>. (dostęp 08.09.2021 r.)

Hemofilia występuje z częstością 1 na 10 000 urodzeń. Szacuje się, że 80–85% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię A, a jedynie 15–20% na hemofilię B. Według danych Światowej Federacji Hemofilii (World

Federation of Haemophilia; WFH) opublikowanych w 2010 r., liczba chorych na hemofilię na świecie wynosi około 400 000. 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.

Źródło: PTHiT 2016

### Rokowanie

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

AWA Afstyla nr OT.4331.51.2019

### Profilaktyka pierwotna i wtórna wg wytycznych PTHiT 2016

Długoterminowa profilaktyka (długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku).

Pierwotna profilaktyka: Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia (duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe).

Wtórna profilaktyka: Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych.

Źródło: PTHiT 2016

### Rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII

Produkt leczniczy Advate (octocog alfa), Afstyla (lonoctocog alfa), NovoEight (turoctocog alfa) stanowi rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII trzeciej generacji. Wśród leków wyróżnia się także czynnik IV generacji, do której zaliczany jest produkt leczniczy Elocta (efmorocog alfa).

Na podstawie CHPL Adynovi substancja czynna, rurioktokog alfa pegol, to kowalencyjny koniugat białka, oktokogu alfa, z glikolem polietylenowym (PEG) o m.cz. 20 kDa. Oktokog alfa to ludzki czynnik VIII wytwarzany w linii komórek jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO) z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA. W publikacji Lieuw 2017 Adynovate (octocog alfa pegol) stanowi rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII, zatem można uznać, że Adynovi należy też do III generacji.

Źródła: AWA Afstyla OT.4331.51.2019; publikacja Lieuw 2017; ChPL Adynovi

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Na podstawie danych NFZ liczba pacjentów leczonych osoczopochodnymi i rekombinowanymi czynnikami VIII z hemofilią A w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” wynosi 338 w 2020 roku (w tym 156 osoczopochodnymi, 334 rekombinowanymi). Natomiast liczba pacjentów leczona w ramach wyżej wymienionego programu w przedziale wiekowym 12-18 lat wynosi 126 w 2020 roku (w tym 122 osoczopochodnymi, 122 rekombinowanymi).

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniu 06.08.2021 r. Celem wyszukiwania było odnalezienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia hemofilii A u dzieci.



W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacji kliniczne: polskie PTHiT 2017 oraz zagraniczne: światowe WFH 2020, brytyjskie BSH 2020, nordyckie NHG 2020.

Odnalezione wytyczne PTHIT 2016, WFH 2002, NHG 2020 wskazują, iż w leczeniu dzieci z hemofilią typu A zaleca się stosowanie koncentratów czynnika VIII. W wytycznych polskich PTHIT 2016 ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych, a zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku. Wytyczne nordyckie NHG 2020 także wskazują, że u dzieci należy stosować raczej produkty FVIII pochodzące z rekombinacji niż z osocza ze względu na możliwość przeniesienia czynników zakaźnych.

Zgodnie z wytycznymi polskimi PTHIT 2016 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. W wytycznych polskich PTHIT 2016 podkreślono, że długoterminowa profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką hemofilią A z zastosowaniem rFVIII prowadzi do zmniejszenia częstości krwawień, ograniczenia rozwoju artropatii oraz podniesienia jakości życia zależnej od zdrowia. W wytycznych światowych WFH 2020, w przypadku pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A, zaleca się wczesne rozpoczęcie profilaktyki z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia (standardowy lub wydłużony okres półtrwania FVIII), najlepiej przed 3 rokiem życia, w celu zapobiegania samoistnemu i przełomowemu krwawieniu, w tym krwawieniu do stawów. Wytyczne nordyckie NHG 2020 wskazują, że zarówno dawkę, jak i odstęp między dawkami należy dostosować indywidualnie dla każdego dziecka ze względu na fenotyp krwawienia, aktywność fizyczną pacjenta i różnice farmakokinetyczne między pacjentami. Wytyczne BSH 2020 wskazują, że schemat profilaktyki powinien być zindywidualizowany, ustalony wspólnie z pacjentem, w oparciu o dane farmakokinetyczne, aktywność i preferencje pacjenta.

W chwili, kiedy ukończono formułowanie wytycznych polskich PTHIT 2016, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Wytyczne PTHIT 2016 wymieniają stosowanie koncentratów FVIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (ang. extended half-life, EHL), połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (ang. recombinant factor VIII fusion to FcIG; rFVIII-Fc, emfuroctocogum alfa). Wytyczne brytyjskie BSH 2020 wskazują, że rekombinowane produkty FVIII o przedłużonym okresie półtrwania EHL (ang. extended half-life product) należy stosować zgodnie z opublikowanymi wytycznymi UKHCDO i stosować tylko wtedy, gdy zapewniają wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu ze standardowymi produktami. Wytyczne nordyckie NHG 2020 podają, że u mniej aktywnych pacjentów można rozważyć FVIII EHL w celu zmniejszenia częstości wstrzyknięć. Przy przejściu na produkty EHL zaleca się pomiar PK. Częstość iniekcji należy planować indywidualnie, w zależności od aktywności pacjenta i jego zapotrzebowania.

W odnalezionych wytycznych nie wskazano konkretnych substancji czynnych, które powinny być stosowane u pacjentów z tej grupy. W żadnych wytycznych nie odniesiono się do różnic lub ich braku w zakresie skuteczności czy bezpieczeństwa pomiędzy dostępnymi produktami zawierającymi rFVIII.

Szczegółowe opis przedstawiono tabelarycznie poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTHIT 2016 (Polska)</b> Grupa Robocza ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów</p>	<p><b>Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII</b></p> <p><u>Leki hamujące krwawienia w hemofilii</u></p> <p>Podstawą leczenia ciężkiej hemofilii pozostaje stosowanie koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi (terapia substytucyjna). Koncentraty te podaje się w celu zahamowania aktywnego krwawienia (leczenie „na żądanie”) albo w celu prewencji występowania krwawień (profilaktyka). W leczeniu hemofilii stosuje się także desmopresynę i różne leki wspomagające, które, co prawda, nie zwiększają aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, ale wpływają korzystnie na hemostazę w innych mechanizmach. Poniżej wymieniono, a następnie scharakteryzowano leki hemostatyczne stosowane u chorych na hemofilię:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• koncentraty FVIII i FIX wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczopochodne czynniki krzepnięcia),</li> <li>• koncentraty FVIII i FIX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (rekombinowane czynniki krzepnięcia),</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• koncentraty FVIII i FIX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (extended half-life; EHL),</li> <li>• 1-deamino-8-D-arginino wazopresyna (DDAVP), czyli des-mopresyna,</li> <li>• leki wspomagające: kwas traneksamowy (tranexamic acid; TXA) i miejscowe środki hemostatyczne.</li> </ul> <p><u>Koncentraty rFVIII i rFIX o przedłużonym okresie półtrwania (extended half-life; EHLrFVIII i EHLrFIX)</u></p> <p>W 2014 roku w USA, Kanadzie, Australii i Japonii zarejestrowano dwa koncentraty o przedłużonym czasie działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rFVIII połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (recombinant factor VIII fusion to FcIG; rFVIII-Fc, efmoroctocogum alfa) oraz</li> <li>▪ rekombinowany czynnik IX połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (recombinant factor IX fusion to FcIG; rFIX-Fc, eftrenocog alfa).</li> </ul> <p>Zarejestrowanie obu leków było poprzedzone intensywnymi badaniami klinicznymi, w których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo obydwu koncentratów w profilaktyce i leczeniu krwawień u młodocianych i dorosłych chorych na hemofilię A i B, uprzednio leczonych koncentratami czynników krzepnięcia (previously treated patients; PTP),</p> <p><u>Strategia postępowania</u></p> <p>Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie (on-demand).</p> <p><b>Podstawą nowoczesnego leczenia hemofilii jest długoterminowa profilaktyka krwawień, rozpoczęta w pierwszych latach życia.</b> W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że w porównaniu z leczeniem według zasady „na żądanie”, <b>długoterminowa profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką hemofilią A z zastosowaniem rFVIII prowadzi do zmniejszenia częstości krwawień, ograniczenia rozwoju artropatii oraz podniesienia jakości życia zależnej od zdrowia.</b></p> <p><u>Długoterminowa pierwotna i wtórna profilaktyka</u></p> <p>Podstawą nowoczesnego leczenia hemofilii jest długoterminowa profilaktyka krwawień, rozpoczęta w pierwszych latach życia. Wyróżnia się cztery podstawowe modele długoterminowej profilaktyki w hemofilii A: model szwedzki, model holenderski, model kanadyjski i amerykański.</p> <p><u>Indywidualizacja leczenia substytucyjnego hemofilii</u></p> <p>W ostatnich kilku latach zwrócono baczną 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> <p>Valentino podkreślił, że przygotowując plan długoterminowej profilaktyki dla określonego pacjenta, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: 1) indywidualne parametry farmakokinetyczne (PK), z których najważniejszy w przypadku długoterminowej profilaktyki, to T<sub>1/2</sub> niedoborowego czynnika krzepnięcia; 2) fenotyp krwotoczny (ciężki vs łagodny); 3) wiek rozpoczęcia profilaktyki (należy unikać opóźnień w jej inicjowaniu); 4) aktywność fizyczną pacjenta (duża aktywność młodych pacjentów vs zazwyczaj mniejsza aktywność osób starszych); 5) stosowanie się (adherence) do wymogów reżimu długoterminowej profilaktyki, przede wszystkim wyrażające się systematycznością w stosowaniu wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia (bez omijania zaplanowanych wstrzyknięć).</p> <p>Znajomość indywidualnego profilu PK odgrywa ważną rolę w wyborze optymalnego modelu profilaktycznego, co podkreśla przykład podany przez Collinsa i wsp., którzy zwrócili uwagę, że w badaniach populacyjnych przeprowadzonych w grupie pacjentów z ciężką hemofilią A, okres półtrwania FVIII wahał się od 6 do 25 h. Zastosowanie takiego samego schematu dawkowania FVIII (w przeliczeniu na kg mc.) u pacjenta z bardzo krótkim i bardzo długim okresem półtrwania będzie prowadziło albo do niepotrzebnego przedawkowania koncentratu (i zwiększenia kosztów terapii) albo do niedostatecznego zabezpieczenia chorego przed występowaniem krwawień.</p>
--	---

Koncepcja długoterminowej profilaktyki dostosowanej do indywidualnych parametrów PK i indywidualnych potrzeb pacjenta służy realizacji najbardziej ambitnego celu w terapii substytucyjnej hemofilii, czyli całkowitego wyeliminowania samoistnych krwawień przy równoczesnej optymalizacji zużycia koncentratów (minimalizowanie kosztów leczenia) i minimalizowaniu częstości dożylnych wstrzyknięć. Wypadkową tych działań jest zwiększona jakość życia zależna od zdrowia.

#### **Wytyczne odnośnie wyboru koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych stosowanych w leczeniu chorych na hemofilię A i B**

- W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów.
- **Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.**
- W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda.
- Lekiem hemostatycznym z wyboru w leczeniu krwawień u chorych na łagodną hemofilię A jest desmopresyna. Jeśli odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca lub występują przeciwwskazania do stosowania desmopresyny, lub pojawiają się działania niepożądane po jej zastosowaniu, włącza się leczenie substytucyjne.
- Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone (zawiera FVIII i FIX) i krioprecypitat (zawiera FVIII, ale nie zawiera FIX) nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne.
- Nie zaleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny w leczeniu krwawień w hemofilii B, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.
- W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo.
- W chwili, kiedy ukończono formułowanie niniejszych wytycznych, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc, efmoroctocogum alfa) został zarejestrowany w UE w listopadzie 2015 r.

#### **Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A i B**

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 hemofilię 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.
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.
6. Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII i FIX w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii A: podawanie FVIII w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień. 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>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><b>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.</b></p> <p>11. Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FVIII lub FIX, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii.</p> <p>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.</p> <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 A lub B, który przeżył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową profilaktykę z zastosowaniem koncentratu FVIII lub FIX.</p> <p>16. Z chwilą wprowadzenia do leczenia w Polsce koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu, Grupa ds. Hemostazy PTHiT ogłosi swoje stanowisko w sprawie ich wykorzystania w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A i B.</p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>BSH 2020 (brytyjskie)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące stosowania leczenia profilaktycznego czynnikami u dzieci i dorosłych z hemofilią A i B</b></p> <p><u>Rekomendacje dotyczące długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A i B</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że leczenie profilaktyczne zależy od łatwości dostępu żylnego i podawane jest przez żyły obwodowe lub centralne. Jednak przed założeniem CVAD należy rozważyć ryzyko zakażenia i zakrzepicy. Młodszy wiek i stosowanie zewnętrznych CVAD wiąże się z wyższymi wskaźnikami zakażeń.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie dzieci z ciężką hemofilią A lub B powinny zostać poddane profilaktyce pierwotnej (1A).</li> <li>• Należy rozważyć wprowadzenie profilaktyki pierwotnej wśród wszystkich dzieci z wyjściowym poziomem czynnika wynoszącym 1-3 iu/dl (2C).</li> <li>• Profilaktykę należy zaproponować każdej osobie z hemofilią, u której doszło do jednego lub więcej samoistnych krwawień do stawów (2C).</li> <li>• Profilaktykę należy zaproponować pacjentowi z hemofilią, u którego stwierdzono uszkodzenie stawów z powodu wylewów krwi do stawów, u którego występuje trwające krwawienie (1B).</li> </ul>

	<p><u>Profilaktyka pierwotna u dzieci z ciężką hemofilią</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osoby z ciężką lub umiarkowaną hemofilią z wyjściowym poziomem czynnika 1-3 iu/dl profilaktykę pierwotną należy rozpocząć przed pierwszym krwawieniem do stawu lub bezpośrednio po nim. Zwykle ma ono miejsce w podczas chodzenia w wieku 12-24 mc. ż. (2C).</li> <li>• Po wstępnym leczeniu samoistnego krwotoku śródczaszkowego należy rozpocząć profilaktykę i kontynuować ją przez długi czas (1C).</li> </ul> <p><u>Wybór produktu o przedłużonym okresie półtrwania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór czynnika (ang. factor replacement product) powinien być podejmowany przez osobę chorą na hemofilię i/lub z jej rodzicem/opiekunem prawnym (1C)</li> <li>• Zmiana między czynniki może być przeprowadzona u pacjentów, u których ekspozycja trwa dłużej niż 150 dni i nie ma inhibitora (1C).</li> <li>• <u>Rekombinowane produkty FVIII o przedłużonym okresie półtrwania EHL (ang. extended half-life product) należy stosować zgodnie z opublikowanymi wytycznymi UKHCDO i stosować tylko wtedy, gdy zapewniają wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu ze standardowymi produktami (1C).</u></li> </ul> <p><u>Rozpoczęcie profilaktyki u dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktykę rozpocząć ze zmniejszoną częstotliwością należy jak najszybciej rozszerzyć do pełnej profilaktyki, a w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek przełomowego wylewu krwi do stawów należy rozszerzyć ją natychmiast (1C).</li> <li>• Podczas wprowadzania u dziecka profilaktyki, prowadzący zespół multidyscyplinarny powinien zająć się potrzebami psychospołecznymi i sytuacją społeczną dziecka i jego rodziny/opiekunów (2C).</li> <li>• Drogę podawania należy uzgodnić z rodzicem/opiekunem, biorąc pod uwagę łatwość dostępu żylnego, zgodność dziecka, możliwości techniczne i warunki społeczne (2C).</li> </ul> <p><u>Rekomendacje dotyczące wyboru najbardziej odpowiedniego schematu profilaktyki – farmakokinetyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka powinna mieć na celu zapobieganie wszystkim krwawieniom, zwłaszcza u małych dzieci (2C).</li> <li>• Schemat profilaktyki nie powinien opierać się na docelowym poziomie czynnika, ale powinien być dostosowany tak, aby zapobiec krwawieniu u pacjenta w ramach jego zwykłego dziennego harmonogramu aktywności. W wielu przypadkach konieczne może być osiągnięcie poziomu czynnika &gt; 1 iu/dl lub nawet &gt; 3 iu/dl (2C).</li> <li>• <b>Schemat profilaktyki powinien być zindywidualizowany, ustalony wspólnie z pacjentem, w oparciu o dane farmakokinetyczne, aktywność i preferencje pacjenta (2C).</b></li> <li>• W przypadku małych dzieci dawki należy zaokrąglić w górę do najbliższej wielkości fiołki, która zapobiega krwawieniu (Grade 2C).</li> <li>• Przy wyborze schematu profilaktyki zaleca się analizę farmakokinetyki przy użyciu metody rzadkiego pobierania próbek oraz zwalidowanego oprogramowania (1C).</li> <li>• Analizę farmakokinetyczną należy powtórzyć jeśli jest to wskazane, przy zmianie produktów lub u dzieci ze znaczną zmianą masy ciała (1C).</li> </ul> <p><u>Długość stosowania profilaktyki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka przez całe życie powinna stanowić standard opieki i należy ją wspierać (1C).</li> <li>• Jeśli osoba dorosła zaprzestaje profilaktyki, należy ją wznowić w przypadku samoistnego wylewu krwi do stawów lub krwawienia, które wpływa na edukację, zatrudnienie lub jakość życia (2C).</li> </ul>
--	---

<p><b>NHG 2020</b> <b>(kraje nordyckie)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia hemofilii</b></p> <p><u>Zalecenie dotyczące profilaktyki i leczenie na żądanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Należy stosować produkty rekombinowane niż pochodzące z osocza. W rodzinach z wysokim ryzykiem inhibitorów należy przedyskutować wybór.</li> <li>▪ <b>Profilaktyka pierwotna w ciężkiej hemofilii powinna rozpocząć się około pierwszego roku życia, zanim wystąpią krwawienia do stawów.</b></li> <li>▪ Pacjentom z umiarkowaną hemofilią z poziomem czynnika 1-2% należy również zaproponować profilaktykę pierwotną.</li> <li>▪ Celem jest zapobieganie chorobom stawów i krwawieniom śródczaszkowym.</li> <li>▪ Profilaktykę rozpoczyna się od dawki standardowego czynnika VIII około 25 j.m./kg raz lub dwa razy w tygodniu lub standardowego FIX około 50 j.m./kg raz w tygodniu.</li> <li>▪ Można rozważyć urządzenie do centralnego dostępu żylnego.</li> <li>▪ <b>Celem jest profilaktyka z zastosowaniem standardowego czynnika VIII w ilości 20-40 j.m./kg co drugi dzień lub co najmniej trzy razy w tygodniu dla pacjentów z hemofilią A</b></li> <li>▪ Dawka jest dostosowana do odpowiedzi klinicznej. Dawkę na kg masy ciała często można zmniejszyć wraz z wiekiem. Podczas rutynowej kontroli należy szczegółowo zarejestrować poprzedni wlew czynnika (punkt czasowy, dawkę) i pobrać próbkę krwi do obliczeń farmakokinetycznych (PK).</li> <li>▪ <b>U mniej aktywnych pacjentów można rozważyć FVIII EHL w celu zmniejszenia częstości wstrzyknięć.</b></li> <li>▪ Przy przejściu na produkty EHL zaleca się pomiar PK. Częstość iniekcji należy planować indywidualnie, w zależności od aktywności pacjenta i jego zapotrzebowania.</li> <li>▪ Małe dzieci z ciężką lub umiarkowaną hemofilią są monitorowane co 6 miesięcy. Starsze dzieci i dorośli są monitorowani co 12 miesięcy.</li> <li>▪ Ostre krwawienia podczas profilaktyki są początkowo leczone pojedynczą lub podwójną dawką profilaktyczną, w zależności od ciężkości krwawienia.</li> <li>▪ Krwawienia potencjalnie zagrażające życiu, takie jak uraz głowy, są początkowo leczone podwójną dawką, aby osiągnąć poziom czynnika minimum 70-80%.</li> </ul> <p><u>Populacja dzieci</u></p> <p>Celem wczesnej profilaktyki jest umożliwienie dziecku normalnego życia. Trend w europejskich krajach (Kanada, Australia) zmierza w kierunku profilaktyki podstawowej. Nie należy zapominać, że celem leczenia profilaktycznego jest uniknięcie nie tylko artropatii, ale także innych poważnych krwawień, takich jak krwotok śródczaszkowy.</p> <p><b>Należy stosować raczej produkty FVIII/IX pochodzące z rekombinacji niż z osocza ze względu na możliwość przeniesienia czynników zakaźnych.</b></p> <p>W wielu ośrodkach stosuje się leczenie, podając dawkę standardowego czynnika VIII około 25 jm/kg raz lub dwa razy w tygodniu lub standardowego FIX około 50 jm/kg raz w tygodniu przez żyłę obwodową. Często stosuje się krem znieczulający na skórę dziecka, aby zminimalizować ból. Uzyskanie dostępu przez żyłę obwodową w większości przypadków kończy się sukcesem. Jednak w przypadku trudności z dostępem żylnym może być konieczne rozważenie centralnego dostępu żylnego (CVAD) – zwykle podskórnie w pełni wszczepiony centralny cewnik żylny (port). Port zapewnia dostęp żylny, umożliwia wczesne leczenie domowe prowadzone przez rodziców i pomaga zapobiegać poważnym krwawieniom, zwłaszcza gdy odległość od ośrodka hemofilii jest duża. Najczęstszymi powikłaniami CVAD są infekcje, problemy mechaniczne i zakrzepy związane z cewnikiem (zwykle nieme klinicznie).</p> <p>Profilaktyka pierwotna w hemofilii A obejmuje standardowy czynnik VIII, który podaje się w dawce 20-40 j.m./kg/dobę co drugi dzień lub trzy razy w tygodniu. <b>Zarówno dawkę, jak i odstęp między dawkami należy dostosować indywidualnie dla każdego dziecka ze względu na fenotyp krwawienia, aktywność fizyczną pacjenta i różnice farmakokinetyczne między pacjentami. Do opisu i optymalizacji leczenia należy zastosować analizę PK metodą Bayesa.</b></p> <p>U starszych dzieci z hemofilią A możliwa jest optymalizacja stosunku kosztów do korzyści leczenia poprzez codzienne wstrzyknięcia standardowego czynnika VIII (10-20 IU/kg). <b>Przejście na EHL FVIII można uznać za opcję alternatywną.</b> Jednak to wynik kliniczny decyduje o tym czy dana dawka jest odpowiednia. Większość dzieci może być leczona w domu przez rodziców, a od 10-12 roku życia dziecko może zwykle rozpocząć samodzielnie zastrzyki.</p>
---	---

<b>WFH 2020 (Światowe)</b>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia hemofilii</b></p> <p><b>Zalecenia dotyczące profilaktyki w hemofilii</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W przypadku pacjentów z hemofilią A lub B o ciężkim fenotypie (należy zauważyć, że może to obejmować pacjentów z umiarkowaną hemofilią o ciężkim fenotypie), WFH zaleca profilaktykę przez cały czas, ale profilaktyka powinna być zindywidualizowana, biorąc pod uwagę fenotyp krwawienia u pacjenta, stan stawów, indywidualną farmakokinetykę oraz samoocenę i preferencje pacjenta.</li> <li>▪ <b>W przypadku pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A lub B, WFH zaleca wczesne rozpoczęcie profilaktyki z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia (standardowy lub wydłużony okres półtrwania FVIII/FIX) lub inny(e) środek(ki) hemostatyczny(e), najlepiej przed 3 rokiem życia, w celu zapobiegania samoistnemu i przełomowemu krwawieniu, w tym krwawieniu do stawów.</b></li> <li>▪ W przypadku pacjentów z ciężką hemofilią o fenotypie A lub B, zwłaszcza dzieci, WFH zaleca regularną, długoterminową profilaktykę jako standard postępowania w celu zapobiegania wylewom krwi do stawów, krwawieniom spontanicznym oraz przełomowym oraz w celu utrzymania zdrowego układu mięśniowo-szkieletowego i poprawy jakości życia. Gdy profilaktyka nie jest możliwa, terapia epizodyczna jest niezbędnym leczeniem ostrych krwotoków, ale nie zapobiega długotrwałemu uszkodzeniu stawów.</li> <li>▪ W przypadku pacjentów z ciężką hemofilią A lub B stosujących koncentraty EHL FVIII lub FIX, WFH zaleca profilaktykę za pomocą koncentratów czynnika krzepnięcia EHL, aby zapobiec krwawieniom stawowym oraz samoistnym i przełomowym krwawieniom oraz zachować funkcję stawów.</li> <li>▪ W przypadku pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów zalecana jest profilaktyka emicizumabem zapobieganie krwawieniu stawów oraz krwawieniom samoistnym i przełomowym.</li> <li>▪ W przypadku pacjentów z hemofilią i trudnościami w dostępie żylnym, WFH zaleca wprowadzenie urządzenia do centralnego dostępu żylnego (CVAD) w celu ułatwienia profilaktycznych wlewów koncentratu czynnika krzepnięcia. Inną dostępną obecnie opcją jest stosowanie emicizumabu, podczas gdy w przyszłości mogą pojawić się inne terapie podskórne.</li> </ul>
--------------------------------	--

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	<b>Bogdan Gajewski</b> Prezes Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię
<b>Aktualnie stosowane technologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania (technologia najtańsza) – w Polsce stosowane przez większość pacjentów w profilaktyce i leczeniu krwawień</li> <li>▪ Rekombinowane koncentraty czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania – w Polsce stosowane przez część pacjentów (głównie pediatrycznych) w profilaktyce i leczeniu krwawień</li> <li>▪ <b>Rekombinowane koncentraty czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania</b> – w Polsce stosowane przez część pacjentów (głównie pediatrycznych) w profilaktyce i leczeniu krwawień</li> <li>▪ Emicizumab – w Polsce niedostępny dla chorych na hemofilię bez inhibitora czynnika VIII; za granicą (w tym w krajach LMIC, w tym w Indiach dostępny dla obu grup pacjentów.</li> </ul>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.08.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom dzieci z hemofilią typu A i B (ICD-10 D66, D67)” są następujące czynniki krzepnięcia VIII:

- rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia VIII: Advate (octocog alfa), NovoEight (turoctocogum alfa), Afstyla (lonoctocog alfa), Elocta (efmoroctocogum alfa)
- osoczo pochodne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII: Beriate, Immunate, Octanate

Zgodnie z ChPL produkty Advate (octocog alfa), NovoEight (turoctocogum alfa), Afstyla (lonoctocog alfa), Elocta (efmoroctocogum alfa) wskazane są w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) we wszystkich grupach wiekowych.

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

Konkretne preparaty czynnika VIII dostępne w ramach programów lekowych oraz programu polityki zdrowotnej wybierane są na drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia. Na podstawie dwóch rozstrzygniętych przetargów (ZZP-198/19 i ZZP-74/20) przyjęto, że jedynym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII stosowanym w ramach programu B.15 we wnioskowanej populacji jest produkt leczniczy Advate. Zgodnie z informacjami zawartymi w specyfice przetargów wskazanych przez wnioskodawcę, produkt Advate ma pokrywać 100% miesięcznego zapotrzebowania do 31 grudnia 2021 r. zarówno w populacji chorych nowo zdiagnozowanych nie leczonych uprzednio czynnikiem osoczo pochodnymi, jak i wśród wcześniej leczonych czynnikiem osoczo pochodnymi<sup>1</sup>. Dodatkowo 20.09.2021 rozstrzygnięto postępowanie przetargowe nr ZZP-78/21, dotyczące dostaw czynnika krzepnięcia VIII na lata 2022-2023 (populacja 6-18 lat wcześniej leczona czynnikiem osoczo pochodnymi). Opublikowane na stronie Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia dane wskazują, że wybrano ofertę Novo Nordisk na preparat NovoEight (turoctocogum alfa).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Advate w profilaktyce spersonalizowanej</b></p> <p>Dodatkowo koncentraty czynnika VIII tj. Beriate P, Octanate, Immunate oraz NovoEight, Afstyla i Elocta, stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej</p>	<p>„Zidentyfikowane wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, iż w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zalecane terapii substytucyjnej w postaci preparatów czynników krzepnięcia (FVIII). Preferowane jest stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia ze względu na zmniejszone ryzyko transmisji zakażeń i korzystny profil bezpieczeństwa. Aktualnie w Polsce terapia substytucyjna z zastosowaniem FVIII w przypadku populacji docelowej, będącej przedmiotem analizy, tj. dzieci w wieku od 12 do 18 lat z hemofilią typu A finansowana jest w ramach Programu Lekowego „Zapobieganie krwawieniom dzieci z hemofilią typu A i B” załącznik B.15.</p> <p>Zakres dostępnych w ramach Programu B.15 czynników krzepnięcia regulowany jest w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia, wydawanego w cyklu dwumiesięcznym. Obecnie zgodnie z zapisami aktualnego Obwieszczenia, w rozważanej populacji docelowej finansowane mogą być następujące koncentraty czynnika krzepnięcia VIII:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osoczo pochodne czynniki krzepnięcia: Beriate, Immunate, Octanate,</li> <li>- Rekombinowane czynniki krzepnięcia: Advate, NovoEight, Afstyla, Elocta.</li> </ul> <p>Konkretne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII stanowiące aktualną praktykę kliniczną dostępne w ramach programu lekowego wybierane są w drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Zgodnie z wynikami postępowań przetargowych dotyczących dostaw koncentratu czynnika krzepnięcia VIII (postępowanie ZZP-74/20) koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (postępowanie ZZP-198/19) oraz informacjami od Wnioskodawcy, aktualną praktykę kliniczną w zakresie profilaktyki krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego w populacji dzieci z ciężką hemofilią A stanowi profilaktyka spersonalizowana z udziałem produktu leczniczego Advate (jedyne koncentrat FVIII stosowany w 2021 r. w ramach programu lekowego).</p> <p><b>Stąd Advate w profilaktyce spersonalizowanej jest adekwatnym komparatorem uwzględnionym w BIA i AE.</b></p>	<p>Wybór komparatorów można uznać za poprawny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opinią eksperta prof. Gajewskiego.</p>

<sup>1</sup> <https://zpprzyz.mz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyz/demand/notice/public/9529/details>,  
<https://zpprzyz.mz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyz/demand/notice/public/13075/details> (dostęp: 01.09.2021)



Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>Niemniej jednak zdecydowano, że w ramach porównania efektów zdrowotnych przeprowadzonego w AKL, poza produktem leczniczym Advate jako potencjalne komparatory zostaną uwzględnione również dodatkowo wskazane w Obwieszczeniu koncentraty czynnik VIII tj. Beriate P, Octanate, Immunate oraz NovoEight, Afstyła i Elocta, stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej. Wstępna identyfikacja dostępnych dowodów naukowych dla komparatorów wskazała na nieliczne doniesienia dotyczące ich zastosowania w ramach profilaktyki spersonalizowanej (zidentyfikowano takie dane jedynie dla produktu leczniczego Advate oraz Elocta), stąd zdecydowano o poszerzeniu kryteriów włączenia o dane odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wskazanych komparatorów w ramach profilaktyki standardowej.” (APD Wnioskodawcy rozdz. 4.1)</p> <p><u>Dodatkowe uzasadnienie wnioskodawcy</u></p> <p>„(...) Zgodnie z rekomendacją nr 110/2019 Prezesa AOTMIT, dotyczącą oceny zasadności finansowania innego cz. VIII tj. produktu leczniczego Afstyła „należy jednak spodziewać się, że w związku z rekomendacjami klinicznymi, wywieranie z rynku czynników osoczo pochodnych i rekombinowanych I generacji będzie postępować i w procedurach przetargowych de facto wybór będzie dokonywany pomiędzy produktami rekombinowanymi ≥ II generacji (choćby znaczna liczba chorych, którzy rozpoczęli terapię czynnikami osoczo pochodnymi taką właśnie terapię kontynuują)”. Aktualnie jednak wszyscy pacjenci z populacji docelowej objęci programem lekowym otrzymują spersonalizowaną profilaktykę krwawień z użyciem produktu leczniczego Advate, tj. czynnika rekombinowanego III generacji.”</p>	

#### Komentarz:

Zgodnie z opinią eksperta prof. Gajewskiego, Prezesa Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, aktualnie stosowanymi technologiami są: osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania (technologia najtańsza) – w Polsce stosowane przez większość pacjentów w profilaktyce i leczeniu krwawień; rekombinowane koncentraty czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania – w Polsce stosowane przez część pacjentów (głównie pediatrycznych) w profilaktyce i leczeniu krwawień; rekombinowane koncentraty czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania – w Polsce stosowane przez część pacjentów (głównie pediatrycznych) w profilaktyce i leczeniu krwawień; emicuzumab – w Polsce niedostępny dla chorych na hemofilię bez inhibitora czynnika VIII; za granicą (w tym w krajach LMIC, w tym w Indiach dostępny dla obu grup pacjentów). Odnaleziono wytyczne PTHIT 2016, WFH 2002, NHG 2020 wskazują, iż w leczeniu dzieci z hemofilią typu A zaleca się stosowanie koncentratów czynnika VIII. W wytycznych polskich PTHIT 2016 ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczo pochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych, a zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku. Wytyczne nordyckie NHG 2020 także wskazują, że u dzieci należy stosować raczej produkty FVIII pochodzące z rekombinacji niż z osocza ze względu na możliwość przeniesienia czynników zakaźnych.

W chwili, kiedy ukończono formułowanie wytycznych polskich PTHIT 2016, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Wytyczne PTHIT 2016 wymieniają stosowanie koncentratów FVIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania EHL połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (rFVIII-Fc, emfuroctocogum alfa). Wytyczne brytyjskie BSH 2020 wskazują, że rekombinowane produkty FVIII o przedłużonym okresie półtrwania EHL należy stosować tylko wtedy, gdy zapewniają wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu ze standardowymi produktami. Wytyczne nordyckie NHG 2020 podają, że u mniej aktywnych pacjentów można rozważyć FVIII EHL w celu zmniejszenia częstości wstrzyknięć.

Zarówno w opinii eksperta prof. Gajewskiego, jak i w odnalezionych wytycznych nie wskazano konkretnych substancji czynnych, które powinny być stosowane u pacjentów z tej grupy. W żadnych wytycznych nie odniesiono się do różnic lub ich braku w zakresie skuteczności czy bezpieczeństwa pomiędzy dostępnymi produktami zawierającymi rFVIII.

Należy zaznaczyć, że wybór czynnika krzepnięcia stosowanego w programie lekowym jest wynikiem postępowania przetargowego. Zgodnie z informacjami przetargowymi na które powołuje się wnioskodawca, dostawy produktu Advate na cele programu lekowego realizowane będą do końca 2021 r. Wybór produktu Advate na 2021 w powyższych dwóch przetargach praktycznie wyklucza udział czynników osoczo pochodnych. Na dzień zakończenia prac nad niniejszą analizą dostępne były informacje o najnowszym postępowaniu przetargowym nr ZZP-78/21, dotyczącym dostaw czynnika krzepnięcia VIII na lata 2022-2023 (populacja 6-18 lat wcześniej leczona

czynnikami osoczopochodnymi). Zgodnie z opublikowanymi informacjami dla ww. postępowania wybrany został produkt NovoEight (turoctocog alfa).

## 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 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dzieci w wieku od ukończenia 12 do 18 lat z ciężką postacią hemofilii A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII)	Dopuszczono możliwość włączenia badań, w których obok populacji dzieci włączono również populację dorosłych, a wyniki zostały przedstawione łącznie. Podobnie dopuszczono możliwość włączenia badań, w przypadku, gdy obok populacji z ciężką postacią choroby włączono również pacjentów umiarkowaną/łagodną postacią choroby.
Interwencja	<u>I rzędowy cel przeglądu</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adynovi/Adynovate (rurioktokog alfa pegol, BAX 855) stosowany w profilaktyce spersonalizowanej.</li> </ul> <u>Dodatkowo:</u> Adynovi/Adynovate (rurioktokog alfa pegol, BAX 855) stosowany w: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ profilaktyce standardowej oraz</li> <li>▪ profilaktyce okołozabiegowej oraz</li> <li>▪ leczeniu krwawień</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej/standardowej*: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pdFVIII: Beriate, Immunate, Octanate</li> <li>▪ rFVIII: Advate, NovoEight, Afstyla, Elocta</li> </ul> <u>Dodatkowo</u> przedstawiono również dane z zakresu efektywności klinicznej FVIII w ramach profilaktyki okołozabiegowej oraz leczenia krwawień.  * Obecnie w Programie Lekowym nie ma rodzaju zastosowanego sposobu wyznaczania dawki FVIII, podając jedynie zakres dawek w zależności od rodzaju FVIII (SHL, EHL). Zakup cz. FVIII stosowanych w ramach wspomnianego PL odbywa się w drodze procedury przetargowej. Analiza informacji zawartych w specyfikacjach przetargowych dla FVIII daje możliwość optymalizacji leczenia w postaci doboru dawkowania indywidualnie dla każdego chorego (m.in. w oparciu o parametry PK). Stąd biorąc pod uwagę iż wnioskowane wskazanie dla Adynovi dotyczy zastosowania w ramach profilaktyki spersonalizowanej to również w przypadku komparatorów poszukiwano danych klinicznych z zakresu ich zastosowania w ramach profilaktyki spersonalizowanej. Jednakże ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych dla personalizacji dawkowania, zdecydowano o poszerzeniu kryteriów włączenia o badania prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej FVIII stosowanych jako profilaktyka standardowa (AKL Wnioskodawcy rozdz. 1.3)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>o skuteczność hemostatyczna</li> <li>o częstość krwawień</li> <li>o liczba krwawień</li> <li>o liczba pacjentów z krwawieniami;</li> </ul> </li> <li>- Dawka FVIII</li> <li>- Jakość życia</li> <li>- Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>o zgony</li> <li>o utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</li> <li>o zdarzenia niepożądane ogółem</li> <li>o ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</li> <li>o immunogenność (obecność inhibitora)</li> </ul> </li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ randomizowane badania kliniczne</li> <li>▪ prospektywne badania eksperymentalne i obserwacyjne</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania, których wyniki zaprezentowane zostały w wersji pełnotekstowej.</li> <li>▪ Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia. W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/nowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy, ponadto doniesienia konferencyjne przedstawiające wyniki analizy post hoc/ w podgrupach z wyjątkiem analizy dla populacji docelowej tj. dzieci w wieku od 12 do 18 lat) nie zostaną uwzględnione/opisane (AKL Wnioskodawcy rozdz. 1.3)

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline przez PubMed, Cochrane Library, EMBASE. Jako datę wyszukiwania podano 25-26.02.2021 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z: elektronicznych bazy danych, serwisów internetowych, EMA (European Medicine Agency), FDA (Food and Drug Administration), URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych), WHO Uppsala Monitoring Center.

Przeszukano bazy badań wtórnych Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment), PubMed i EMBASE.

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

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

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z wybranymi komparatorami. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania, oceniające efektywność kliniczną Adynovi stosowanego u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII):

- 4 badania prospektywne dla **rurioktokogu alfa pegol** (produkt Adynovi):
  - badanie CONTINUATION, badanie IIIb fazy, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo produktu Adynovi stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej i leczeniu krwawień w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A;

- badanie PROPEL, badanie fazy III porównujące dwa schematy profilaktyki spersonalizowanej (opartej o parametry farmakokinetyczne) przy zastosowaniu produktu leczniczego Adynovi w zależności od docelowego poziomu aktywności FVIII w populacji chorych z umiarkowanym/wysokim ryzykiem krwawień (wysoki wskaźnik ABR przed leczeniem) w przebiegu ciężkiej postaci hemofilii typu A;
- badanie PROLONG ATE badanie II/ III fazy (badanie pilotażowe) oceniające własności farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Adynovi w profilaktyce standardowej i leczeniu doraźnym krwawień wśród uprzednio leczonych pacjentów z ciężką hemofilią typu A.
- badanie Gruppo 2019, badanie II fazy oceniającej efektywność kliniczną Adynovi w profilaktyce okołoperacyjnej w populacji pacjentów z ciężką hemofilią typu A

Dodatkowo zidentyfikowano 5 retrospektywnych badań dla **rurioktokogu alfa pegol** (produkt Adynovi) w których stosowano Adynovi w ramach profilaktyki standardowej u pacjentów z hemofilią typu A:

- badanie Aledort 2020 - retrospektywna, obserwacyjna analiza 56 pacjentów z hemofilią typu A, którzy zmienili rodzaj FVIII na Adynovi. Dane uzyskano od chorych leczonych przez 38 hematologów w 21 ośrodkach. Średnia wieku pacjentów wynosiła 26 lat (5 do 88 lat), a jedna piąta włączonych chorych nie przekroczyła 12 roku życia. Ciężką hemofilię typu A potwierdzono u 50 pacjentów (89%). Mediana stosowania Adynovi wynosiła 12 (1,0-24,0) miesięcy w podgrupie stosującej koncentrat czynnika VIII o standardowym czasie biologicznego półtrwania oraz 10 (1-18) miesięcy dla grupy koncentrat czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania.
- badanie Brennan 2002 - retrospektywna analiza przypadków pacjentów z hemofilią (A i B), którzy stosowali koncentraty o wydłużonym okresie półtrwania (w tym Adynovi) przez co najmniej 3 miesiące, leczonych w 18 ośrodkach leczenia hemofilii (HTC). W badaniu uczestniczyły 44/86 (52%) dzieci (0-18 roku życia). Ciężką postać choroby miało 87% pacjentów. Zdecydowana większość chorych (91%) przyjmowała FVIII przez okres co najmniej 6 miesięcy.
- badanie Dunn 2018 - retrospektywna analiza grupy 15 pacjentów z hemofilią typu A w wieku od 9 miesięcy do 28 lat (w tym siedmioro dzieci, trzech nastolatków oraz 5 dorosłych) stosujących produkt leczniczy Adynovi w ramach profilaktyki długoterminowej. Wszyscy chorzy cechowali się ciężką postacią choroby, z wyjątkiem jednego pacjenta, z umiarkowaną postacią choroby. Mediana okresu leczenia wynosiła 9 miesięcy (zakres 1-15 miesięcy).
- badane Simpson 2020/ Yan 2020 - retrospektywna analiza przypadków pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hemofilią typu A, leczonych w 11 ośrodkach hemofilii, stosujących Adynovi w ramach profilaktyki krwawień. W badaniu uczestniczyły 2 (5%) dzieci < 12 lat oraz 38 (95%) pacjentów ≥ 12 lat. Średni czas obserwacji wyniósł 52 (52-52) miesięcy.

#### Wyniki wyszukiwania dla komparatorów

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania dla komparatorów:

- 9 badań klinicznych dla octocogu alfa (produkt **Advate**) w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej:
  - 2 badania randomizowane: Valentino 2012, Tarantino 2004
  - 7 prospektywnych badań obserwacyjnych dla octocogu alfa (produkt **Advate**) w ramach profilaktyki standardowej: AHEAD, PASS EU/USA, Den Uijl 2009, Megias-Vericat 2019, Mignot Castellano 2018, Zhang 2011, Zhao 2021;
- 2 badania prospektywne dla efmoroktokogu alfa (produkt **Elocta**) w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej: A-LONG, ASPIRE (extension study do badań A-LONG/A-LONG Kids));
- 1 prospektywne badanie obserwacyjne dla ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi wytwarzanego z ludzkich dawców (produkt **Beriate**) w ramach profilaktyki standardowej: PV study;
- 1 prospektywne badanie III fazy dla ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi (produkt **Immunate**) w ramach profilaktyki standardowej: Klukowska 2020

- 1 prospektywne badanie dla ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi (produkt **Octanate**) w ramach profilaktyki standardowej; Nemes 2008
- 4 prospektywne badania eksperymentalne dla turoktokogu alfa (produkt **NovoEight**): GUARDIAN 1, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10, wyniki fazy extension do badania GUARDIAN 1 oraz GUARDIAN 3 (włącznie dzieci), GUARDIAN 2;
- 1 prospektywne otwarte badanie eksperymentalne dla lonoctocog alfa (produkt **Afstyla**): Mahlangu 2016

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

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań dla Adynovi włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CONTINUATION</b> (Chowdary 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Baxalta (Takeda)</p>	<p><b>Typ badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wieloosrodkowe (86 ośrodków)</li> <li>– prospektywne 3b faza</li> <li>– jednoramiennie</li> </ul> <p><b>Randomizacja:</b> nie <b>Zaślepienie:</b> nie podano <b>Typ hipotezy:</b> nie podano <b>Typ analiz:</b> brak danych <b>Interwencje</b></p> <p>Pacjenci otrzymywali profilaktycznie rurioktokog alfa pegol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dwa razy w tygodniu w stałej dawce (FD ang. fixed dose): <math>45 \pm 5</math> j.m./kg; u pacjentów w wieku <math>\geq 12</math> lat lub <math>50 \pm 10</math> j.m./kg w wieku <math>&lt; 12</math> lat;</li> <li>– lub jako dawkę dostosowaną do farmakokinetyki (PK) (<math>\leq 80 \pm 5</math> j.m./kg) w celu utrzymania minimalnych poziomów czynnika VIII <math>\geq 3\%</math> i maksymalnych poziomów <math>\leq 200\%</math>.</li> </ul> <p>Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat w grupie FD stosujący lek dwa razy w tygodniu, którzy nie mieli samoistnych krwawień przez 6 miesięcy, mogli przejść na schemat FD co 5 dni (q5d), a następnie co 7 dni (q7d), jeśli nadal nie mieli samoistnych krwawień przez kolejne 6 miesięcy.</p> <p>Rurioktokog alfa pegol stosowano w leczeniu krwawień przełomowych w zależności od nasilenia krwawień i zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków, w dawkach na ogół od 10 do 60 j.m./kg <math>\pm 5</math> j.m./kg.</p> <p>Udział w badaniu miał być kontynuowany do czasu, gdy pacjent osiągnie <math>\geq 100</math> dni ekspozycji na rurioktokog alfa pegol we wszystkich badaniach.</p> <p><b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IID <b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciężka postać hemofilii typu A (aktywność cz. FVIII <math>&lt; 1\%</math>);</li> <li>▪ Wiek <math>\leq 75</math> lat;</li> <li>▪ Wcześniej leczeni Adynovi: udział w badaniach dotyczących efektywności klinicznej Adynovi (NCT01599819, NCT01736475, NCT02210091, NCT02615691, NCT01913405 lub NCT02585960<sup>A</sup>), wraz w wyrażeniem zgody na zmianę leczenia w ramach przejścia do badania CONTINUATION;</li> <li>▪ Wcześniej nieleczeni Adynovi: wcześniejsze leczenie pdFVII lub rFVIII (ekspozycja na leczenie co najmniej 50 dni (u pacjentów w wieku <math>&lt; 6</math> lat) oraz co najmniej 150 dni (u chorych w wieku <math>\geq 6</math> lat));</li> <li>▪ Dobry stan ogólny chorego (mierzony w populacji chorych poniżej 16 roku życia wg narzędzia Lansky, podczas gdy w populacji co najmniej 16 lat wg. skali Karnofsky <math>\geq 60</math>).</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów: 216</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci otrzymujący rurioktokog alfa pegol dwa razy w tygodniu w stałej dawce FD: 191 osób q5d FD: 57 pacjentów q7d FD: 15 pacjentów</li> <li>▪ <u>Profilaktyka spersonalizowana</u> pacjenci otrzymujący dawkę rurioktokogu alfa pegol dostosowaną do farmakokinetyki PK: 25 osób</li> </ul>	<p><b>I-rzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Roczny wskaźnik k krwawień spontanicznych, sABR</li> </ul> <p><b>II-rzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Roczny wskaźnik k krwawień ogółem, ABR</li> <li>▪ Roczny wskaźnik k krwawień dostawowych, jABR</li> <li>▪ Długość odstępów między krwawieniami</li> <li>▪ Liczba infuzji potrzebnych do leczenia krwawień</li> <li>▪ Skuteczność hemostatyczną w 4-punktowej skali ocen (brak, dostateczna, dobra, doskonała), oceniana przez pacjent lub opiekuna</li> <li>▪ Jakość życia</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane ogółem</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Immunogenność</li> </ul>
<p><b>PROPEL</b> (Klamroth 2020, NCT02585960)</p>	<p><b>Typ badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wieloosrodkowe (62 ośrodków)</li> <li>– prospektywne RCT</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek 12-65 lat</li> <li>▪ Ciężka postać choroby (aktywność FVIII <math>&lt; 1\%</math>)</li> </ul>	<p><b>I-rzędowy:</b> Częstość krwawień, <b>II-rzędowy:</b></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Baxalta (Shire)</p>	<p><b>Randomizacja:</b> tak <b>Zaślepienie:</b> nie (otwarte) <b>Typ hipotezy:</b> H0= brak różnic w zakresie skuteczności pomiędzy dwoma różnymi schematami dawkowania Adynovi opartymi na PK <b>Typ analiz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FAS: wszyscy chorzy losowo przydzieleni do ramion badania, którzy otrzymali co najmniej jedno podanie FVIII (N=115)</li> <li>▪ PPAS: wszyscy chorzy, którzy ukończyli pełne 264 dni badania oraz nie naruszyli w sposób istotny zasad protokołu badania (N=95)</li> </ul> <p><b>Interwencje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Profilaktyka spersonalizowana</u> Dawka dostosowywana w zależności od docelowego poziomu FVIII (1-3% vs 8-12%) odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 30,3 (23,3 - 40,3) vs 38,4 (26,8-51,6) j.m./kg na infuzję oraz</li> <li>✓ 66,2 (51,3-96,3) i 143,6 (91,4-189,8) j.m./kg tygodniowo</li> </ul> </li> <li>▪ Przed randomizacją, wszyscy chorzy otrzymali pojedynczą dawkę Adynovi (60 +/- 5 IU/kg mc) celem wstępnego określenia parametrów PK</li> </ul> <p><b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IIA <b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Co najmniej ciężkie lub umiarkowane ryzyko krwawień (zdefiniowane jako wskaźnik ABR dla krwawień ogółem co najmniej 2 w ciągu ostatnich miesięcy od rozpoczęcia badania;</li> <li>▪ Do badania zostali włączeni zarówno pacjenci którzy uprzednio stosowali ruriotokog alfa pegol w ramach badań klinicznych (PROLONG_ATE, CONTINUATION, etc) oraz pacjenci uprzednio nieleczeni Adynovi, którzy stosowali inny czynnik FVIII (pd lub rFVIII) w ramach leczenia doraźnego (celem zatrzymania epizodu krwawienia) lub profilaktyki krwawień przez okres wynoszący co najmniej 150 dni ekspozycji (EDS).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> <u>Profilaktyka spersonalizowana - populacja FAS: 115</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niższa aktywność FVIII 1-3%: 57 pacjentów</li> <li>▪ Wyższa aktywność FVIII 8-12%: 58 pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odsetek pacjentów z zero bleeds</li> <li>▪ Dawka FVIII</li> <li>▪ Bezpieczeństwo</li> <li>▪ Immunogenność</li> </ul>
<p><b>PROLONG ATE</b> (Konkle 2015, NCT01736475) <u>Źródło finansowania:</u> <u>BAXTER BioScience</u></p>	<p><b>Typ badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wieloośrodkowe (72 ośrodków) Europa, Stany Zjednoczone, Azja, Australia</li> <li>– prospektywne 2/3 faz</li> <li>– jednoramiennie</li> </ul> <p><b>Randomizacja:</b> nie <b>Zaślepienie:</b> nie (otwarte) <b>Typ hipotezy:</b> nie dotyczy <b>Typ analiz:</b> Analiza ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FAS (full analysis set): chorzy przydzieleni do danego ramienia badania</li> <li>▪ PPAS (per protocol analysis set): chorzy przydzieleni do danego ramienia badania, którzy faktycznie otrzymywali przypisaną im dawkę leku przez cały okres trwania badania oraz spełnili wymagania dotyczące compliance</li> <li>▪ SAS (safety analysis set): chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dzieci od 12 roku życia oraz dorośli z ciężką hemofilią typu A (wrodzony niedobór czynnika FVIII, FVIII&lt;1%);</li> <li>▪ Ekspozycja na uprzednio stosowany cz. FVIII wynosząca co najmniej 150 dni;</li> <li>▪ Chorzy aktualnie wymagający zastosowania lub profilaktyki cz. FVIII;</li> <li>▪ Status sprawności ogólnej wg. Karnovsky wynoszący co najmniej 60</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 138</u> Profilaktyka standardowa: 120 Leczenie doraźne: 17</p>	<p><u>I-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ roczny wskaźnik krwawień (ABR);</li> </ul> <p><u>II-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ immunogenność,</li> <li>▪ parametry PK,</li> <li>▪ wskaźnik skuteczności (4 stopniowa skala) ,</li> <li>▪ konsumpcja FVIII,</li> <li>▪ bezpieczeństwo (AE, zmiany parametrów życiowych oraz laboratoryjnych oraz po podaniu FVIII);</li> <li>▪ PRO dla następujących punktów: krwawienia, natężenie bólu, HrQoL</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Adynovi (dotyczy analizy bezpieczeństwa)</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <p>Adynovi oraz Advate i.v. pojedyncza dawka celem określenia parametrów PK</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Profilaktyka standardowa:</u> Adynovi w dawce 45 (±5) j.m./kg m.c. dwa razy w tygodniu przez ≥50 dni ekspozycji na cz FVIII lub ~6 miesięcy.</li> <li>▪ <u>Leczenie doraźne na żądanie:</u> 10-60 (±5) IU/kg m.c. w zależności od ciężkości i rodzaju epizodów krwawienia (max 6 miesięcy)</li> </ul> <p><b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IID</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy</p>		

Źródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 4; Aneks AKL Wnioskodawcy; PTP - pacjenci wcześniej leczeni (ang. previously treated patients); ^ na podstawie publikacji Chowdary 2020

Szczegółowy opis badań znajduje się w Aneksie AKL wnioskodawcy.

#### Skrótowa charakterystyka wybranych badań dla Advate włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wnioskodawca zidentyfikował łącznie 11 badań dla produktu leczniczego Advate: w ramach profilaktyki spersonalizowanej/ standardowej (AHEAD, ADVATE PASS EU/USA, Den Uijl 2009, Negrier 2008, Megias-Vericat 2019, Mignot Castellano 2018, Tarantino 2004, Valentino 2012, Zhang 2011, Zhao 2021), w ramach profilaktyki okołoperacyjnej (Negrier 2008) oraz leczeniu krwawień (Zhang 2011). Dwa badania to badania randomizowane Valentino 2012, Tarantino 2004, trzy badania to prospektywne badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej Den Uijl 2009, Nergier 2008, Zhao 2011, pozostałe zaś to prospektywne badania obserwacyjne.

Do badań włączono zarówno pacjentów z ciężką hemofilią A lub łagodną do ciężkiej hemofilią typu A, uprzednio leczonych (PTP) jak i nieleczonych (PUP). W badaniach Megias-Vericat 2019, Mignot Castellano 2018 włączono pacjentów z ciężką Hemofilią A uprzednio leczonych (PTP). W badaniach Tarantino 2004, Valentino 2012 włączono pacjentów z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią A, uprzednio leczonych (PTP). W badaniach AHEAD, ADVATE PASS EU/USA, Den Uijl 2009, Zhang 2011, Zhao 2021 uczestniczyli pacjenci z łagodną do ciężkiej hemofilii A, uprzednio leczonych (PTP). W badaniu ADVATE PASS EU /USA uczestniczyli pacjenci uprzednio leczeni (PTP), minimalnie leczeni (MTP) lub nieleczeni (PUP).

We wszystkich badaniach nie zastosowano ograniczeń wiekowych, włączając populację zarówno dzieci i młodzieży jak i pacjentów dorosłych. W badaniach AHEAD, Mingot-Castellano 2018, Tarantino 2004 dokonano analizy w podgrupie ze względu na wiek.

Pacjenci przyjmowali Advate (oktokog alfa) jako profilaktykę spersonalizowaną (Mingot Castellano 2018, Megias-Vericat 2019 oraz Valentino 2012) oraz jako profilaktykę standardową (Mingot-Castellano 2018, Megias-Vericat 2019, AHEAD, ADVATE PASS EU/USA, Den Uijl 2009, Tarantino 2004, Valentino 2012, Zhao 2021), w leczeniu doraźnych krwawień (ADVATE PASS EU/USA, Den Uijl 2009, Valentino 2012, Zhang 2011), bądź profilaktykę około-zabiegową (Negrier 2008). Charakterystykę zidentyfikowanych badań dla Advate przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 8, a szczegółowe charakterystyki badań przedstawiono w Aneksie AKL wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badań dla porównania Adynovi vs Advate. Szczegółowa charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniach, znajduje się w Aneksie AKL wnioskodawcy.



**Tabela 11. Charakterystyka badań dla porównania Adynovi vs Advate stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej**

Badanie		Adynovi		Advate			
		CONTINUATION	PROPEL		Mignot Castellano 2018	Megias-Vericat 2019	Valentino 2012
z	N	216 wiek ≥ 18 lat: 121 osób (profilaktyka spersonalizowana: 25)	FAS = 57	FAS = 58	36	21	34
	N ≤ 18 lat	wiek < 6 lat: 32 osób wiek ≥ 6 < 12 lat: 33 osób wiek ≥ 12 < 18 lat: 30 osób #  profilaktyka spersonalizowana: wiek < 6 lat: 4 osób wiek ≥ 6 < 12 lat: 6 osób wiek ≥ 12 < 18 lat: 6 osób #	-	-	wiek ≤ 15 lat: 13 osób wiek > 15 lat: 23 osób*	wiek 14-18 lat: 3 osoby**	wiek ≥ 7 < 16 lat: 5 osób (14,7%) wiek ≥ 16 lat: 29 osób (85,3%)***
wiek, lata		cała populacja: 20 (1-61)	29 (12-61)	30,5 (13-61)	22 (7-53)	33 (IQR: 26,5-42,5)	24,5 (7-59)
mediana (zakres)		22,8 (15,7)	-	-	-	-	-
docelowy poziom aktywności FVIII		≥ 3%	1-3%	8-12%	1% lub 2%^	1% lub 2-3%^	1-3%
ciężka postać choroby, %		100	100		100	95	82,4
wcześniejsze leczenie FVIII, %		PTP: 100	PTP: 100		PTP: 100	PTP: 100	PTP: 100

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 12.1.1; # publikacja Chowdary 2020; \*publikacja Mignot Castellano 2018; \*\* publikacja Megias-Vericat 2019; \*\*\* publikacja Valentino 2012; ^ W badaniu Mignot Castellano 2018 u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień (> 1 epizod krwawienia w ciągu ostatnich 2 miesięcy), chorych z artropatią hemofilową, chorych prowadzących aktywny tryb życia, lub tych u których istnieje zwiększone ryzyko krwawień ze względu wykonywany zawód wysokim docelową aktywność czynnika VIII wynosiła 2%. U pozostałych chorych docelowa wartość cz. FVIII wynosiła 1%; ^^ W badaniu Megias Vericat 2019 podano, iż docelowy poziom cz VIII w przypadku chorych z wysokim ryzykiem krwawień, artropatią hemofilową oraz dużą aktywnością fizyczną wynosił 2-3%, podczas gdy dla pacjentów, ustabilizowanych pod względem występowania krwawień, nie krwawiących oraz prowadzących mniej aktywny tryb życia docelowa wartość cz. VIII wynosiła 1%.

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

Włączone do analizy głównej badanie kliniczne PROPEL to wieloośrodkowa, otwarta randomizowana próba kliniczna (II A), natomiast badania PROLONG\_ATE oraz CONTINUATION to wieloośrodkowe prospektywne próby kliniczne (II D).

Badania CONTINUATION i PROLONG ATE wnioskodawca ocenił w skali opracowanej przez NICE na 8/8 pkt. (Aneks AKL Wnioskodawcy tabela 36). Zdaniem wnioskodawcy „Należy podkreślić, że wnioski z prospektywnego badania bez właściwej grupy kontrolnej charakteryzują się niższą wiarygodnością od wniosków z badań z grupą referencyjną, niemniej jednak ze względu na rzadki charakter i specyfikę choroby taki schemat badawczy jest w pełni akceptowalny.”

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania PROPEL według zaleceń Cochrane, a ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PROPEL wg. zaleceń Cochrane**

Kryteria oceny	Ocena ryzyka
<b>generowanie sekwencji losowej</b> (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
<b>utajenie reguły alokacji</b> (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
<b>zaślepienie pacjentów i personelu</b> (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko
<b>zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe</b> (błąd detekcji, ang. detection bias)	Nieznane
<b>niekompletne dane końcowe</b> (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
<b>selektywna prezentacja wyników</b> (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Nieznane
<b>inne źródła błędów</b> (ang. other sources of bias)	Nieznane

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy rozdz. 16):**

„W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań).

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy, wynikające również z ograniczeń danych:

- Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Adynovi względem wybranych oraz uzasadnionych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów:
  - ✓ W toku systematycznego przeglądu literatury nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (Adynovi) z wybranymi komparatorami;
  - ✓ Porównanie Adynovi vs wybrane komparatory zostało przeprowadzone w oparciu o proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. naïve comparison) przy zastosowaniu metodologii unadjusted comparison;
  - ✓ Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w oparciu o jakościowe zestawienie danych Adynovi vs wybrane komparatory (unadjusted comparison);
  - ✓ Brak badań oceniających efektywność kliniczną Beriate P, Immunate Octanate, NovoEight oraz Afstyła w ramach profilaktyki spersonalizowanej
  - ✓ Brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla produktu leczniczego Adynovi vs Beriate oraz Octanate. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną Beriate oraz Octanate, stosowanych w ramach profilaktyki w populacji z ciężką postacią hemofilii typu A. W wyniku przeglądu systematycznego dla produktu leczniczego Beriate zidentyfikowano jedno badanie, w którym pacjenci stosowali Beriate zarówno w ramach profilaktyki standardowej jak również leczenia doraźnego krwawień jednakże wyniki przedstawiono łącznie, bez względu na cel terapii. W wyniku przeglądu systematycznego Octanate zidentyfikowano analizę zbiorczą przedstawiającą wyniki badań dotyczących skuteczności Octanate stosowanego w ramach profilaktyki krwawień dla populacji chorych z hemofilią typu A uprzednio leczonych. Ze względu na charakter pracy nie wykorzystano tej pracy w zestawieniu danych.

Mając powyższe na uwadze, wyciągnięcie wniosków odnośnie do względnej efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych w oparciu o proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. naïve comparison) jest ograniczone. (...).

Pomimo, iż przeprowadzona ocena heterogeniczności wskazywała na istnienie pewnie heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej w obrębie zidentyfikowanych badań, zdecydowano się przeprowadzić

zestawienie danych. W szczególności zidentyfikowano następujące różnice w zakresie badań dla Adynovi vs komparatory:

- ✓ Różnicowanie metodologiczne badań: Włączeniu do zestawienia danych podlegały badania o charakterze prospektywnym w tym: badania RCT (np. PROPEL, Valentino 2012, Tarantino 2004), prospektywne, wieloramienne badania kliniczne (np. A-LONG, CONTINUATION, GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN-7, GUARDIAN 10, Mahlangu 2016, Zhao 2021), prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej (np. ASPIRE), prospektywne częściowo randomizowane badania kliniczne (np. A-LONG, Nemes 2008), prospektywne badania obserwacyjne (np. AHEAD, PASS EU/USA), prospektywne nierandomizowane badania typu pre-post (Megias Vericat 2019, Mingot Castellano 2018).
  - ✓ Heterogeniczność w zakresie populacji włączonej do badań (wiek chorych, wyjściowe ryzyko krwawień). Populację docelową stanowią dzieci od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką postacią hemofilii typu A. Niemniej jednak częsty schemat projektowania badań dla hemofilii typu A, zakłada włączenie chorych w następujących kategoriach wiekowych 0-<6 lat, 6-<12 lat oraz co najmniej 12 lat. Stąd w ramach kryteriów włączenia, założono możliwość włączenia prób klinicznych, w których uczestniczyli chorzy w populacji szerszej pod względem wieku. Zdecydowana większość badań (PROPEL oraz Nemes 2008, Megias Vericat 2019, Den Ulj 2009, Tarantino 2004, Mahlangu 2016, A-LONG, ASPIRE), zidentyfikowanych w czasie przeglądu literatury dla Adynovi i wybranych komparatorów faktycznie, włączała populacje chorych w wieku od 12 lat (w tym również dorosłych), bez przedstawienia wyników w podgrupie chorych 12-18 lat. Wyjątek stanowi badanie CONTINUATION oraz badania dla NovoEight, gdzie w przedstawiono dane dla populacji zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej tj. chorych w wieku do 12 do 17 lat. Biorąc pod uwagę powyższe, w przypadku gdzie po stronie komparatora dostępne były dane dla populacji szerszej (uwzględniającej zarówno młodzież jak i dorosłych) zdecydowano się w zakresie porównania danych korzystać z danych z badania PROPEL, podczas gdy w przypadku porównania z NovoEight, biorąc pod uwagę, iż w badaniach tych jak również w próbie klinicznej CONTINUATION, dostępne były komplementarne dane dla populacji 12-17 lat, przedstawiono również zestawienie dla tej grupy wiekowej. Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż badania uwzględnione w ramach zestawienia danych obejmowały uczestników ze zróżnicowanym wyjściowym ryzykiem krwawień, co wynika zarówno z faktu, iż w części prób klinicznych chorzy przed włączeniem do badania otrzymywali cz. VIII w ramach leczenia doraźnego (stąd ryzyko krwawień było w tej grupie wyższe), jak również z samych kryteriów włączenia do badania.
  - ✓ Heterogeniczność w zakresie czasu ekspozycji na cz. VIII. Zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego badania cechowały się zróżnicowanym okresem stosowania cz. VIII. Dla przykładu w badaniu GUARDIAN 10 czas stosowania cz. VIII wynosił jedynie 8 tygodni, podczas gdy w badaniu ASPIRE mediana czasu ekspozycji na cz. VIII wynosiła 3,9 lat. Istotnie rozbieżności w zakresie czasu ekspozycji na cz. VIII w badaniach ujętych w ramach zestawienia, utrudniły lub wręcz uniemożliwiły wiarygodne wnioskowanie porównawcze dla następujących punktów końcowych; liczba zdarzeń, odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia, oraz wszystkich punktów końcowych odnoszących się do oceny bezpieczeństwa.
- Najistotniejszym ograniczeniem w zakresie dostępności danych jest brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Adynovi względem wybranych oraz uzasadnionych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów.
  - W przypadku znacznej części badań włączonych do przeglądu dla komparatora, autorzy publikacji przedstawiali dane dotyczące skuteczności klinicznej ocenianych interwencji z podziałem na cel leczenia, w jakim stosowany był oceniany produkt leczniczy, tj. (profilaktyka spersonalizowana, profilaktyka standardowa, czy leczenie doraźne). Niemniej jednak w przypadku części punktów z zakresu skuteczności klinicznej (np. skuteczność hemostatyczna, ocena bezpieczeństwa) wyniki dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono łącznie, uwzględniając dane dla profilaktyki oraz leczenia doraźnego łącznie. Stąd np. w przypadku zestawienia danych dla interwencji i komparatora w zakresie oceny bezpieczeństwa dopuszczono możliwość zestawienia wyników, bez względu na cel stosowanego leczenia (profilaktyka i leczenie doraźne łącznie), co może wpłynąć na wiarygodność wnioskowania.
  - W większości prób klinicznych przedstawiających wyniki efektywności klinicznej dla wybranych komparatorów nie oceniano jakości życia chorych.” (AKL Wnioskodawcy rozdz. 16)
  - „Pomimo niewielkiej heterogeniczności klinicznej odnoszącej się zarówno do różnic w charakterystyce wyjściowej populacji chorych włączonych do badań (różnice w wieku, postaci choroby oraz wyjściowego ryzyka krwawień) jak również okresie ekspozycji na cz. VIII/obserwacji przeprowadzono zestawienie

wyników uzyskanych dla Adynovi – profilaktyka spersonalizowana vs Advate profilaktyka standardowa.” (AKL Wnioskodawcy rozdz. 12.1.4)

- „Pomimo, iż w badaniu CONTINUATION dostępne były dane dla podgrupy zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej, to w żadnym z badań dla Advate nie przeprowadzono analizy dla podobnej podgrupy chorych.” (AKL Wnioskodawcy rozdz. 12.1.4)
- „Obecnie w ramach konsensusu przyjęto, iż w przypadku personalizacji dawkowania cz. FVIII, przyjmuje się, iż poziom aktywności cz. VIII wynoszący 1-3% zapewnia wystarczającą kontrolę krwawień dla większości chorych stosujących profilaktykę spersonalizowaną. W próbie klinicznej PROPEL, w ramieniu niższej aktywności docelowy poziom cz. VIII mieścił się w przedziale od 1 do 3%, podczas gdy w badaniu CONTINUATION dawkowanie zostało tak dobrane, aby uzyskać docelowy poziom aktywności cz. VIII wynoszący co najmniej 3%. Biorąc pod uwagę, iż zwiększenie poziomu aktywności cz. VIII może przekładać się na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych jak również na istotne zwiększenie zużycia cz. VIII, uznano, iż najbardziej odpowiednim podejściem będzie uwzględnienie w zestawieniu danych z ramienia 1-3% badania PROPEL, gdyż to wyniki dla tego ramienia wydają się bardziej odzwierciedlać praktykę kliniczną, biorąc pod uwagę, iż w ramach profilaktyki standardowej dawkowanie dobierane jest w sposób pozwalający na uzyskanie poziomu aktywności cz. VIII mieszającego się w zakresie od 1-3%.” (AKL Wnioskodawcy rozdz. 12.1.4)

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

- W badaniach dotyczących wnioskowanej interwencji nie można wyodrębnić danych dla populacji pediatrycznej, oprócz badania CONTINUATION, które przedstawia dane dla populacji zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej.
- Mała liczebność populacji docelowej w badaniu CONTINUATION. W badaniu CONTINUATION większość pacjentów była w wieku  $\geq 18$  lat ( $n = 121$ ), 30 pacjentów było w wieku  $\geq 12$  do  $< 18$  lat, 33 osoby w wieku od 6 do  $< 12$  lat, a 32 osoby w wieku  $< 6$  lat.
- W badaniu CONTINUATION wskazano, iż maksymalna jednorazowa dawka Adynovi nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c, w badaniu PROPEL i PROLONG ATE nie podano takiej informacji.
- Część badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczyła pacjentów także z umiarkowaną oraz łagodną postacią hemofilii A, zatem należy mieć na uwadze niejednorodność w zakresie stopnia ciężkości choroby pacjentów włączonych do badań.

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

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

W analizie wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia ogółem - wymieniono je powyżej w ramach ograniczeń jakości badań według wnioskodawcy.

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

- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (większość włączonych badań jest jednoramienna).
- Zgodnie z rekomendacjami refundacyjnymi HAS 2019 w żadnym z badań nie porównywano preparatu Adynovi z innym czynnikiem VIII, w szczególności z już dostępnym o wydłużonym okresie półtrwania FVIII (Elocta). W świetle dostępnych danych nie ma zatem dowodów na to, że Adynovi może przynieść korzyści pod względem zmniejszenia krwawienia, częstości wstrzyknień profilaktycznych lub jakości życia w porównaniu z innymi FVIII.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dotyczące skuteczności produktu leczniczego Adynovi w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A przedstawiono na podstawie badania CONTINUATION, PROPEL, PROLONG ATE.

##### Skuteczność hemostatyczna

W badaniu CONTINUATION w populacji docelowej dzieci w wieku  $\geq 12$  to  $< 18$  lat, skuteczność hemostatyczną doskonałą / dobrą uzyskano w przypadku 89,1% krwawień.

**Tabela 13. Skuteczność hemostatyczna Adynovi stosowanego w profilaktyce długoterminowej (standardowej/spersonalizowanej) - w populacji PTP**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wiek (lata)	n (%) zdarzeń/krwawień
<b>Profilaktyka standardowa/spersonalizowana</b>					
Skuteczność hemostatyczna	CONTINUATION	2,2 lata	30	$\geq 12$ to $< 18$	104 (51,5)
			30	$\geq 12$ to $< 18$	76 (37,6)
			30	$\geq 12$ to $< 18$	8 (4,0)
			30	$\geq 12$ to $< 18$	1 (0,5)
			30	$\geq 12$ to $< 18$	13 (6,4)

*Źródło: badanie CONTINUATION (publikacja Chowdary 2020); PTP - pacjenci wcześniej leczeni (ang. previously treated patients)*

##### Częstość krwawień

W badaniu CONTINUATION w okresie obserwacji wynoszącym średnio 2,2 lata, w populacji 6 dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką hemofilią przyjmujących profilaktykę spersonalizowaną, oszacowany roczny wskaźnik dla krwawień ogółem 2,55 (95%CI: 0,65; 9,95), dla krwawień dostawowych 1,62 (95%CI: 0,52; 5,06), dla krwawień spontanicznych 0,84 (95%CI: 0,12; 5,82).

W badaniu PROPEL w okresie obserwacji wynoszącym 6 m-cy, dla grupy chorych w wieku  $\geq 12$  lat stosujących Adynovi w ramach profilaktyki spersonalizowanej, odnotowano roczny wskaźnik krwawień ogółem 3,6 lub 1,6 odpowiednio dla ramienia z niższą lub wyższą docelową aktywnością FVIII. Wskaźnik krwawień ABR dla krwawień dostawowych, spontanicznych oraz pourazowych wynosił odpowiednio 2,6 i 1,1, 2,5 i 0,7 oraz 1,11 i 0,9, odpowiednio dla ramienia z niższą lub wyższą docelową aktywnością FVIII. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy II.

**Tabela 14. Roczna częstość krwawień u pacjentów stosujących Adynovi w profilaktyce długoterminowej - w populacji PTP**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wiek (lata)	ABR Średnia (SD)
<b>Profilaktyka spersonalizowana</b>					
Krwawienia ogółem	CONTINUATION*	2,2 lata	6	$\geq 12$ to $< 18$	2,55 (0,65; 9,95) <sup>&amp;</sup>
	PROPEL**	6 m-cy	57 <sup>^</sup>	$\geq 12$	3,6 (7,5)
53 <sup>^^</sup>			$\geq 12$	1,6 (3,4)	
Krwawienia dostawowe	CONTINUATION	2,2 lata	6	$\geq 12$ to $< 18$	1,62 (0,52; 5,06) <sup>&amp;</sup>
	PROPEL**	6 m-cy	57 <sup>^</sup>	$\geq 12$	2,6 (7,4)
53 <sup>^^</sup>			$\geq 12$	1,1 (2,6)	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wiek (lata)	ABR Średnia (SD)
Krwawienia spontaniczne	CONTINUATION	2,2 lata	6	≥ 12 to < 18	0,84 (0,12; 5,82) <sup>&amp;</sup>
	PROPEL**	6 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	2,5 (6,6)
			53 <sup>^^</sup>	≥ 12	0,7 (1,7)
Krwawienia spontaniczne dostawowe	PROPEL**	6 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	2,0 (6,4)
			53 <sup>^^</sup>	≥ 12	0,5 (1,7)
Krwawienia pourazowe	PROPEL**	6 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	1,1 (2,0)
			53 <sup>^^</sup>	≥ 12	0,9 (2,6)
<b>Profilaktyka standardowa</b>					
Krwawienia ogółem	PROLONG ATE	6 m-cy	101	≥ 12	3,7 (4,7) <sup>?</sup> 1,9 (0,0; 5,8)#
	CONTINUATION	2,2 lata	23	≥ 12 to < 18	3,15 (2,26; 4,40) <sup>§</sup>
Krwawienia dostawowe	PROLONG ATE	6 m-cy	101	≥ 12	1,8 (3,0) <sup>?</sup> 0,0 (0,0; 2,0)#
	CONTINUATION	2,2 lata	23	≥ 12 to < 18	1,80 (1,25; 2,58) <sup>§</sup>
Krwawienia spontaniczne	CONTINUATION	2,2 lata	23	≥ 12 to < 18	1,77 (95%CI: 1,09; 2,86) <sup>§</sup>
Krwawienia spontaniczne/nieznane	PROLONG ATE	6 m-cy	101	≥ 12	2,1 (3,5) 0,0 (0,0; 2,2)#

źródło: badanie CONTINUATION (publikacja Chowdary 2020), badanie PROPEL (publikacja Klamroth 2020), badanie PROLONG ATE (publikacja Konkle 2015); \* zdefiniowana jako suma krwawień spontanicznych oraz pourazowych; \*\* liczony w drugiej połowie całego okresu trwania badania (dni od 183 do 364); & średnia (95% CI); ^niska aktywność FVIII 1-3%; ^^wysoka aktywność FVIII 8-12%; PTP - pacjenci wcześniej leczeni (ang. previously treated patients); # mediana (Q1; Q3); ? wartość na podstawie publikacji Konkle 2015 (inna wartość w AKL Wnioskodawcy niż w publikacji Konkle 2015)

### Liczba krwawień

W badaniu CONTINUATION w subpopulacji chorych w wieku od 12 do 17 lat otrzymujących Adynovi w ramach profilaktyki spersonalizowanej łączna liczba krwawień ogółem wyniosła 22, krwawień dostawowych 15, podczas gdy krwawień spontanicznych 6.

**Tabela 15. Liczba krwawień ogółem oraz w podziale ze względu na rodzaj/umiejscowienie, w profilaktyce długoterminowej - w populacji PTP**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wiek (lata)	n zdarzeń
<b>Profilaktyka spersonalizowana</b>					
Liczba krwawień ogółem	CONTINUATION	2,2 lata	6	≥ 12 to < 18	22
Liczba krwawień spontanicznych			6	≥ 12 to < 18	6 <sup>?</sup>
Liczba krwawień dostawowych			6	≥ 12 to < 18	15 <sup>?</sup>
Liczba krwawień wymagających leczenia			6	≥ 12 to < 18	21
<b>Profilaktyka standardowa</b>					
Liczba krwawień ogółem	PROLONG ATE <sup>+</sup>	6 m-cy	118	≥ 12	518
	CONTINUATION	2,2 lata	23	≥ 12 to < 18	136 <sup>?</sup>
Liczba krwawień spontanicznych	CONTINUATION	2,2 lata	23	≥ 12 to < 18	81 <sup>?</sup>
Liczba krwawień dostawowych	CONTINUATION	2,2 lata	23	≥ 12 to < 18	73 <sup>?</sup>

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wiek (lata)	n zdarzeń
Liczba krwawień wymagających leczenia	CONTINUATION	2,2 lata	30	≥ 12 to < 18	180 <sup>?</sup>

Źródło: badanie CONTINUATION (publikacja Chowdary 2020), badanie PROPEL (publikacja Klamroth 2020), badanie PROLONG ATE (publikacja Konkle 2015); \* profilaktyka standardowa/leczenie dorażne; ? wartość na podstawie publikacji Chowdary 2020 (inna wartość w AKL Wnioskodawcy niż w publikacji Chowdary 2020)

### Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniu CONTINUATION w populacji chorych w wieku od 12 do 17 lat z ciężką postacią choroby przyjmujących Adynovi w ramach profilaktyki spersonalizowanej, odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek krwawienia u łącznie 3/6 (50%) pacjentów.

W badaniu PROPEL pierwszorzędnym punktem końcowym był wskaźnik „zero bleeds” dla krwawień ogółem. Analiza porównawcza przeprowadzona przez autorów badania wskazała, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka chorych, u których nie odnotowano przypadków krwawień (wartość p dla porównania p = 0,055). Podobnie w przypadku punktów końcowych obrazujących odsetek chorych, u których w drugim okresie trwania leczenia roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (sABR) wynosił 0 i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zależności od docelowego poziomu aktywności FVIII. Odsetek chorych, u których w drugim okresie trwania leczenia roczny wskaźnik krwawień dostawowych (sjABR) wynosił 0 był istotnie statystycznie niższy w grupie chorych ulokowanych w grupie wysokiej aktywności FVIII w porównaniu do grupy chorych ulokowanych w grupie niższej aktywności FVIII.

**Tabela 16. Liczba pacjentów z krwawieniami ogółem oraz w podziale ze względu na rodzaj/umiejscowienie, w profilaktyce długoterminowej - w populacji PTP**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wiek (lata)	n lub % (95% CI)	Wartość p	
<b>Profilaktyka spersonalizowana</b>							
Krwawienia ogółem	CONTINUATION	2,2 lata	6	≥ 12 to < 18	3	-	
Odsetek chorych z „zero bleeds”	ogółem	PROPEL	6 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	42% (95% CI: 29-55)	0,055
				58 <sup>^^</sup>	≥ 12	62% (95% CI :49-75)	
	spontanicznych	PROPEL	6 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	60% (95% CI :47-72)	0,101
				58 <sup>^^</sup>	≥ 12	76% (95% CI: 65-88)	
	spontanicznych, dostawowych	PROPEL	6 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	65% (95% CI: 53-77)	0,026
				58 <sup>^^</sup>	≥ 12	85% (95% CI:75-95)	
<b>Profilaktyka standardowa</b>							
Krwawienia ogółem	CONTINUATION	2,2 lata	30	≥ 12 to < 18	27 <sup>?</sup>	-	
Odsetek pacjentów z „zero bleeds” ogółem	PROLONG ATE	6 m-cy	101	≥ 12	39,6%	-	
Odsetek pacjentów z „zero bleeds” dostawowych	PROLONG ATE#	6 m-cy	101	≥ 12	57,4%	-	

Źródło: badanie CONTINUATION (publikacja Chowdary 2020), badanie PROPEL (publikacja Klamroth 2020), badanie PROLONG ATE (abstrakt Konkle 2015a); <sup>^</sup>niska aktywność FVIII; <sup>^^</sup>wysoka aktywność FVIII; # profilaktyka standardowa/leczenie dorażne; PTP - pacjenci wcześniej leczeni (ang. Previously Treated Patients); ? wartość na podstawie publikacji Chowdary 2020 (inna wartość w AKL Wnioskodawcy niż w publikacji Chowdary 2020)

### Dawka FVIII

W badaniu CONTINUATION w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką hemofilią, średnia dawka Adynovi na jedną infuzję podawana w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynosiła 65,76 IU/kg masy ciała. Średnia częstość podań leku w skali tygodnia wyniosła 2,37. W skali całego roku średnia ilość zużytego leku wynosiła 7890,8 IU/kg masy ciała. Ponadto średnia dawka FVIII zużyta celem wyleczenia krwawienia wynosiła 70,622 IU/kg m.c., a średnia liczba infuzji FVIII podana celem opanowania krwawienia wynosiła 1,5.

W badaniu PROPEL podano średnią łączną dawkę FVIII zużytą na rok, która wyniosła w ramieniu o niskiej aktywności FVIII 3860,8 IU/kg m.c., a w ramieniu o wysokiej aktywności FVIII – 7478,2 IU/kg m.c. Średnia dawka FVIII na infuzję wynosiła odpowiednio 33 IU/kg m.c oraz 40,3 IU/kg m.c, odpowiednio dla grupy chorych o niższej oraz wyższej aktywności cz VIII.

**Tabela 17. Dawka Adynovi stosowana w profilaktyce długoterminowej - w populacji PTP**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wiek (lata)	Średnia (SD) / Mediana
<b>Profilaktyka spersonalizowana</b>					
Dawka na infuzję, IU/kg m.c.	CONTINUATION	2,2 lata	6	≥ 12 to < 18	65,76 (15,22)
	PROPEL	12 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	33,0 (12,6)
		12 m-cy	58 <sup>^^</sup>	≥ 12	40,3 (14,2)
Skumulowana dawka, IU/kg [tydzień]	PROPEL	12 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	74 (31,8)
		12 m-cy	58 <sup>^^</sup>	≥ 12	143,3 (56,2)
Skumulowana dawka, IU/kg [rok]	CONTINUATION	2,2 lata	6	≥ 12 to < 18	7890,8 (2023,5)
	PROPEL	12 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	3860,8 (1658)
		12 m-cy	58 <sup>^^</sup>	≥ 12	7478,2 (2934,5)
Częstość infuzji/tydzień	CONTINUATION	2,2 lata	6	≥ 12 to < 18	2,37 (0,57)
	PROPEL	12 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	2,3 (0,6)
		12 m-cy	58 <sup>^^</sup>	≥ 12	3,6 (1,2)
Częstość infuzji/rok	PROPEL	12 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	117,9 (30,3)
		12 m-cy	58 <sup>^^</sup>	≥ 12	189,7 (61,6)
Dawka FVIII stosowana w leczeniu krwawienia, średnia (SD, IU/kg m.c.)	CONTINUATION	2,2 lata	30	≥ 12 to < 18	70,622 (82,025)**
Liczba infuzji FVIII stosowana w leczeniu krwawienia, średnia (SD)	CONTINUATION	2,2 lata	30	≥ 12 to < 18	1,5 (1,69)**
<b>Profilaktyka standardowa</b>					
Dawka na infuzję, IU/kg m.c.	CONTINUATION	2,2 lata	30	≥ 12 to < 18	51,35 (8,62)
	PROLONG ATE	6 m-cy	101	≥ 12	44,6 (42,6-46,8)*
Skumulowana dawka, IU/kg [rok]	CONTINUATION	2,2 lata	30	≥ 12 to < 18	4336,2 (639,2)
Częstość infuzji/tydzień	CONTINUATION	2,2 lata	30	≥ 12 to < 18	1,66 (0,31)
	PROLONG ATE	6 m-cy	101	≥ 12	1,96 (bd)*

Źródło: badanie CONTINUATION (publikacja Chowdary 2020), badanie PROPEL (publikacja Klamroth 2020), PROLONG ATE (publikacja Konkle 2015); \* mediana (Q1; Q3) - (przedział międzykwartylowy); <sup>^</sup>niska aktywność FVIII 1-3%; <sup>^^</sup>wysoka aktywność FVIII 8-12%; \*\* profilaktyka standardowa/spersonalizowana – dane na podstawie EMA No 1901/2006. EMA/467702/2019 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adynovi-h-c-4195-p46-0081-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adynovi-h-c-4195-p46-0081-epar-assessment-report_en.pdf)

### Jakość życia

W badaniu CONTINUATION w podgrupie dzieci jakość życia oceniano wg kwestionariusza HAEMO-SYM, SF-36 oraz PedsQL (dla pacjentów w wieku co najmniej 14 lat). Na podstawie publikacji Chowdary 2020 u większości dzieci 24/39 (61,5%) odnotowano zmianę istotnie kliniczną w zakresie całkowitego wyniku w skali PedsQL od



początku badania do końca badania, nie zaobserwowano istotnie statystycznie poprawy w zakresie całkowitego wyniku w skali PedsQL ( $p = 0,0829$ ).

W badaniu PROLONG ATE jakość życia oceniono przy użyciu kwestionariusza HAEMO-SYM oraz skali SF-36. Wyniki dotyczące oceny jakości życia przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 18. Jakość życia wg. kwestionariusza SF-36 – analiza PPAS**

Badanie	N	PF średnia zmiana (SD)	RP średnia zmiana (SD)	BP średnia zmiana (SD)	GH średnia zmiana (SD)	V średnia zmiana (SD)	SF średnia zmiana (SD)	RE średnia zmiana (SD)	MH średnia zmiana (SD)	PCS średnia zmiana (SD)	MCS średnia zmiana (SD)
PROLONG-ATE <sup>^</sup>	97	0,49 (5,27)	1,31 (7,36)	2,08 (8,19)	0,40 (6,43)	-0,38 (7,43)	0,90 (7,54)	-0,20 (8,46)	0,09 (7,26)	1,36 (5,76)	-0,37 (7,38)

Źródło: <sup>^</sup> badanie PROLONG ATE (dane dostępne na stronie clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01736475>); PF: funkcjonowanie fizyczne, RP: ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, BP: dolegliwości bólowe, GH: ogólne poczucie zdrowia, V: witalność, SF: funkcjonowanie społeczne, RE: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych; MH: poczucie zdrowia psychicznego; PCS: ogólna komponenta zdrowia fizycznego; MCS: ogólna komponenta zdrowia psychicznego

**Tabela 19. Jakość życia wg. kwestionariusza HAEMO-SYM**

Jakość życia wg HAEMO-SYM		N	Średnia liczba punktów (SD)
PROLONG_ATE <sup>^</sup>	Ciężkość krwawień	82	-4,17 (17,05)
	Odczuwany ból	82	-1,22 (12,50)

Źródło: <sup>^</sup> badanie PROLONG ATE (dane dostępne na stronie clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01736475>) – (dostęp 07.09.2021)

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności produktu leczniczego Adynovi w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A przedstawiono w rozdz. 4 AKL Wnioskodawcy. Analizę skuteczności Adynovi w profilaktyce okołozabiegowej na podstawie badania Gruppo 2019 zamieszczono w rozdz. 4.3 AKL Wnioskodawcy, natomiast w leczeniu doraźnym na podstawie badania PROLONG ATE w rozdz. 4.4 AKL Wnioskodawcy. Dodatkowo szczegółowe wyniki 5 retrospektywnych badań (Aledort 2020, Brennan 2002, Dunn 2018, Simpson 2020, Yan 2020), w których stosowano Adynovi w ramach profilaktyki standardowej, u pacjentów z hemofilią typu A, zamieszczono w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 13.

#### ❖ **ADYNOVI vs ADVATE**

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność rurioktokogu alfa pegol (produktu Adynovi) z komparatorem Advate. Wnioskodawca wykonał zestawienie danych Adynovi z komparatorem Advate, a do analizy włączono dwa badania CONTINUATION i PROPEL oceniające efektywność kliniczną Adynovi stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz trzy badania dla produktu Advate stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej Mingot Castellano 2018, Megias Vericat 2019, Valentino 2012. Włączone przez wnioskodawcę badania uwzględniały zarówno populację dzieci, młodzieży i dorosłych (CONTINUATION, Mingot Castellano 2018, Valentino 2012) oraz młodzieży i dorosłych (PROPEL, Megias Vericat 2019). W badaniu CONTINUATION dostępne były dane dla Adynovi dla podgrupy zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej (12-17 lat), natomiast w badaniu PROPEL dla populacji  $\geq 12$  lat. W badaniu Mingot Castellano 2018 dostępne były dane dla Advate dla pacjentów o medianie wieku 22 lat (7-53) oraz w wieku  $\leq 15$  lat, w badaniu Megias Vericat 2019 dla pacjentów o medianie wieku 33 lat (IQR 26,5–42,5), a w badaniu Valentino 2012 o medianie wieku 24,5 lat (7-59).

Szczegółowe zestawienie wyników danych dla porównania Adynovi z Advate przedstawiono w rozdz. 12.1.2 i 12.1.4. Ocenę heterogeniczności badań dla porównania Adynovi z Advate zamieszczono w rozdz. 12.1.3.

#### Roczna częstość krwawień

W zakresie rocznego wskaźnika krwawień ogółem ABR dla Adynovi w badaniu PROPEL dla populacji  $\geq 12$  lat mediana (Q1-Q3) wyniosła 2,0 (0,0-4,0) w ramieniu 1-3% aktywności FVIII, a w ramieniu 8-12% aktywności FVIII wyniosła 0 (0-2). W badaniach dla Advate mediana (IQR) wynosi 0 (0,0-2,0) na podstawie publikacji Megias Vericat 2019, natomiast na podstawie publikacji Valentino 2012 wyniosła 2,0 (IQR:6,9). Roczny średni wskaźnik krwawień ogółem w badaniu CONTINUATION w populacji 12-17 lat wyniósł 2,55 (0,65;9,9,95), w badaniu PROPEL wynosił 3,6 (7,5) w ramieniu aktywności cz. FVIII 1-3% oraz 1,6 (3,4) w ramieniu aktywności cz. FVIII 8-12%, podczas gdy w badaniu Mingot – Castellano 2018 wartość ta dla populacji ogółem wynosiła 1,5 (1,9), a dla populacji  $\leq 15$  lat 0,6 (0,8).

Mediana (Q1-Q3) rocznego wskaźnika krwawień dostawowych (jABR) dla Adynovi w badaniu PROPEL wynosi 0 (0,0-2,0) w ramieniu 1-3% oraz 0 (0-0) w ramieniu 8-12% aktywności FVIII, natomiast w badaniu Megias Vericat 2019 mediana (IQR) wynosiła 0 (0,0-1,0). W badaniu CONTINUATION w populacji 12-17 lat średni (SD) roczny

wskaźnik krwawień dostawowych dla Adynovi wynosił 1,62 (0,52;5,06), a w badaniu PROPEL w populacji  $\geq 12$  lat wynosił 2,6 (7,4) w ramieniu 1-3% oraz 1,1 (2,6) w ramieniu 8-12% aktywności FVIII. W badaniu Mingot – Castellano 2018 średnia (SD) wartość dla analogicznego wskaźnika krwawień dostawowych (jABR) dla Advate wynosiła dla populacji ogółem 0,7 (1,1), natomiast  $\leq 15$  lat 0,3 (0,5).

#### Odsetek chorych u których nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia

Odsetek chorych u których nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia (bez względu na jego przyczynę) w badaniu PROPEL wynosi 42% (ramię 1-3%) oraz 62% (ramię 8-12%), natomiast w badaniu Valentino 2012 wynosi 26,5%.

#### Zużycie FVIII

Mediana dawki na infuzję cz. VIII w przypadku zastosowania Adynovi w badaniu PROPEL wynosiła 30,3 IU/kg (ramię 1-3%) oraz 38,4 IU/kg (ramię 8-12%), a dla Advate w badaniu Valentino 2012 wyniosła 43 IU/kg. W badaniu CONTINUATION w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką hemofilią, średnia dawka Adynovi na jedną infuzję podawana w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynosiła 65,76 IU/kg masy ciała.

Mediana rocznego zużycia FVIII w przypadku zastosowania Adynovi w badaniu PROPEL wynosiła 3453,9 IU/kg m.c. (ramię 1-3%) oraz 7490,2 IU/kg m.c. (ramię 8-12%). Mediana rocznego zużycia FVIII w przypadku zastosowania Advate w badaniu Valentino 2012 wynosiła 5197,8 IU/kg.

W badaniu CONTINUATION w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką hemofilią, w skali całego roku średnia ilość zużytego leku Adynovi wynosiła 7890,8 IU/kg masy ciała, natomiast w badaniu PROPEL 3860,8 IU/kg masy ciała w ramieniu 1-3% aktywności FVIII oraz 7478,2 IU/kg masy ciała w ramieniu 8-12% aktywności FVIII.

**Tabela 20. Zestawienie danych dla porównania Adynovi vs Advate - profilaktyka spersonalizowana**

Badanie	ADYNOVI			ADVATE		
	PROPEL		CONTINUATION	Mingot Castellano 2018	Megias Vericat 2019	Valentino 2012
Liczba pacjentów	N=57 (poziom aktywności cz. FVIII 1-3%)	N=58 (poziom aktywności cz. FVIII 8-12%)	Profilaktyka spersonalizowana: N=25**	N=36	N=21	N=34
<b>Częstość krwawień</b>						
	średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)		średnia (SD)	mediana (IQR)		
Krwawienia ogółem	3,6 (7,5)/ 2 (0,0-4,0)	1,6 (3,4)/ 0 (0-2)	2,55 (0,65;9,95) <sup>a**</sup>	1,5 (1,9) <sup>f</sup> / 0,6 (0,8) <sup>#</sup>	0 (0-2)	2,0 (6,9)
Krwawienia spontaniczne	2,5 (6,6)/ 0 (0-4)	0,7 (1,7)/ 0 (0-0)	0,84 (0,12; 5,82) <sup>**</sup>	-	-	-
Krwawienia spontaniczne, dostawowe	2,0 (6,4) /0 (0-2)	0,5 (1,7)/ 0 (0-0)	-	-	-	-
Krwawienia dostawowe	2,6 (7,4)/ 0 (0-2)	1,1 (2,6)/ 0 (0-0)	1,62 (0,52;5,06) <sup>**</sup>	0,7 (1,1) <sup>f</sup> / 0,3 (0,5) <sup>#</sup>	0 (0-1)	-
Krwawienia pourazowe	1,1 (2,0)/ 0 (0-2)	0,9 (2,6)/ 0 (0-0)	-	-	-	-
<b>Liczba krwawień</b>						
Krwawienia ogółem	-	-	22 <sup>**</sup>	-	-	-
Krwawienia spontaniczne	-	-	6 <sup>**</sup>	-	-	141
Krwawienia dostawowe	-	-	15 <sup>**</sup>	-	-	-
Krwawienia pourazowe	-	-	21 <sup>**</sup>	-	-	-
Krwawienia wymagające leczenia	-	-	-	-	-	-
Liczba (%) pacjentów z krwawieniami ogółem	bd (58)	bd (38)	3 (50) <sup>**</sup>	-	-	25 (73,5)

Badanie	ADYNOVI			ADVATE		
	PROPEL		CONTINUATION	Mingot Castellano 2018	Megias Vericat 2019	Valentino 2012
Liczba pacjentów	N=57 (poziom aktywności cz. FVIII 1-3%)	N=58 (poziom aktywności cz. FVIII 8-12%)	Profilaktyka spersonalizowana: N=25**	N=36	N=21	N=34
% pacjentów, z zero bleeds ogółem	42 (29-55)	62 (49-75)	-	-	-	9 (26,5)
<b>Dawka FVIII</b>						
	średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)		średnia (SD)	średnia	mediana	
Dawka na infuzję IU/kg	33 (12,6)/ 30,3 (23,3-40,3)	40,3 (14,2)/ 38,4 (26,8-51,6)	52,14 (17,03)/ 65,76 (15,22)**	-	-	43 (13,0-107,1)
Tygodniowe zużycie IU/kg	74,0 (31,8)/ 66,2 (51,3-96,3)	143,3 (56,2)/ 143,6 (91,4-189,8)	-	-	-	-
Roczne zużycie IU/kg	3860,8 (1658,0)/ 3453,9 (2678,9-5022,4)	7478,2 (2934,5)/ 7490,2 (4771,6-9903,3)	5644,4 (2228,9)/ 7890,8 (2023,5)**	-	-	-
Roczne zużycie – total IU	-	-	-	198 784 IU/rok (110 387) f / 91 942 IU/rok (58 433)#	193,612 IU/rok (167,473-250,848)^	5197,8 (5005,1) IU/kg ^
Częstość infuzji/tydzień	2,3 (0,6)/ 2 (2-2,3)	3,6 (1,2)/ 3,4 (3,1-3,6)	2,11 (0,61)/ 2,37? (0,57)**	-	3 dawki	-
Częstość infuzji/rok	117,9 (30,3)/ 104,4 (1-2,3-121,4)	189,7 (61,6)/ 179,4 (162,6-188,5)	-	-	-	-

Źródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 12.1.2; # wyn k dla populacji ≤15 lat (publ kacja Mingot Castellano 2018); ^ Mediana (IQR) - IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range); \* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej; \*\*wyn k dla populacji 12-17 lat (6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.); a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; f) dla populacji ogółem; ? wartość na podstawie publikacji Chowdary 2020 (inna wartość w AKL Wnioskodawcy niż w publikacji Chowdary 2020)

Zestawienie wyników danych dla Beriate przedstawiono w rozdz. 5, dla Immunate w rozdz. 6, dla Octanate w rozdz. 7, dla Advate w rozdz. 8, dla NovoEight w rozdz. 9, dla Afstyła w rozdz. 10, dla Elocta w rozdz. 11. Zestawienie wyników danych dla porównania Adynovi z Immunate przedstawiono w rozdz. 12.1.3, dla NovoEight w rozdz. 12.1.6, dla Afstyła w rozdz. 12.1.8, dla Elocta w rozdz. 12.1.10 i 12.1.10. Odstąpiono od zestawienia danych Adynovi z Beriate, a także Adynovi z Octanate.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Zgony

W badaniu CONTINUATION nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonu w populacji pacjentów w wieku ≥ 12-17 lat. Także w badaniu PROPEL i PROLONG ATE nie odnotowano zgonu w populacji pacjentów w wieku ≥ 12.

W publikacji CONTINUATION analiza w podgrupach ze względu na wiek chorego wskazała, iż w subpopulacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat odnotowano 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE. Wszystkie zareportowane przypadki zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem. Odnotowano łącznie 77 przypadków zdarzeń niepożądanych ogółem AE wśród 21 chorych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem Adynovi wystąpiły u 1 chorego.

W badaniu PROPEL odnotowano łącznie 9 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 7 chorych (odpowiednio 4 oraz 5 przypadków w każdym z ramion). W ramieniu I badania były to: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie wyrostka robaczkowego oraz ropień kończyny dolnej, złamanie kości promieniowej, natomiast w ramieniu II badania: inhibicja FVIII, złamanie ręki, uraz głowy, uraz wielonarządowy, skaleczenie oraz

wystąpienia inhibitora cz. VIII. Odnotowano 204 przypadki zdarzeń niepożądanych AE, które wystąpiły u 70 chorych, a częstość występowania AE była zbliżona pomiędzy porównywanymi ramionami badania. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, wystąpiły odpowiednio u 2 pacjentów w ramieniu badania, gdzie utrzymywano niższą docelową aktywność FVIII oraz u 2 pacjentów w grupie chorych gdzie utrzymywano wyższą docelową aktywność FVIII.

W trakcie trwania badania PROLONG ATE u 5 pacjentów odnotowano występowanie SAEs. Wszystkie przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

**Tabela 21. Bezpieczeństwo stosowania Adynovi w profilaktyce długoterminowej - w populacji PTP**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wiek (lata)	n (%) / N zdarzeń
Zgony	CONTINUATION	2,2 lata	6	≥ 12 to < 18	0 (0,0)
	PROPEL	12 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	0 (0,0)
			58 <sup>^^</sup>	≥ 12	0 (0,0)
PROLONG ATE <sup>***</sup>	6 m-cy	120	≥ 12	0 (0,0)	
Utrata pacjentów z powodu AE	PROPEL	12 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	0 (0,0)
			58 <sup>^^</sup>	≥ 12	0 (0,0)
	PROLONG ATE <sup>***</sup>	6 m-cy	120	≥ 12	0 (0,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane SAE	CONTINUATION <sup>**</sup>	2,2 lata	30	≥ 12 to < 18	4 (13,3)/5
	PROPEL	12 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	3 (5,3)/4
			58 <sup>^^</sup>	≥ 12	4 (6,9)/5
PROLONG ATE <sup>***</sup>	6 m-cy	120	≥ 12	5 (3,6)/5	
Zdarzenia niepożądane ogółem	CONTINUATION <sup>**</sup>	2,2 lata	30	≥ 12 to < 18	21 (70)/77
	PROPEL	12 m-cy	57 <sup>^</sup>	≥ 12	34 (59,6)/101
			58 <sup>^^</sup>	≥ 12	36 (62,1)/103
PROLONG ATE <sup>***</sup>	6 m-cy	120	≥ 12	73 (53,3)/171	

Źródło: badanie CONTINUATION (publikacja Chowdary 2020), badanie PROPEL (publikacja Klamroth 2020), PROLONG ATE (publikacja Konkle 2015); <sup>^</sup>niska aktywność FVIII 1-3%; <sup>^^</sup>wysoka aktywność FVIII 8-12%; <sup>\*\*</sup>profilaktyka standardowa/spersonalizowana; <sup>\*\*\*</sup> profilaktyka standardowa/leczenie doraźne

### Immunogenność

W badaniu CONTINUATION nie zaraportowano przypadków wystąpienia inhibitora. W badaniu PROPEL podano, iż jeden pacjent (1,7%), przyjmujący Adynovi (ramię wyższej docelowej aktywności FVIII) doświadczył przejściowego podwyższenia miana przeciwciał (0,6 BU) w ósmym tygodniu leczenia, które ustąpiło samoistnie przed zakończeniem badania. W badaniu PROLONG ATE nie odnotowano przypadku wystąpienia inhibitora FVIII.

**Tabela 22. Wystąpienie trwałego inhibitora FVIII (miano wynoszące  $\geq 0,6$  j.B/ml w co najmniej dwóch pomiarach) u pacjentów stosujących Adynovi w profilaktyce spersonalizowanej - w populacji PTP**

Punk końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wiek (lata)	n (%)
Wystąpienie trwałego inhibitora FVIII (miano wynoszące $\geq 0,6$ j.B/ml w co najmniej dwóch pomiarach)	CONTINUATION	2,2 lata	6	$\geq 12$ to $< 18$	0 (0,0)
	PROPEL	12 m-cy	57	$\geq 12$	0 (0,0)
		12 m-cy	58	$\geq 12$	1 (1,7)?
	PROLONG ATE***	6 m-cy	120	$\geq 12$	0 (0,0)

Źródło: badanie CONTINUATION (publikacja Chowdary 2020), badanie PROPEL (publikacja Klamroth 2020), PROLONG ATE (publikacja Konkle 2015); ^niska aktywność FVIII; ^^wysoka aktywność FVIII; \*\*\* profilaktyka standardowa/leczenie doraźne; ? wartość na podstawie publikacji Klamroth 2020 (inna wartość w AKL Wnioskodawcy niż w publikacji Chowdary 2020)

Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Adynovi, przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 4.2.4. Poszerzona ocena bezpieczeństwa została zaprezentowana w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 14.

#### ❖ Adynovi vs Advate

W badaniu dla Adynovi (PROPEL, CONTINUATION) nie odnotowano przypadku wystąpienia zgonu, podobnie jak w badaniu Valentino 2012 dla Advate.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu dla Adynovi PROPEL (ramię 1-3%) wynosiła 59,6%, a w badaniu CONTINUATION wynosiła 70% dla populacji 12-17 lat. W badaniu dla Advate Valentino 2012, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 60,3%.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu PROPEL (ramię 1-3%) wynosiła 5,3%, a w badaniu CONTINUATION 13,3% dla populacji 12-17 lat. W badaniu dla Advate Valentino 2012 częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 13%.

**Tabela 23. Zestawienie danych dla porównania Adynovi vs Advate - profilaktyka spersonalizowana**

Badanie	ADYNOVI			ADVATE		
	PROPEL		CONTINUATION	Mingot Castellano 2018	Megias Vericat 2019	Valentino 2012
	Poziom aktywności cz. FVIII 1-3%	Poziom aktywności cz. FVIII 8-12%				
<b>Bezpieczeństwo</b>						
Zgony	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)
Utrata pacjentów z badania z powodu AE	0 (0)	0 (0)	5 (2,3)*	-	-	0 (0)
AE ogółem	34 (59,6)	36 (62,1)	174 (80,6)/ 21 (70,0)**	-	-	44 (60,3) <sup>e</sup>
Ciężkie AE ogółem	3 (5,3)	4 (6,9)	33 (15,3)/ 4 (13,3)**	-	-	11 (13) <sup>e</sup>
Immunogenność (występowanie inhibitora)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0)*	-	-	0 (0) <sup>e</sup>

Źródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 12.1.2; \* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej; \*\*wynik dla populacji 12-17 lat; e) liczba zdarzeń

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dla populacji pediatrycznej.

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono poniżej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku na podstawie ChPL Adynovi:

- Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego ADYNOVI mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Ten produkt leczniczy zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

W przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

- Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

- Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego ADYNOVI w indukcji tolerancji immunologicznej.

- Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów, u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe.

- Powikłania związane z cewnikiem w trakcie leczenia

W przypadkach, gdy wymagane jest zastosowanie urządzenia do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

- Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

- Nazwa i numer serii produktu leczniczego

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego ADYNOVI zapisywać nazwę i numer serii produktu w celu udokumentowania związku między pacjentem a serią produktu leczniczego.

- Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotycząca zarówno dorosłych, jak i dzieci.

#### Zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz terminy preferowane). Częstość występowania określano według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

**Tabela 24. Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego ADYNOVI**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Działanie niepożądane występujące często/bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często

Źródło: ChPL Adynovi

#### Komunikaty bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie zidentyfikował alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Adynovi/Adynovate wśród pacjentów z hemofilią typu A na stronach EMA, URPLWMIpB oraz WHO\_UMC.

Na stronie FDA wnioskodawca odnalazł jeden dokument dotyczący bezpieczeństwa Adynovate (BLA 125566/379), w którym dokonano przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia Adynovate zbieranych m.in. w ramach systemu monitorowania AE współprowadzonego przez FDA (ang. FDA Adverse Event Reporting System; FAERS). Łącznie odnotowano 9 przypadków zgonu, z czego zdecydowana większość wystąpiła poza terytorium Stanów Zjednoczonych. Ciężkie zdarzenia niepożądane niekończące się zgonem wystąpiły u 67 chorych. Inne niż ciężkie AE wystąpiły u 23 chorych. Zaraportowane dane pochodzą z okresu od 13 Listopada 2015 od 31 sierpnia 2018.

**Tabela 25. Raport FAERS (ang. Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research) dla Adynovate**

Rodzaj/miejsce występowania	Ciężkie AE/nie zakończone zgonem/ US	Ciężkie AE/ nie zakończone zgonem/ poza US	Ciężkie zdarzenia niepożądane niekończące się zgonem	Zgony/US*	Zgony	Inne niż ciężkie AE/ US	Inne niż ciężkie AE/ poza US
< 18 lat	3	7	10	0	0	3	0
≥ 18 lat	24	15	39	0	6	13	0
Nieznany	9	9	18	1	3	7	0
<b>Ogółem</b>	36	31	67	1	9*	23	0

Źródło: strona <https://www.fda.gov/media/123626/download> (dostęp 10.09.2021 r.); \* jeden pacjent, który zmarł nie otrzymywał leczenia Adynovate

Analitycy Agencji nie odnaleźli innych komunikatów bezpieczeństwa.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Adynovi (substancja czynna: ruriotokog alfa pegol) stosowanego w profilaktyce spersonalizowanej z wybranymi komparatorami tj. Beriate, Immunate, Octatane oraz Advate, NovoEight, Afstyla, Elocta stosowanymi w ramach profilaktyki spersonalizowanej wśród pacjentów w wieku od 12 do 18 lat z ciężką postacią hemofilii A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia do programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, opisane w rozdziale powyżej. Uzgodniony program lekowy dotyczy populacji dzieci od 1. dnia życia. Zgodnie z ChPL Adynovi zarejestrowane wskazanie to leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Należy zwrócić uwagę, że ani proponowane ani aktualne zapisy programu lekowego B.15 nie zawierają ograniczenia populacji i nie odwołują się także do zapisów ChPL. Populacja docelowa szczegółowo definiowana jest zatem raczej przez kryteria danego przetargu, jednak powinna ona być zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla danego czynnika. Konkretnie preparaty czynnika VIII dostępne w ramach programów lekowych oraz programu polityki zdrowotnej wybierane są na drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia. Na podstawie dwóch rozstrzygniętych przetargów (ZPP-198/19 i ZPP-74/20) przyjęto, że jedynym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII stosowanym w ramach programu B.15 we wnioskowanej populacji jest produkt leczniczy Advate. Zgodnie z informacjami zawartymi w specyfice przetargów wskazanych przez wnioskodawcę, produkt Advate ma pokrywać 100% miesięcznego zapotrzebowania do 31 grudnia 2021 r. zarówno w populacji chorych nowo zdiagnozowanych nie leczonych uprzednio czynnikami osoczopochodnymi, jak i wśród wcześniej leczonych czynnikami osoczopochodnymi<sup>2</sup>. Wybór produktu Advate na 2021 w powyższych dwóch przetargach praktycznie wyklucza udział czynników osoczopochodnych. Dodatkowo 20.09.2021 rozstrzygnięto postępowanie przetargowe nr ZPP-78/21, dotyczące dostaw czynnika krzepnięcia VIII na lata 2022-2023 (populacja 6-18 lat wcześniej leczona czynnikami osoczopochodnymi). Opublikowane na stronie Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia dane wskazują, że wybrano ofertę Novo Nordisk na preparat NovoEight (turoctocog alfa).

Program lekowy B.15 nie wyodrębnia poszczególnych substancji czynnych refundowanych w jego ramach, natomiast przedział oraz sposób dawkowania terapii stosowanych w ramach programu lekowego B.15, został ustalony w sposób obejmujący jego zakresem dawki dla wszystkich czynników objętych refundacją w ramach przedmiotowego programu lekowego. Zgodnie z informacjami przekazanymi od Wnioskodawcy „zakup koncentratów FVIII odbywa się w ramach postępowań przetargowych przeprowadzanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a cena poszczególnych FVIII oferowana w przetargach znacząco różni się od cen zbytu netto widniejących w Obwieszczeniu MZ. W praktyce zatem wariant bez RSS nie ma zastosowania (...).”

Wnioskodawca zaproponował zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS).

Wnioskodawca wskazał jako komparator główny Advate, natomiast dodatkowo uwzględnił koncentraty czynnika VIII tj. Beriate, Octanate, Immunate oraz NovoEight, Afstyla i Elocta, stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej.

Zgodnie z opinią eksperta prof. Gajewskiego, Prezesa Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, aktualnie stosowanymi technologiami są: osoczopochodne koncentraty czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania (technologia najtańsza) – w Polsce stosowane przez większość pacjentów w profilaktyce i leczeniu krwawień; rekombinowane koncentraty czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania – w Polsce stosowane przez część pacjentów (głównie pediatrycznych) w profilaktyce i leczeniu krwawień; rekombinowane koncentraty

<sup>2</sup> <https://zpprzymz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzymz/demand/notice/public/9529/details>,  
<https://zpprzymz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzymz/demand/notice/public/13075/details> (dostęp: 01.09.2021)



czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania – w Polsce stosowane przez część pacjentów (głównie pediatrycznych) w profilaktyce i leczeniu krwawień; emicuzumab – w Polsce niedostępny dla chorych na hemofilię bez inhibitora czynnika VIII; za granicą (w tym w krajach LMIC, w tym w Indiach dostępny dla obu grup pacjentów.

Odnalezione wytyczne PTHIT 2016, WFH 2002, NHG 2020 wskazują, iż w leczeniu dzieci z hemofilią typu A zaleca się stosowanie koncentratów czynnika VIII. W wytycznych polskich PTHIT 2016 ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych, a zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku. Wytyczne nordyckie NHG 2020 także wskazują, że u dzieci należy stosować raczej produkty FVIII pochodzące z rekombinacji niż z osocza ze względu na możliwość przeniesienia czynników zakaźnych. W chwili, kiedy ukończono formułowanie wytycznych polskich PTHIT 2016, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Wytyczne PTHIT 2016 wymieniają stosowanie koncentratów FVIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (extended half-life, EHL), połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (recombinant factor VIII fusion to FcIG; rFVIII-Fc, efmorctocogum alfa). Wytyczne brytyjskie BSH 2020 wskazują, że rekombinowane produkty FVIII o przedłużonym okresie półtrwania EHL (ang. extended half-life product) należy stosować zgodnie z opublikowanymi wytycznymi UKHCDO i stosować tylko wtedy, gdy zapewniają wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu ze standardowymi produktami. Wytyczne nordyckie NHG 2020 podają, że u mniej aktywnych pacjentów można rozważyć FVIII EHL w celu zmniejszenia częstości wstrzyknięć. W wytycznych nie wskazano konkretnych substancji czynnych, które powinny być stosowane u pacjentów z tej grupy. W żadnych wytycznych nie odniesiono się do różnic lub ich braku w zakresie skuteczności czy bezpieczeństwa pomiędzy dostępnymi produktami zawierającymi rFVIII.

#### Analiza skuteczności

W przeglądzie systematyczny nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie Adynovi względem wybranych komparatorów. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania, oceniające efektywność kliniczną Adynovi stosowanego u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII): CONTINUATION (w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej i leczeniu krwawień), PROPEL (w ramach profilaktyki spersonalizowanej), PROLONG ATE (w profilaktyce standardowej i leczeniu doraźnym krwawień), Gruppo 2019 (w profilaktyce okołoperacyjnej). Dodatkowo zidentyfikowano 5 retrospektywnych badań dla ruriotokogu alfa pegol w których stosowano Adynovi w ramach profilaktyki standardowej: Aledort 2020, Brennan 2002, Dunn 2018, Simpson 2020/ Yan 2020.

W badaniach dotyczących wnioskowanej interwencji nie można wyodrębnić danych dla populacji pediatrycznej, oprócz badania CONTINUATION, które przedstawia dane dla populacji zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej (30 pacjentów było w wieku  $\geq 12$  do  $< 18$  lat, 33 osoby w wieku od 6 do  $< 12$  lat, a 32 osoby w wieku  $< 6$  lat).

Wnioskodawca zaprezentował dane z badania CONTINUATION dla populacji dzieci w wieku  $\geq 12$  do  $< 18$  lat. Uzyskano skuteczność hemostatyczną doskonałą / dobrą uzyskano w przypadku 89,1% krwawień. Oszacowany roczny wskaźnik dla krwawień ogółem 2,55 (95%CI: 0,65; 9,95), dla krwawień dostawowych 1,62 (95%CI: 0,52; 5,06), dla krwawień spontanicznych 0,84 (95%CI: 0,12; 5,82). Łączna liczba krwawień ogółem wyniosła 22, krwawień dostawowych 15, podczas gdy krwawień spontanicznych 6. Odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek krwawienia u łącznie 3/6 (50%) pacjentów. Średnia dawka Adynovi na jedną infuzję podawana w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynosiła 65,76 IU/kg masy ciała. Średnia częstość podań leku w skali tygodnia wyniosła 2,37. W skali całego roku ilość zużytego leku wynosiła 7890,8 IU/kg masy ciała. Średnia dawka FVIII zużyta celem wyleczenia krwawienia wynosiła 70,622 IU/kgm.c., a średnia liczba infuzji FVIII podana celem opanowania krwawienia wynosiła 1,5.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ruriotokogu alfa pegol z komparatorem Advate. Wnioskodawca wykonał zestawienie danych Adynovi z komparatorem Advate, a do analizy włączono dwa badania CONTINUATION i PROPEL oceniające efektywność kliniczną Adynovi stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz trzy badania dla produktu Advate stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej Mingot Castellano 2018, Megias Vericat 2019, Valentino 2012. Włączone przez wnioskodawcę badania uwzględniały zarówno populację dzieci, młodzieży i dorosłych (CONTINUATION, Mingot Castellano 2018, Valentino 2012) oraz młodzieży i dorosłych (PROPEL, Megias Vericat 2019). W badaniu CONTINUATION dostępne były dane dla Adynovi dla podgrupy zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej (12-17 lat), natomiast w badaniu PROPEL dla populacji  $\geq 12$  lat. W badaniu Mingot Castellano 2018 dostępne były dane dla Advate dla pacjentów o medianie wieku 22 lat (7-53) oraz w wieku  $\leq 15$  lat, w badaniu Megias Vericat 2019 dla pacjentów o medianie wieku 33 lat (IQR 26,5–42,5), a w badaniu Valentino 2012 o medianie wieku 24,5 lat (7-59).

W zakresie rocznego wskaźnika krwawień ogółem ABR dla Adynovi w badaniu PROPEL dla populacji  $\geq 12$  lat mediana (Q1-Q3) wyniosła 2,0 (0,0-4,0) w ramieniu 1-3% aktywności FVIII, a w ramieniu 8-12% aktywności FVIII wyniosła 0 (0-2). W badaniach dla Advate mediana (IQR) wynosi 0 (0,0-2,0) na podstawie publikacji Megias Vericat 2019, natomiast na podstawie publikacji Valentino 2012 wyniosła 2,0 (IQR:6,9). Roczny średni wskaźnik krwawień ogółem w badaniu CONTINUATION w populacji 12-17 lat wyniósł 2,55 (0,65;9,95), w badaniu PROPEL wynosił 3,6 (7,5) w ramieniu aktywności cz. FVIII 1-3% oraz 1,6 (3,4) w ramieniu aktywności cz. FVIII 8-12%, podczas gdy w badaniu Mingot – Castellano 2018 wartość ta dla populacji ogółem wynosiła 1,5 (1,9), a dla populacji  $\leq 15$  lat 0,6 (0,8).

Mediana (Q1-Q3) rocznego wskaźnika krwawień dostawowych (jABR) dla Adynovi w badaniu PROPEL wynosi 0 (0,0-2,0) w ramieniu 1-3% oraz 0 (0-0) w ramieniu 8-12% aktywności FVIII, natomiast w badaniu Megias Vericat 2019 mediana (IQR) wynosiła 0 (0,0-1,0). W badaniu CONTINUATION w populacji 12-17 lat średni (SD) roczny wskaźnik krwawień dostawowych dla Adynovi wynosił 1,62 (0,52;5,06), a w badaniu PROPEL w populacji  $\geq 12$  lat wynosił 2,6 (7,4) w ramieniu 1-3% oraz 1,1 (2,6) w ramieniu 8-12% aktywności FVIII. W badaniu Mingot – Castellano 2018 średnia (SD) wartość dla analogicznego wskaźnika krwawień dostawowych (jABR) dla Advate wynosiła dla populacji ogółem 0,7 (1,1), natomiast  $\leq 15$  lat 0,3 (0,5).

Odsetek chorych u których nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia (bez względu na jego przyczynę) w badaniu PROPEL wynosi 42% (ramię 1-3%) oraz 62% (ramię 8-12%), natomiast w badaniu Valentino 2012 wynosi 26,5%.

Mediana dawki na infuzję cz. VIII w przypadku zastosowania Adynovi w badaniu PROPEL wynosiła 30,3 IU/kg (ramię 1-3%) oraz 38,4 IU/kg (ramię 8-12%), a dla Advate w badaniu Valentino 2012 wyniosła 43 IU/kg. W badaniu CONTINUATION w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką hemofilią, średnia dawka Adynovi na jedną infuzję podawana w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynosiła 65,76 IU/kg masy ciała.

Mediana rocznego zużycia FVIII w przypadku zastosowania Adynovi w badaniu PROPEL wynosiła 3453,9 IU/kg m.c. (ramię 1-3%) oraz 7490,2 IU/kg m.c. (ramię 8-12%). Mediana rocznego zużycia FVIII w przypadku zastosowania Advate w badaniu Valentino 2012 wynosiła 5197,8 IU/kg.

W badaniu CONTINUATION w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką hemofilią, w skali całego roku średnia ilość zużytego leku Adynovi wynosiła 7890,8 IU/kg masy ciała, natomiast w badaniu PROPEL 3860,8 IU/kg masy ciała w ramieniu 1-3% aktywności FVIII oraz 7478,2 IU/kg masy ciała w ramieniu 8-12% aktywności FVIII.

#### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu CONTINUATION nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonu w populacji pacjentów w wieku  $\geq 12-17$  lat. Także w badaniu PROPEL i PROLONG ATE nie odnotowano zgonu w populacji pacjentów w wieku  $\geq 12$ .

W publikacji CONTINUATION analiza w podgrupach ze względu na wiek chorego wskazała, iż w subpopulacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat odnotowano 5 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE. Wszystkie zareportowane przypadki zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem. Zareportowano łącznie 77 przypadków zdarzeń niepożądanych ogółem AE wśród 21 chorych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem Adynovi wystąpiły u 1 chorego. W badaniu PROPEL odnotowano łącznie 9 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 7 chorych (odpowiednio 4 oraz 5 przypadków w każdym z ramion). W ramieniu I badania były to: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie wyrostka robaczkowego oraz ropień kończyny dolnej, złamanie kości promieniowej, natomiast w ramieniu II badania: inhibicja FVIII, złamanie ręki, uraz głowy, uraz wielonarządowy, skaleczenie oraz wystąpienia inhibitora cz. VIII. Odnotowano 204 przypadki zdarzeń niepożądanych AE, które wystąpiły u 70 chorych, a częstość występowania AE była zbliżona pomiędzy porównywanymi ramionami badania. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, wystąpiły odpowiednio u 2 pacjentów w ramieniu badania, gdzie utrzymywano niższą docelową aktywność FVIII oraz u 2 pacjentów w grupie chorych gdzie utrzymywano wyższą docelową aktywność FVIII. W trakcie trwania badania PROLONG ATE u 5 pacjentów odnotowano występowanie SAEs. Wszystkie przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

W badaniu CONTINUATION nie odnotowano przypadków wystąpienia inhibitora. W badaniu PROPEL podano, iż jeden pacjent (1,7%), przyjmujący Adynovi (ramię wyższej docelowej aktywności FVIII) doświadczył przejściowego podwyższenia miana przeciwciał (0,6 BU) w ósmym tygodniu leczenia, które ustąpiło samoistnie przed zakończeniem badania. W badaniu PROLONG ATE nie odnotowano przypadku wystąpienia inhibitora FVIII.

Wnioskodawca wykonał zestawienie danych Adynovi z Advate. W badaniu dla Adynovi (PROPEL, CONTINUATION) nie odnotowano przypadku wystąpienia zgonu, podobnie jak w badaniu Valentino 2012 dla

Advate. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu dla Adynovi PROPEL (ramię 1-3%) wynosiła 59,6%, a w badaniu CONTINUATION wynosiła 70% dla populacji 12-17 lat. W badaniu dla Advate Valentino 2012, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 60,3%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu PROPEL (ramię 1-3%) wynosiła 5,3%, a w badaniu CONTINUATION 13,3% dla populacji 12-17 lat. W badaniu dla Advate Valentino 2012 częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 13%.

## 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

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

##### Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów, CMA

##### Porównywane interwencje

- Wnioskowana technologia: rurioktokog alfa pegol (produkt Adynovi)
- Komparator: oktokog alfa (produkt Advate)

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorców za porównywane technologie przyjęto, iż perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta) będzie tożsama z perspektywą NFZ.

##### Horyzont czasowy

1 rok

##### Dyskontowanie

Brak dyskontowania ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy.

##### Model

W ramach analizy wykorzystano model ekonomiczny przygotowany de novo w programie Microsoft Excel. Podstawą obliczeń było wyznaczenie kosztów porównywanych interwencji ponoszonych przez płatnika publicznego na profilaktykę krwawień w przebiegu ciężkiej hemofilii typu A w rozważanej populacji docelowej.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie o porównywalnej efektywności klinicznej rurioktokogu alfa pegol i oktokogu alfa. Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

##### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie w postaci kosztów ponoszonych na koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (oceniając interwencję - produkt leczniczy Adynovi i komparator - produkt leczniczy Advate) stosowane przez pacjentów z rozważanej populacji w profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty monitorowania zostały uznane za nieróżniące, wobec czego nie uwzględniono ich w analizie.

Kalkulacje analizy wnioskodawcy oparto

#### Koszt wnioskowanej technologii

Koszt jednostkowy rurioktokogu alfa pegol (produkt Adynovi) przyjęto na podstawie wnioskowanych warunków refundacji.

#### Koszt komparatora

Koszt jednostkowy oktokogu alfa (produkt Advate) określono na podstawie wyników przetargów zrealizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia na potrzeby programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Opublikowane wyniki przetargów zawierały dane na temat oferowanej ceny brutto za 1 IU czynnika krzepnięcia VIII.

Zgodnie z danymi z przetargów, ceny jednostkowe produktu Advate różniły się w zależności od wcześniejszego przyjmowania czynników osoczopochodnych.

#### Zużycie zasobów

Wielkość zużycia porównywanych czynników krzepnięcia determinowana była masą ciała pacjentów oraz dawkowaniem na kilogram masy ciała w przeliczeniu na roczny horyzont czasowy analizy.

Dawkowanie rurioktokogu alfa pegol w ujęciu rocznym wyznaczono na podstawie średniej tygodniowej dawki leku z badania PROPEL (dane dla ramienia o docelowej aktywności czynnika krzepnięcia VIII 1-3%, populacja FAS).

**Tabela 26. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – analiza podstawowa**

Parametr		Wartość	Źródło
koszt brutto/1 IU [PLN]	rurioktokog alfa pegol		
	oktokog alfa - uprzednio leczeni czynniami osoczopochodnymi	0,43	Wynik postępowania przetargowego znak ZP-74/20
	oktokog alfa – nieleczeni czynniami osoczopochodnymi	0,56	Wynik postępowania przetargowego znak ZP-198/19
Dawka/kg/28 dni [IU]	rurioktokog alfa pegol (średnia)	296,00	Na podstawie średniego tygodniowego zużycia rurioktokogu alfa pegol [IU/kg] w profilaktyce spersonalizowanej o

Parametr	Wartość	Źródło
		docelowej aktywności FVIII 1-3% w populacji FAS w badaniu PROPEL
oktokog alfa [redacted]	[redacted]	[redacted]
oktokog alfa [redacted]	[redacted]	[redacted]
Masa ciała [kg], zakres	[redacted]	[redacted]
Stopy dyskontowe	Koszty: 0% Efekty: 0%	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy analizy	1 rok	Założenie wnioskodawcy
Adherencja	100%	Założenie wnioskodawcy

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Rurioktokog alfa pegol	Oktokog alfa
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie rurioktokogu alfa pegol w profilaktyce krwawień w populacji chorych w wieku 12-18 lat z ciężką hemofilią A jest [redacted] od profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem oktokogu alfa.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej wynosi [redacted]. Przy uwzględnieniu oszacowanej wartości progowej za 1 IU, ceny wnioskowanych opakowań produktu Adynovi prezentują się następująco:

**Komentarz Agencji:**

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy, cena zbytu netto wnioskowanej technologii wynikająca z art. 13 ust 3. ustawy o refundacji została wyznaczona za pomocą zrównania współczynników CUR porównywanych interwencji, a nie poprzez zrównanie kosztów stosowania porównywanych interwencji jak stanowi aktualne Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych. Cena, przy której współczynniki CUR są sobie równe [redacted] (patrz rozdz. 2.3. AE). Niemniej jednak w modelu oszacowano także cenę progową Adynovi, przy której różnica kosztów stosowania interwencji i komparatora jest równa zero, co przedstawiono powyżej.

**5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości**

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której badano wpływ alternatywnych wartości dotyczących zużycia analizowanych czynników krzepnięcia oraz masy ciała pacjentów na wyniki analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis testowanych wariantów znajduje się w rozdz. 1.5.2.2. analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości wykazała, że żaden z testowanych scenariuszy nie zmienił wnioskowania z analizy – zastosowanie rurioktokogu alfa pegol w miejsce oktokogu alfa pozostawało droższe w każdym z alternatywnych wariantów.

Parametrami, przy których obserwowano skrajne wartości, tj. największy spadek i wzrost wyniku w porównaniu do wartości podstawowej były:

- [redacted]
- [redacted]

Wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości**

Parametr	Koszt całkowity [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	Zmiana względem analizy podstawowej
	Rurioktokog alfa pegol	Oktokog alfa		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zużycie rurioktokogu alfa pegol w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja FAS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zużycie rurioktokogu alfa pegol w oparciu o średnią dawkę tygodniową z badania PROPEL (populacja PPAS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Koszt całkowity [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	Zmiana względem analizy podstawowej
	Rurioktokog alfa pegol	Oktokog alfa		
Zużycie rurioktokogu alfa pegol w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja PPAS)				
Masa ciała pacjentów większa o 5%				
Masa ciała pacjentów większa o 10%				

FAS – populacja objęta pełną analizą (ang. *Full analysis set*); PPAS - populacja objęta analizą zgodnie z zapisami protokołu badania (ang. *per-protocol analysis set*)

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE/?	Populacja uwzględniona w analizie obejmuje pacjentów od 12 do 18 r.ż., co jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym – według ChPL Adynovi może być stosowany w grupie pacjentów od 12 r.ż. Tymczasem brak jest takiego ograniczenia we wnioskowanym programie lekowym. Wątpliwości w tym aspekcie przedstawiono szerzej w rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego/ rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	W ramach analizy ekonomicznej porównano się z oktokogiem alfa (produkt Advate), jako produktem realnie stosowanym w programie lekowym w związku z wygranymi przetargami. Na dzień zakończenia prac nad niniejszą analizą dostępne były informacje o najnowszym postępowaniu przetargowym nr ZZP-78/21, dotyczącym dostaw czynnika krzepnięcia VIII na lata 2022-2023 (populacja 6-18 lat wcześniej leczona czynnikami osoczopochodnymi). Zgodnie z opublikowanymi informacjami wybrany został produkt NovoEight (turoctocog alfa). Ocena wyboru komparatorów przedstawia rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę minimalizacji kosztów (CMA) ze względu na „brak możliwości wykazania istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie koncentratów FVIII porównywanych w ramach analizy efektywności klinicznej”.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Przeгляд został przeprowadzony, jednakże ostatecznie 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?	Nie dotyczy	-



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Ze względu na wybraną technikę analityczną, przegląd użyteczności został wykonany tylko w celu obliczenia ceny zbytu netto wnioskowanej technologii wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną wykonano w postaci minimalizacji kosztów, przy założeniu podobnej skuteczności analizowanych interwencji. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ruriotocog alfa pegol z komparatorem, zaś dostępne badania ze względu na heterogeniczność uniemożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego. Według Wytycznych AOTMiT z 2016 r. zalecana w takich przypadkach jest raczej analiza konsekwencji kosztów: przy „braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie).” Z kolei analiza minimalizacji kosztów powinna mieć zastosowanie jeśli udowodniono równorzędność kliniczną porównywanych technologii lub stwierdzono brak istotnych różnic między nimi. Podobne zastrzeżenia opisano w AWA dla produktu Afstyła (Ionoctocog alfa)<sup>3</sup>. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że czynniki krzepnięcia kupowane są na cele programu lekowego w drodze przetargu, gdzie kluczowym kryterium jest koszt terapii, wybór techniki minimalizacji kosztów można uznać za akceptowalny. Wnioskodawca na potrzeby analizy progowej oszacował dodatkowo współczynniki CUR (rozdz. 2.3. AE wnioskodawcy).

W zakresie populacji, analiza ogranicza się do pacjentów od 12 do 18 roku życia, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Adynovi. W tym aspekcie analiza ekonomiczna jest spójna z pozostałymi analizami wnioskodawcy. Należy jednak zwrócić uwagę, że ani proponowane ani aktualne zapisy programu lekowego B.15 nie zawierają takiego ograniczenia populacji, nie odwołują się także do zapisów ChPL. Zapisy programu lekowego nie odnoszą się także do konkretnej substancji czynnej. Populacja docelowa szczegółowo definiowana jest zatem raczej przez kryteria danego przetargu, jednak powinna ona być zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla danego czynnika. Warto zaznaczyć, iż, ostatnie przetargi na dostawę czynnika krzepnięcia w ramach programu NFZ (ZZP-74/20, ZZP-198/19, ZZP-78/21<sup>4</sup>) między innymi dotyczyły chorych w wieku 6-18 lat, a więc populacji szerszej niż wskazanie rejestracyjne produktu Adynovi. Wątpliwości dotyczące tego aspektu opisano także w rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego oraz rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego i analizy klinicznej do technologii alternatywnych zaliczono wszystkie czynniki krzepnięcia VIII (osoczopochodne i rekombinowane) objęte wykazem leków refundowanych. Z kolei w ramach analizy ekonomicznej porównano się wyłącznie z oktokogiem alfa (produkt Advate), jako produktem realnie stosowanym w programie lekowym w związku z wygranymi przetargami: „Zgodnie z wynikami postępowań przetargowych dotyczących dostaw koncentratu czynnika krzepnięcia VIII (postępowanie ZZP-74/20)/ koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (postępowanie ZZP-198/19) oraz informacjami od Wnioskodawcy, aktualną praktykę kliniczną w zakresie profilaktyki krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego w populacji dzieci z ciężką hemofilią A stanowi profilaktyka spersonalizowana z udziałem produktu leczniczego Advate (jedyne koncentrat FVIII stosowany w 2021 r. w ramach programu lekowego)” (rozdz. 4 APD). Zgodnie z informacjami zawartymi w specyfice wskazanych przez wnioskodawcę przetargów, produkt Advate ma pokrywać 100% miesięcznego zapotrzebowania do 31 grudnia 2021 r. zarówno w populacji chorych nieleczonych uprzednio czynnikami osoczopochodnymi,

<sup>3</sup> AWA nr OT.4331.51.2019 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6266-196-2019-zlc> (dostęp: 26.08.2021)

<sup>4</sup> <https://zpprzyz.mz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyz/demand/notice/publiczpz/> (dostęp: 06.09.2021)

jak i wśród wcześniej leczonych czynnikami osoczopochodnymi<sup>5</sup>. Dostępne są już informacje na temat nowego przetargu (nr ZZP-78/21) na lata 2022-2023. Zgodnie z opublikowanymi informacjami wybrany został produkt NovoEight (turoctocog alfa). Wybór komparatorów został oceniony także w rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.

Mając na uwadze wybraną technikę analityczną, horyzont czasowy oraz rodzaj uwzględnionych danych można uznać za poprawne

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ze względu na charakter przeprowadzanej analizy (analiza minimalizacji kosztów), parametrem mającym decydujący wpływ na wyniki jest określenie zużycia zasobów (warunkowane przez dawkowanie oraz masę ciała chorych). Dawkowanie wnioskowanej technologii w modelu wyznaczono na podstawie badania klinicznego PROPEL. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości zużycia rurioktokogu alfa pegol, również na podstawie badania PROPEL –

Jednak patrząc na wyniki analizy klinicznej, można zaobserwować znaczne różnice w zużyciu pomiędzy badaniami dla rurioktokogu alfa pegol – dla przykładu średnie roczne zużycie w badaniu PROPEL wynosiło ok. 3900 IU/kg (populacja  $\geq 12$  lat, ramię o docelowej aktywności czynnika krzepnięcia VIII 1-3%), zaś w badaniu CONTINUATION ok. 7900 IU/kg (populacja 12 - <18 lat, profilaktyka spersonalizowana). Znaczne różnice w szacowanym rocznym zużyciu tego samego leku w zależności od źródła danych, wskazują na niepewność związaną z tym parametrem.

Masa ciała chorych dla populacji objętej analizą została zaczerpnięta z

Uwzględnione dane kosztowe są poprawne i aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Koszt komparatora (oktokog alfa – produkt Advate) został wyznaczony w oparciu o dane z postępowań przetargowych. Warto zaznaczyć, że dostawy produktu Advate na cele programu lekowego realizowane będą do końca 2021 r. Na dzień zakończenia prac nad niniejszą analizą dostępne były informacje o najnowszym postępowaniu przetargowym nr ZZP-78/21, dotyczącym dostaw czynnika krzepnięcia VIII na lata 2022-2023 (populacja 6-18 lat wcześniej leczona czynnikami osoczopochodnymi). Zgodnie z opublikowanymi informacjami wybrany został produkt NovoEight (turoctocog alfa), dla którego cena jednostkowa jest niższa niż aktualnie dla Advate (0,37 PLN).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy, wykonanie walidacji zewnętrznej nie było możliwe ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych dedykowanych analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez sprawdzenie w modelu elektronicznym poprawności formuł obliczeniowych, sprawdzenie czy wyniki analizy po wprowadzeniu wartości zerowych i skrajnych są zgodne z oczekiwanymi, a także poprzez testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych.

Z kolei w ramach oceny konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Adynovi w rozważanym wskazaniu. W ramach poszerzonego przeglądu odnaleziono publikację Benson 2021, przedstawiającą model ekonomiczny dla warunków brytyjskich, oparty o dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, porównujący turoctocog alfa

<sup>5</sup> <https://zzpprzyzmz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzyzmz/demand/notice/public/9529/details>,  
<https://zzpprzyzmz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzyzmz/demand/notice/public/13075/details> (dostęp: 01.09.2021)

pegol, rurioktokog alfa pegol, efmoroktokog alfa i damoktokog alfa pegol w populacji dzieci w wieku od 12 lat i dorosłych z ciężką hemofilią A. Publikacja ta dotyczy więc populacji szerszej niż docelowa niniejszej analizy, dodatkowo jej autorzy przyjęli takie same koszty profilaktyki dla każdego produktu. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.1. AE wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów, porównując wnioskowaną technologię z oktokogiem alfa (produkt leczniczy Advate), przy założeniu o porównywalnej skuteczności obu interwencji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie rurioktokogu alfa pegol w profilaktyce krwawień w populacji chorych w wieku 12-18 lat z ciężką hemofilią A jest [redacted] od profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem oktokogu alfa.

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, **w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej wynosi [redacted]

Do głównych ograniczeń należy niepewność związana ze zużyciem rurioktokogu alfa pegol, co przekłada się na niepewność związaną z kosztem profilaktyki z zastosowaniem wnioskowanej technologii.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie „wpływu na budżet płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Adynovi (rurioktokog alfa pegol) w profilaktyce spersonalizowanej prowadzonej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) w ramach programu lekowego – „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorców za porównywane technologie przyjęto, iż perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta) będzie tożsama z perspektywą NFZ.

##### Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2022 roku.

##### Scenariusze

###### Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania produktu leczniczego Adynovi w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Na podstawie dwóch rozstrzygniętych przetargów (ZZP-198/19 i ZZP-74/20) przyjęto, że jedynym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII stosowanym w ramach programu B.15 we wnioskowanej populacji jest produkt leczniczy Advate. W związku z faktem, iż czynniki krzepnięcia kupowane są w ramach postępowań przetargowych w analizie BIA założono ten sam udział produktu Advate w kolejnych latach scenariusza istniejącego.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące udziałów w rynku.

**Tabela 30. Udziały w rynku – scenariusz istniejący**

Nazwa handlowa rFVIII	Udział w rynku FVIII [%]	Liczba pacjentów – scenariusz istniejący	
		I rok	II rok

###### Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto, że produkt leczniczy Adynovi wygra postępowanie przetargowe i będzie jedynym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII finansowanym w populacji dzieci w wieku 12-18 lat z ciężką hemofilią A w ramach programu lekowego B.15.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące udziałów w rynku.

Tabela 31. Udziały w rynku – scenariusz nowy

Nazwa handlowa rFVIII	Udział w rynku FVIII [%]	Liczba pacjentów – scenariusz nowy	
		I rok	II rok
Adynovi	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Advate	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową stanowią dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) wymagająca profilaktyki krwawień z udziałem koncentratu czynnika krzepnięcia VIII.

[redacted]

W zakresie populacji, analiza ogranicza się do pacjentów od 12 do 18 roku życia, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Adynovi. Należy jednak zwrócić uwagę, że ani proponowane ani aktualne zapisy programu lekowego B.15 nie zawierają takiego ograniczenia populacji. Zapisy programu lekowego nie odnoszą się także do konkretnej substancji czynnej. Populacja docelowa szczegółowo definiowana jest zatem przez kryteria danego przetargu, jednak powinna ona być zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla danego czynnika. Warto zaznaczyć, iż, ostatnie przetargi na dostawę czynnika krzepnięcia w ramach programu NFZ (ZZP-74/20, ZZP-198/19, ZZP-78/21<sup>6</sup>) między innymi dotyczyły chorych w wieku 6-18 lat, a więc populacji szerszej niż wskazanie rejestracyjne produktu Adynovi. Wątpliwości dotyczące tego aspektu opisano także w rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego.

#### Dawkowanie

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że profilaktyka krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A trwa cały rok.

#### Adynovi

Roczne zużycie rurioktokogu alfa pegol w profilaktyce spersonalizowanej w populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 lat leczonych w ramach programu lekowego B.15 ustalono na podstawie tygodniowego średniego dawkowania rurioktokogu alfa pegol raportowanego w badaniu PROPEL (populacja FAS w ramieniu o docelowej aktywności FVIII na poziomie 1-3%) [redacted]

Średnią dawkę rurioktokogu alfa pegol ustalono maksymalnie na 296 IU/kg/ 28 dni.

#### Advate

#### Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących kosztów:

- koszty poszczególnych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII (Advate, Adynovi) stosowanych w profilaktyce krwawień.

Koszty aktualnie stosowanych czynników krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego B.15 określono na podstawie dwóch przetargów obejmujących dostawy produktu leczniczego Advate w 2021 roku rozstrzygniętych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Pierwsze postępowanie ZZP-74/20, dotyczyło zaopatrzenia pacjentów uprzednio leczonych czynnikami osoczopochodnymi oraz drugie postępowanie ZZP-198/19, dotyczących pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi.

<sup>6</sup> <https://zzpprzyz.mz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzyz/demand/notice/publiczpz/> (dostęp: 06.09.2021)

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące kosztów preparatu Advate.

**Tabela 32. Koszt jednostkowy produktu leczniczego Advate**

Nazwa handlowa produktu leczniczego	Postępowanie znak	Cena brutto za 1 IU w ramach postępowania przetargowego [PLN/IU]	Populacja
Advate	ZZP-74/20	0,43	Postępowanie dotyczyło zaopatrzenia w czynnik krzepnięcia VIII pacjentów uprzednio leczonych czynnikami osoczo pochodnymi
	ZZP-198/19	0,56	Postępowanie dotyczyło zaopatrzenia w czynnik krzepnięcia VIII pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi

Natomiast w przypadku kosztu produktu leczniczego Adynovi w analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszt proponowany przez wnioskodawcę w ramach umowy podziału ryzyka.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące kosztów preparatu Adynovi.

**Tabela 33. Koszt jednostkowy produktu leczniczego Adynovi**

Nazwa handlowa produktu leczniczego, postać, zawartość opakowania		Cena netto/ brutto za 1 IU w ramach postępowania przetargowego/RSS [PLN/IU]	Cena zbytu netto za IU na podstawie wniosku refundacyjnego [PLN/IU]	Populacja
<b>Adynovi 250 IU/2 ml BaxJect3</b>	1 fiołka z proszkiem (250 IU ruriotokogu alfa pegol) i 1 fiołka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III			pacjentów uprzednio leczonych czynnikami osoczo pochodnymi i pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi
<b>Adynovi 500 IU/2 ml BaxJect3</b>	1 fiołka z proszkiem (500 IU ruriotokogu alfa pegol) i 1 fiołka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III			
<b>Adynovi 1000 IU/2 ml BaxJect3</b>	1 fiołka z proszkiem (1000 IU ruriotokogu alfa pegol) i 1 fiołka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III			
<b>Adynovi 2000 IU/5 ml BaxJect3</b>	1 fiołka z proszkiem (2000 IU ruriotokogu alfa pegol) i 1 fiołka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III			

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Wartość w kolejnych latach	
	2022	2023
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	■	■

\* Populacja dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A objętych profilaktyką krwawień w ramach programu lekowego w Polsce

Komentarz:

Z danych NFZ przekazanych Agencji wynika, iż liczba chorych od 12 do 18 lat objętych programem lekowym B.15 w 2020 roku wynosiła 126 pacjentów (w tym 122 pacjentów było leczonych osoczo pochodnymi a 122 rekombinowanymi czynnikami VIII),

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet:

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	2022	2023
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Adynovi	■	■
Advate	■	■
Wydatki całkowite	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>		
Adynovi	■	■
Advate	■	■
Wydatki całkowite	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Adynovi	■	■
Advate	■	■
Wydatki całkowite	■	■

Prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia wg obecnie obowiązujących zasad (scenariusz istniejący) wyniosą [redacted] w roku 2022 i 2023.

W przypadku wygrania przetargu przez produkt Adynovi i wprowadzeniu do refundacji rurioktokogu alfa pegol w ramach programu lekowego B.15, przy uwzględnieniu zapisów umowy podziału ryzyka (scenariusz nowy), wydatki płatnika publicznego wzrosną do [redacted] w roku 2022 i 2023.

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

Tabela 36. 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	Populację docelową stanowią dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) wymagająca profilaktyki krwawień z udziałem koncentratu czynnika krzepnięcia VIII. [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył 2-letni horyzont czasowy wskazując, że zakup koncentratów czynnika krzepnięcia VIII na potrzeby pacjentów objętych programem lekowym organizowany jest w ramach postępowań przetargowych z dostawami dotyczącymi dwuletnich okresów.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wybór czynników krzepnięcia VIII stosowanych w ramach programu lekowego będzie uzależniony od wyniku postępowań przetargów realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a o zakupie danego preparatu decyduje koszt umożliwiający wygraną w przetargu, w związku z czym wszelkie prognozy zmiany udziałów w kolejnych latach refundacji stają się trudne do przewidzenia.  Dodatkowo 20.09.2021 rozstrzygnięto postępowanie przetargowe nr ZZP-78/21, dotyczące dostaw czynnika krzepnięcia VIII na lata 2022-2023 (populacja 6-18 lat wcześniej leczona czynnikami osoczopochodnymi). Opublikowane na stronie Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia dane wskazują, że wybrano ofertę Novo Nordisk na preparat NovoEight (turoctocog alfa), dla którego cena jednostkowa jest niższa niż aktualnie dla Advate (0,37 PLN).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Istnieje zgodność z analizą ekonomiczną, natomiast brak zgodności z analizą kliniczną. W analizie klinicznej komparatorami były następujące produkty lecznicze: <ul style="list-style-type: none"> <li>pdFVIII: Beriate, Immunate, Octanate;</li> <li>rFVIII: Advate, NovoEight, Afstyla, Elocta.</li> </ul>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane otrzymane od NFZ są spójne z danymi przedstawionymi przez Wnioskodawcę w odniesieniu do liczby pacjentów w populacji docelowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante”
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Potencjalnym ograniczeniem niniejszej analizy są koszty koncentratów czynnika krzepnięcia VIII. Wynika to z faktu, iż zakup koncentratów FVIII stosowanych w profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” prowadzony jest w ramach postępowań o udzielenie zamówień publicznych. A zatem koszty ponoszone przez płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) na koncentraty FVIII mogą być zmienne w perspektywie kolejnych przetargów. Zmienność ta dotyczyć może zarówno tego samego produktu leczniczego jak i innych koncentratów FVIII (do postępowań przetargowych mogą być zgłoszone koncentraty FVIII refundowane w ramach programu lekowego B.15.)”.

- „Z uwagi na fakt, że dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia VIII jest uzależnione od masy ciała pacjentów, jest to jeden z kluczowych parametrów dotyczących zużycia w niniejszej analizie. Równocześnie jest to parametr o potencjalnej zmienności, szczególnie trudnej do przewidzenia w populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat z wrodzonym niedoborem czynnika VIII (zmienność wynikająca nie tylko z trwającego u nich wzrostu i rozwoju, ale również trybu życia związanego ściśle z chorobą i jej następstwami, a obecnie również i trwającą pandemią). W związku z powyższym wpływ zmiany masy ciała chorych

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populację docelową stanowią dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) objęte programem lekowym B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD 10 D66, D67)” i zakwalifikowane do modułu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki krwawień.

##### Liczebność populacji docelowej

Dodatkowo założono, stałą liczbę pacjentów, którzy rozpoczynają profilaktykę krwawień w scenariuszu istniejącym i nowym w dwuletnim horyzoncie analizy. Z danych NFZ przekazanych Agencji wynika, iż liczba chorych od 12 do 18 lat objętych programem lekowym B.15 w 2020 roku wynosiła 126 pacjentów,

##### Struktura modelu

Kalkulacje analizy wnioskodawcy oparto na indywidualnych,

W modelu

założono różne schematy dawkowania dla porównywanych rekombinowanych czynników krzepnięcia (Advate i Adynovi). Dawkę produktu Advate i Adynovi stosowaną w ramach profilaktyki spersonalizowanej określono odpowiednio na podstawie ofert przetargowych ZZP przy Ministerstwie Zdrowia oraz średniego dawkowania rurioktokogu alfa pegol raportowanego w badaniu PROPEL.

W scenariuszu nowym przyjęto, że produkt leczniczy Adynovi wygra postępowanie przetargowe i będzie jedynym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII finansowanym w populacji dzieci w wieku 12-18 lat z ciężką hemofilią A w ramach programu lekowego B.15, w związku z czym przejmie wszystkie udziały produktu Advate w populacji docelowej.

#### Koszty

Wnioskodawca w ramach szacowania kosztów wykorzystał dane dotyczące kosztów preparatu Advate wyznaczonych na podstawie wyników dwóch przetargów (ZZP-74/20 i ZZP-198/19).

W związku z tym, iż czynniki krzepnięcia nabywane są na zasadzie przetargów realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ, o zaopatrzeniu w dany preparat decyduje koszt umożliwiający wygraną w przetargach, prognozowanie kosztów konkretnych preparatów jest obciążone dużą niepewnością.

Dodatkowo 20.09.2021 rozstrzygnięto postępowanie przetargowe nr ZZP-78/21, dotyczące dostaw czynnika krzepnięcia VIII na lata 2022-2023 (populacja 6-18 lat wcześniej leczona czynnikami osoczopochodnymi). Opublikowane na stronie Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia dane wskazują, że wybrano ofertę Novo Nordisk na preparat NovoEight (turoctocog alfa), dla którego cena jednostkowa jest niższa niż aktualnie dla Advate (0,37 PLN). Rozstrzygnięcie powyższego przetargu, podważa przyjęte w scenariuszu istniejącym założenia w zakresie kosztów i wyboru istniejącej praktyki klinicznej.

Nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do programu lekowego oraz kosztów monitorowania leczenia, kosztów igieł i sprzętu jednorazowego stosowanego w ramach podania czynnika, a także kosztów związanych ze stosowaniem profilaktyki okołozabiegowej oraz kosztów wywołania tolerancji immunologicznej.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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

- zużyciem produktu leczniczego Advate całkowicie finansowane przez NFZ pożądanym zakresem aktywności FVIII we krwi;
- zużyciem produktu leczniczego Adynovi w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja FAS);
- zużyciem produktu leczniczego Adynovi w oparciu o średnią dawkę tygodniową z badania PROPEL (populacja PPAS);
- zużyciem produktu leczniczego Adynovi w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja PPAS);
- masą ciała pacjentów większą o 5%;
- masą ciała pacjentów większą o 10%.

Poniżej przedstawiono skrajne wyniki jednokierunkowej analiz wrażliwości.

Wariantem minimalnym powodującym największe obniżenie inkrementalnych wydatków NFZ,

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń lub błędów, które wpływałyby w wysokim stopniu na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) objęte programem lekowym B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD 10 D66, D67)” i zakwalifikowane do modułu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki krwawień. Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym produktu Adynovi.

Populacja uwzględniona w analizie jest znacznie zawężona w odniesieniu do populacji docelowej wskazanej we wniosku, tj. zgodnej z zaakceptowanym programem lekowym. Wątpliwości w tym aspekcie przedstawiono szerzej w rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego/ rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.

Wprowadzenie finansowania preparatu Adynovi w ramach PL B. 15 będzie wiązało się z:

W związku z tym, iż czynniki krzepnięcia nabywane są na zasadzie przetargów realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ o zaopatrzeniu w dany preparat decyduje koszt umożliwiająca wygraną w przetargach, prognozowanie kosztów konkretnych preparatów jest obarczone dużą niepewnością.

Dodatkowo 20.09.2021 rozstrzygnięto postępowanie przetargowego nr ZPP-78/21, dotyczące dostaw czynnika krzepnięcia VIII na lata 2022-2023. Rozstrzygnięcie powyższego przetargu, podważa przyjęte w scenariuszu istniejącym założenia w zakresie kosztów i wyboru istniejącej praktyki klinicznej w populacji pacjentów wcześniej leczonych czynnikami osoczopochodnymi.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**



Szczegółowy opis oraz wyniki znajdują się odpowiednio w rozdz. 2 i 4 AR wnioskodawcy.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 37. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” z zapisami ChPL Adynovi

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p><b>Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>1.1.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX - osoczo pochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>1.2.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczo pochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>1.3.</b> Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczo pochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>2.1.</b> Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów. Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX: 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczo pochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>2.2.</b> Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczo pochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o</p>	<p>Zgodnie z ChPL Adynovi jest wskazany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).</p>	<p>W zapisach programu lekowego B.15 do profilaktyki krwawień kwalifikuje się dzieci od 1. dnia życia. Tymczasem zgodnie z ChPL Adynovi jest wskazany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej. Zatem uzgodniony program lekowy dotyczy populacji szerszej, bowiem nie zawęża populacji wnioskowanej do dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).</p> <p>W badaniach dotyczących wnioskowanej interwencji nie można wyodrębnić danych dla populacji pediatrycznej, oprócz badania CONTINUATION, które przedstawia dane dla populacji zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej. W badaniu tym większość pacjentów była w wieku <math>\geq 18</math> lat (<math>n=121</math>), 30 pacjentów było w wieku <math>\geq 12</math> do <math>&lt;18</math> lat, 33 osoby w wieku od 6 do <math>&lt;12</math> lat, a 32 osoby w wieku <math>&lt;6</math> lat.</p> <p>Program lekowy B.15 nie wyodrębnia zapisów odnośnie poszczególnych stosowanych substancjach czynnych, które są refundowane w jego ramach. W wytycznych nie wskazano konkretnych produktów, które powinny być stosowane u pacjentów z tej grupy.</p> <p>Konkretne preparaty czynnika VIII dostępne w ramach programu lekowego wybierane są na drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia. Według informacji przekazanych przez Wnioskodawcę zgodnie z zapisami specyfikacji przetargowej Wnioskodawca zobowiązany jest do dostarczenia Charakterystyki Produktu Leczniczego celem „potwierdzenia zgodności oferowanych dostaw z wymaganiami, cechami lub kryteriami określonymi w opisie przedmiotu zamówienia lub kryteriami oceny ofert lub wymaganiami związanymi z realizacją zamówienia.”</p>

przedłużonym działaniu.	Dawkowanie	
<p><b>1. Pierwotna profilaktyka krwawień</b></p> <p>1) czynnik VIII osoczo pochodny, czynnik VIII rekombinowany, <b>czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:</b></p> <p><b>a) dzieci do ukończenia 2. roku życia – 100-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</b></p> <p><b>b) dzieci powyżej 2. roku życia – 140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</b></p> <p>(...)</p> <p><b>2. Wtórna profilaktyka krwawień</b></p> <p>1) (...)</p> <p>2) czynnik VIII rekombinowany, <b>czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:</b></p> <p><b>140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</b></p> <p>(...)</p> <p><b>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego,</b> zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</p> <p><b>3.1. Dawkowanie czynnika VIII:</b></p> <p>1) pierwsza doba: 40 do 70 j.m./kg m. c., co 8 godzin;</p> <p>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 j.m./kg m. c., co 12 godzin;</p> <p>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.;</p> <p>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.</p> <p>(...)</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>	<p><u>Profilaktyka</u></p> <p>W długotrwałej profilaktyce zalecana dawka <b>wynosi od 40 do 50 j.m. leku ADYNOVI na kilogram masy ciała podawanych dwa razy w tygodniu</b> co 3 do 4 dni. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Dawkowanie w leczeniu doraźnym u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Stosowanie produktu leczniczego w profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku od 12 do &lt;18 lat jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Nie określono dotychczas długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia (patrz punkty 5.1 i 5.2).</p>	<p>Program lekowy B.15 zawiera zakres dawkowania dla wszystkich czynników objętych refundacją w ramach przedmiotowego programu lekowego.</p> <p>Nie ma jednak zapisów odnośnie dawkowania poszczególnych substancjach czynnych.</p>

Wynikające z zapisów ChPL Adynovi zawężenie populacji wnioskowanej do dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII), może utrudnić organizację przyszłych przetargów na dostawę czynników krzepnięcia VIII. Warto zauważyć, że ostatnie postępowanie przetargowe na cele programu lekowego obejmowało populację pacjentów uprzednio leczonych czynnikami osoczo pochodnymi w wieku 6-18 lat, w związku z czym produkt Adynovi nie pokryłby zapotrzebowania na całą populację objętą przetargiem. Podobna sytuacja może wystąpić w przypadku kolejnych przetargów organizowanych m.in. dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) we wskazaniu w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, 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 rekomendacji refundacyjnych dla Adynovi (rurioctocog alfa pegol) przeprowadzono dnia 27.08.2021 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną PTAC 2019 i 2 rekomendacje negatywne HAS 2019 i IQWIG 2018. W rekomendacji pozytywnej PTAC 2019 rekombinowany czynnik krzepnięcia Adynovate został uznany za klinicznie równoważny czynnikowi rFVIIIc i uznano za zasadne finansowanie czynników o przedłużonym okresie półtrwania rFVIII w przypadku hemofilii A. W rekomendacji negatywnej HAS 2019 podkreślono niewystarczającą korzyść kliniczną uzasadniającą refundację Adynovi w przypadku hemofilii A, ze względu na niepewność co do długoterminowych konsekwencji akumulacji PEG w tkankach oraz brak jakichkolwiek danych wykazujących, że Adynovi zapewnia korzyści w porównaniu z dostępnymi opcjami alternatywnymi. W rekomendacji negatywnej IQWIG 2018 nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej z zastosowania produktu leczniczego Adynovi w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku od 12 lat z wrodzoną hemofilią A.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum)**

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
HAS 2019	Negatywna	<p>Niewystarczająca korzyść kliniczna uzasadniająca refundację Adynovi w przypadku hemofilii A, ze względu na niepewność co do długoterminowych konsekwencji akumulacji PEG w tkankach oraz brak jakichkolwiek danych wykazujących, że Adynovi zapewnia korzyści w porównaniu z dostępnymi opcjami alternatywnymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Produkt Adynovi uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A w wieku powyżej 12 lat.</li> <li>▪ Jest to czynnik VIII (FVIII) o okresie półtrwania wydłużonym przez sprzężenie z cząsteczką glikolu polietylenowego (PEG). FVIII z wydłużeniem okresu półtrwania rynku już nie zawiera PEG.</li> <li>▪ Nie można wykluczyć potencjalnego długoterminowego ryzyka związanego z akumulacją cząsteczek PEG w tkance, zwłaszcza w splocie naczyniowym.</li> </ul> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Adynovi są nudności, wysypka, biegunka i ból głowy. „Brak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla dzieci w wieku poniżej 12 lat wiąże się z ryzykiem kumulacji PEG w tkankach, szczególnie w splocie naczyniówkowym, także po wielu latach leczenia. Mimo, że ryzyko to szczególnie dotyczy najmłodszych dzieci, na wczesnym etapie ich rozwoju nie można całkowicie wykluczyć ryzyka dla dzieci powyżej 12 roku życia (w trakcie neurogenezy) lub dla dorosłych. Istnieje potrzeba wdrożenia porejestracyjnego badania bezpieczeństwa, którego celem jest udokumentowanie potencjalnego ryzyka długoterminowego. W badaniu tym należy również ocenić możliwe stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi u pacjentów w wieku poniżej 12 lat.</p> <p>W żadnym z badań nie porównywano preparatu Adynovi z innym czynnikiem VIII, w szczególności z już dostępnym o wydłużonym okresie półtrwania FVIII Elocta. W świetle dostępnych danych nie ma zatem dowodów na to, że Adynovi może przynieść korzyści pod względem zmniejszenia krwawienia, częstości wstrzyknięć profilaktycznych lub jakości życia w porównaniu z innymi FVIII.</p>

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
PTAC 2019	Pozytywna	<p>Pegylowany, rekombinowany czynnik krzepnięcia Adynovate został uznany za klinicznie równoważny czynnikowi rFVIIIc i uznano za zasadne finansowanie czynników o przedłużonym okresie półtrwania rFVIII w przypadku hemofilii A.</p> <p>Hemofilia A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preferowany finansowany rekombinowany czynnik VIII o krótkim okresie półtrwania zmieni się z produktu Xyntha na Advate po sześciomiesięcznym okresie przejściowym rozpoczynającym się 1 maja 2019 r.</li> <li>▪ Nowa terapia rekombinowanym czynnikiem VIII o przedłużonym okresie półtrwania (Adynovate) będzie finansowana od 1 maja 2019 r. dla wszystkich pacjentów wymagających profilaktyki.</li> <li>▪ Xyntha pozostanie dostępna dla pacjentów, których nie można skutecznie lub bezpiecznie leczyć za pomocą Advate lub Adynovate.</li> <li>▪ Kogenate FS pozostanie dostępny dla pacjentów, którzy obecnie mają zatwierdzenie Kogenate FS.</li> <li>▪ FIEBA NF i NovoSeven RT byłyby nadal finansowane dla pacjentów z inhibitorami czynnika VIII wymagającymi środków omijających, chociaż FIEBA NF byłby preferowany do długotrwałego stosowania.</li> </ul>
IQWiG 2018*	Negatywna	<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) wskazał, iż nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej z zastosowania produktu leczniczego Adynovi w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku od 12 lat z wrodzoną hemofilią A.</p>

Źródło: \*APD Wnioskodawcy rozdz. 3.2; PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; HAS - Haute Autorité de Santé; IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen









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



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.07.2021 r., znak PLR.4500.871.2021.14.RBO; PLR.4500.872.2021.14.RBO; PLR.4500.874.2021.14.RBO; PLR.4500.875.2021.14.RBO (data wpływu do AOTMiT 19.07.2021 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego i podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku:

- Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
  - 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml, kod EAN: 00642621067132
  - 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067125
  - 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067118
  - 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067101

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem dnia 20.08.2020 r., znak OT.4231.36.2021.TI.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 13.09.2021 r.

### Problem zdrowotny

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu.

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Hemofilia B jest 6–7 razy rzadsza od hemofilii A.

Hemofilia występuje z częstością 1 na 10 000 urodzeń. Szacuje się, że 80–85% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię A, a jedynie 15–20% na hemofilię B. Według danych Światowej Federacji Hemofilii (World Federation of Haemophilia; WFH) opublikowanych w 2010 r., liczba chorych na hemofilię na świecie wynosi około 400 000. 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.

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

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako komparator główny Advate, natomiast dodatkowo uwzględnił koncentraty czynnika VIII tj. Beriate, Octanate, Immunate oraz NovoEight, Afstyła i Elocta, stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej.

Konkretne preparaty czynnika VIII dostępne w ramach programów lekowych oraz programu polityki zdrowotnej wybierane są na drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia. Na podstawie dwóch rozstrzygniętych przetargów (ZPP-198/19 i ZPP-74/20) przyjęto, że jedynym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII stosowanym w ramach programu B.15 we wnioskowanej populacji jest produkt leczniczy Advate. Zgodnie z informacjami zawartymi w specyfice przetargów wskazanych przez wnioskodawcę, produkt Advate ma pokrywać 100% miesięcznego zapotrzebowania do 31 grudnia 2021 r. zarówno w populacji chorych nowo zdiagnozowanych nie leczonych uprzednio czynnikami osoczopochodnymi,

jak i wśród wcześniej leczonych czynnikami osoczopochodnymi<sup>7</sup>. Wybór produktu Advate na 2021 w powyższych dwóch przetargach praktycznie wyklucza udział czynników osoczopochodnych.

Zgodnie z opinią eksperta prof. Gajewskiego, Prezesa Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, aktualnie stosowanymi technologiami są: osoczopochodne koncentraty czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania (technologia najtańsza) – w Polsce stosowane przez większość pacjentów w profilaktyce i leczeniu krwawień; rekombinowane koncentraty czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania – w Polsce stosowane przez część pacjentów (głównie pediatrycznych) w profilaktyce i leczeniu krwawień; rekombinowane koncentraty czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania – w Polsce stosowane przez część pacjentów (głównie pediatrycznych) w profilaktyce i leczeniu krwawień; emicuzumab – w Polsce niedostępny dla chorych na hemofilię bez inhibitora czynnika VIII; za granicą (w tym w krajach LMIC, w tym w Indiach dostępny dla obu grup pacjentów).

Odnalezione wytyczne PTHIT 2016, WFH 2002, NHG 2020 wskazują, iż w leczeniu dzieci z hemofilią typu A zaleca się stosowanie koncentratów czynnika VIII. W wytycznych polskich PTHIT 2016 ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych, a zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku. Wytyczne nordyckie NHG 2020 także wskazują, że u dzieci należy stosować raczej produkty FVIII pochodzące z rekombinacji niż z osocza ze względu na możliwość przeniesienia czynników zakaźnych.

W chwili, kiedy ukończono formułowanie wytycznych polskich PTHIT 2016, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Wytyczne PTHIT 2016 wymieniają stosowanie koncentratów FVIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (extended half-life, EHL), połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (recombinant factor VIII fusion to FcIG; rFVIII-Fc, emorococogum alfa). Wytyczne brytyjskie BSH 2020 wskazują, że rekombinowane produkty FVIII o przedłużonym okresie półtrwania EHL (ang. extended half-life product) należy stosować zgodnie z opublikowanymi wytycznymi UKHCDO i stosować tylko wtedy, gdy zapewniają wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu ze standardowymi produktami. Wytyczne nordyckie NHG 2020 podają, że u mniej aktywnych pacjentów można rozważyć FVIII EHL w celu zmniejszenia częstości wstrzyknięć.

W odnalezionych wytycznych nie wskazano konkretnych substancji czynnych, które powinny być stosowane u pacjentów z tej grupy. W żadnych wytycznych nie odniesiono się do różnic lub ich braku w zakresie skuteczności czy bezpieczeństwa pomiędzy dostępnymi produktami zawierającymi rFVIII.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

W przeglądzie systematyczny nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie Adynovi względem wybranych komparatorów. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania, oceniające efektywność kliniczną Adynovi stosowanego u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII): CONTINUATION (w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej i leczeniu krwawień), PROPEL (w ramach profilaktyki spersonalizowanej), PROLONG ATE (w profilaktyce standardowej i leczeniu doraźnym krwawień), Gruppo 2019 (w profilaktyce okołoperacyjnej). Dodatkowo zidentyfikowano 5 retrospektywnych badań dla ruriotokogu alfa pegol w których stosowano Adynovi w ramach profilaktyki standardowej: Aledort 2020, Brennan 2002, Dunn 2018, Simpson 2020/ Yan 2020.

W badaniach dotyczących wnioskowanej interwencji nie można wyodrębnić danych dla populacji pediatrycznej, oprócz badania CONTINUATION, które przedstawia dane dla populacji zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej (30 pacjentów było w wieku  $\geq 12$  do  $< 18$  lat, 33 osoby w wieku od 6 do  $< 12$  lat, a 32 osoby w wieku  $< 6$  lat).

Wnioskodawca zaprezentował dane z badania CONTINUATION dla populacji dzieci w wieku  $\geq 12$  do  $< 18$  lat. Uzyskano skuteczność hemostatyczną doskonałą / dobrą uzyskano w przypadku 89,1% krwawień. Oszacowany roczny wskaźnik dla krwawień ogółem 2,55 (95%CI: 0,65; 9,95), dla krwawień dostawowych 1,62 (95%CI: 0,52; 5,06), dla krwawień spontanicznych 0,84 (95%CI: 0,12; 5,82). Łączna liczba krwawień ogółem wyniosła 22, krwawień dostawowych 15, podczas gdy krwawień spontanicznych 6. Odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek krwawienia u łącznie 3/6 (50%) pacjentów. Średnia dawka Adynovi na jedną infuzję podawana w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynosiła 65,76 IU/kg masy ciała. Średnia częstość podań leku w skali tygodnia wyniosła 2,37. W skali całego roku ilość zużytego leku wynosiła 7890,8 IU/kg masy ciała. Średnia dawka FVIII zużyta celem wyleczenia krwawienia wynosiła 70,622 IU/kgm.c., a średnia liczba infuzji FVIII podana celem opanowania krwawienia wynosiła 1,5.

<sup>7</sup> <https://zpprzyz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyz/demand/notice/public/9529/details>,  
<https://zpprzyz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyz/demand/notice/public/13075/details> (dostęp: 01.09.2021)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo rurioktokogu alfa pegol z komparatorem Advate. Wnioskodawca wykonał zestawienie danych Adynovi z komparatorem Advate, a do analizy włączono dwa badania CONTINUATION i PROPEL oceniające efektywność kliniczną Adynovi stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz trzy badania dla produktu Advate stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej Mingot Castellano 2018, Megias Vericat 2019, Valentino 2012. Włączone przez wnioskodawcę badania uwzględniały zarówno populację dzieci, młodzieży i dorosłych (CONTINUATION, Mingot Castellano 2018, Valentino 2012) oraz młodzieży i dorosłych (PROPEL, Megias Vericat 2019). W badaniu CONTINUATION dostępne były dane dla Adynovi dla podgrupy zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej (12-17 lat), natomiast w badaniu PROPEL dla populacji  $\geq 12$  lat. W badaniu Mingot Castellano 2018 dostępne były dane dla Advate dla pacjentów o medianie wieku 22 lat (7-53) oraz w wieku  $\leq 15$  lat, w badaniu Megias Vericat 2019 dla pacjentów o medianie wieku 33 lat (IQR 26,5–42,5), a w badaniu Valentino 2012 o medianie wieku 24,5 lat (7-59).

W zakresie rocznego wskaźnika krwawień ogółem ABR dla Adynovi w badaniu PROPEL dla populacji  $\geq 12$  lat mediana (Q1-Q3) wyniosła 2,0 (0,0-4,0) w ramieniu 1-3% aktywności FVIII, a w ramieniu 8-12% aktywności FVIII wyniosła 0 (0-2). W badaniach dla Advate mediana (IQR) wynosi 0 (0,0-2,0) na podstawie publikacji Megias Vericat 2019, natomiast na podstawie publikacji Valentino 2012 wyniosła 2,0 (IQR:6,9). Roczny średni wskaźnik krwawień ogółem w badaniu CONTINUATION w populacji 12-17 lat wyniósł 2,55 (0,65;9,95), w badaniu PROPEL wynosił 3,6 (7,5) w ramieniu aktywności cz. FVIII 1-3% oraz 1,6 (3,4) w ramieniu aktywności cz. FVIII 8-12%, podczas gdy w badaniu Mingot – Castellano 2018 wartość ta dla populacji ogółem wynosiła 1,5 (1,9), a dla populacji  $\leq 15$  lat 0,6 (0,8).

Mediana (Q1-Q3) rocznego wskaźnika krwawień dostawowych (jABR) dla Adynovi w badaniu PROPEL wynosi 0 (0,0-2,0) w ramieniu 1-3% oraz 0 (0-0) w ramieniu 8-12% aktywności FVIII, natomiast w badaniu Megias Vericat 2019 mediana (IQR) wynosiła 0 (0,0-1,0). W badaniu CONTINUATION w populacji 12-17 lat średni (SD) roczny wskaźnik krwawień dostawowych dla Adynovi wynosił 1,62 (0,52;5,06), a w badaniu PROPEL w populacji  $\geq 12$  lat wynosił 2,6 (7,4) w ramieniu 1-3% oraz 1,1 (2,6) w ramieniu 8-12% aktywności FVIII. W badaniu Mingot – Castellano 2018 średnia (SD) wartość dla analogicznego wskaźnika krwawień dostawowych (jABR) dla Advate wynosiła dla populacji ogółem 0,7 (1,1), natomiast  $\leq 15$  lat 0,3 (0,5).

Odsetek chorych u których nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia (bez względu na jego przyczynę) w badaniu PROPEL wynosi 42% (ramię 1-3%) oraz 62% (ramię 8-12%), natomiast w badaniu Valentino 2012 wynosi 26,5%.

Mediana dawki na infuzję cz. VIII w przypadku zastosowania Adynovi w badaniu PROPEL wynosiła 30,3 IU/kg (ramię 1-3%) oraz 38,4 IU/kg (ramię 8-12%), a dla Advate w badaniu Valentino 2012 wyniosła 43 IU/kg. W badaniu CONTINUATION w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką hemofilią, średnia dawka Adynovi na jedną infuzję podawana w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynosiła 65,76 IU/kg masy ciała.

Mediana rocznego zużycia FVIII w przypadku zastosowania Adynovi w badaniu PROPEL wynosiła 3453,9 IU/kg m.c. (ramię 1-3%) oraz 7490,2 IU/kg m.c. (ramię 8-12%). Mediana rocznego zużycia FVIII w przypadku zastosowania Advate w badaniu Valentino 2012 wynosiła 5197,8 IU/kg.

W badaniu CONTINUATION w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką hemofilią, w skali całego roku średnia ilość zużytego leku Adynovi wynosiła 7890,8 IU/kg masy ciała, natomiast w badaniu PROPEL 3860,8 IU/kg masy ciała w ramieniu 1-3% aktywności FVIII oraz 7478,2 IU/kg masy ciała w ramieniu 8-12% aktywności FVIII.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu CONTINUATION nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonu w populacji pacjentów w wieku  $\geq 12-17$  lat. Także w badaniu PROPEL i PROLONG ATE nie odnotowano zgonu w populacji pacjentów w wieku  $\geq 12$ .

W publikacji CONTINUATION analiza w podgrupach ze względu na wiek chorego wskazała, iż w subpopulacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat odnotowano 5 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE. Wszystkie zareportowane przypadki zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem. Zareportowano łącznie 77 przypadków zdarzeń niepożądanych ogółem AE wśród 21 chorych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem Adynovi wystąpiły u 1 chorego. W badaniu PROPEL odnotowano łącznie 9 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 7 chorych (odpowiednio 4 oraz 5 przypadków w każdym z ramion). W ramieniu I badania były to: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie wyrostka robaczkowego oraz ropień kończyny dolnej, złamanie kości promieniowej, natomiast w ramieniu II badania: inhibicja FVIII, złamanie ręki, uraz głowy, uraz wielonarządowy, skaleczenie oraz wystąpienia inhibitora cz. VIII. Odnotowano 204 przypadki zdarzeń niepożądanych AE, które wystąpiły u 70 chorych, a częstość występowania AE była zbliżona pomiędzy porównywanymi ramionami

badania. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, wystąpiły odpowiednio u 2 pacjentów w ramieniu badania, gdzie utrzymywano niższą docelową aktywność FVIII oraz u 2 pacjentów w grupie chorych gdzie utrzymywano wyższą docelową aktywność FVIII. W trakcie trwania badania PROLONG ATE u 5 pacjentów odnotowano występowanie SAEs. Wszystkie przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

W badaniu CONTINUATION nie odnotowano przypadków wystąpienia inhibitora. W badaniu PROPEL podano, iż jeden pacjent (1,7%), przyjmujący Adynovi (ramię wyższej docelowej aktywności FVIII) doświadczył przejściowego podwyższenia miana przeciwciał (0,6 BU) w ósmym tygodniu leczenia, które ustąpiło samoistnie przed zakończeniem badania. W badaniu PROLONG ATE nie odnotowano przypadku wystąpienia inhibitora FVIII.

Wnioskodawca wykonał zestawienie danych Adynovi z Advate. W badaniu dla Adynovi (PROPEL, CONTINUATION) nie odnotowano przypadku wystąpienia zgonu, podobnie jak w badaniu Valentino 2012 dla Advate. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu dla Adynovi PROPEL (ramię 1-3%) wynosiła 59,6%, a w badaniu CONTINUATION wynosiła 70% dla populacji 12-17 lat. W badaniu dla Advate Valentino 2012, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 60,3%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu PROPEL (ramię 1-3%) wynosiła 5,3%, a w badaniu CONTINUATION 13,3% dla populacji 12-17 lat. W badaniu dla Advate Valentino 2012 częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 13%.

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

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów, porównując wnioskowaną technologię z oktokoziem alfa (produkt leczniczy Advate), przy założeniu o porównywalnej skuteczności obu interwencji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie rurioktokogu alfa pegol w profilaktyce krwawień w populacji chorych w wieku 12-18 lat z ciężką hemofilią A jest [redacted] od profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem oktokoziem alfa.

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, **w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej wynosi [redacted]

Do głównych ograniczeń należy niepewność związana ze zużyciem rurioktokogu alfa pegol, co przekłada się na niepewność związaną z kosztem profilaktyki z zastosowaniem wnioskowanej technologii.

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

Populację docelową wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) objęte programem lekowym B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD 10 D66, D67)” i zakwalifikowane do modułu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki krwawień. Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym produktu Adynovi.

Populacja uwzględniona w analizie jest znacznie zawężona w odniesieniu do populacji docelowej wskazanej we wniosku, tj. zgodnej z zaakceptowanym programem lekowym. Wątpliwości w tym aspekcie przedstawiono szerzej w rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego/ rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.

Wprowadzenie finansowania preparatu Adynovi w ramach PL B. 15 będzie wiązało się z:

W związku z tym, iż czynniki krzepnięcia nabywane są na zasadzie przetargów realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ o zaopatrzeniu w dany preparat decyduje koszt umożliwiająca wygraną w przetargach, prognozowanie kosztów konkretnych preparatów jest obarczone dużą niepewnością.

Dodatkowo 20.09.2021 rozstrzygnięto postępowanie przetargowego nr ZPP-78/21, dotyczące dostaw czynnika krzepnięcia VIII na lata 2022-2023. Rozstrzygnięcie powyższego przetargu, podważa przyjęte w scenariuszu



istniejącym założenia w zakresie kosztów i wyboru istniejącej praktyki klinicznej w populacji pacjentów wcześniej leczonych czynnikami osoczopochodnymi.

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

Uwagi do zapisów programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8 niniejszego opracowani.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną PTAC 2019 i 2 rekomendacje negatywne HAS 2019 i IQWIG 2018. W rekomendacji pozytywnej PTAC 2019 rekombinowany czynnik krzepnięcia Adynovate został uznany za klinicznie równoważny czynnikowi rFVIII<sub>FC</sub> i uznano za zasadne finansowanie czynników o przedłużonym okresie półtrwania rFVIII w przypadku hemofilii A. W rekomendacji negatywnej HAS 2019 podkreślono niewystarczającą korzyść kliniczną uzasadniającą refundację Adynovi w przypadku hemofilii A, ze względu na niepewność co do długoterminowych konsekwencji akumulacji PEG w tkankach oraz brak jakichkolwiek danych wykazujących, że Adynovi zapewnia korzyści w porównaniu z dostępnymi opcjami alternatywnymi. W rekomendacji negatywnej IQWIG 2018 nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej z zastosowania produktu leczniczego Adynovi w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku od 12 lat z wrodzoną hemofilią A.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>„Analiza kliniczna, analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet oraz analiza racjonalizacyjna nie spełniają §4, §5, §6 oraz §7 rozporządzenia w całości, ponieważ przedłożone przez wnioskodawcę analizy HTA nie odpowiadają populacji docelowej wskazanej we wniosku, tj. zgodnej z zaakceptowanym programem lekowym.</p> <p>W szczególności, uzgodniony program lekowy dotyczy populacji szerszej niż uwzględniona w analizach wnioskodawcy, tj. nie zawęża populacji wnioskowanej do dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).”</p>	NIE	<p><u>Uzasadnienie wnioskodawcy</u></p> <p>„(...) Należy zwrócić uwagę, że przedmiotowy program lekowy jest szczególnie, nie wyodrębnia bowiem poszczególnych substancji czynnych refundowanych w jego ramach, referując wyłącznie do typu czynnika (w tym przypadku „rekombinowany czynnik VIII o przedłużonym działaniu”). Przedmiotowa okoliczność niejako uniemożliwia uszczegółowienie w jego ramach populacji pacjentów, którzy będą mieli możliwość skorzystania z terapii lekiem Adynovi. Ponadto, przedział oraz sposób dawkowania (kolumna „Schemat dawkowania leków w programie”) terapii stosowanych w ramach programu lekowego B.15, został ustalony w sposób obejmujący jego zakresem dawki dla wszystkich czynników objętych refundacją w ramach przedmiotowego programu lekowego. Jednocześnie odstąpiono od zapisu definiującego częstotliwość dawkowania umożliwiając tym samym wprowadzenie personalizacji profilaktyki, która obecnie jest standardem w populacji pediatrycznej. (...)</p> <p>Populacja włączona do badań klinicznych z zastosowaniem Adynovi obejmowała obie grupy pacjentów (kryterium włączenia dopuszczało udział w badaniu pacjentów z ciężką hemofilią, którzy przyjmowali w ramach profilaktyki lub leczenia na żądanie leki osoczo pochodne lub rekombinowane – z racji wieku pacjentów nie można mówić o pacjentach „nowozdiagnozowanych”) – zatem udowodniono skuteczność kliniczną w całej populacji pacjentów objętych programem (biorąc pod uwagę główne kryterium różnicujące – wcześniejsze stosowanie produktów osoczo pochodnych). W związku z tym, iż produkt leczniczy Adynovi może być stosowany w obu populacjach zdefiniowanych w ramach programu lekowego, jedynym ograniczeniem jest wiek pacjentów.</p>  <p>Na podstawie dotychczasowej praktyki w zakresie postępowań przetargowych można zauważyć bowiem zróżnicowanie kryteriów występujących pomiędzy poszczególnymi przetargami np. w najnowszym postępowaniu przetargowym - całkowite odejście od kryterium ceny w części NFZ na rzecz kosztu terapii i profilu farmakokinetycznego.</p> <p>Niemniej jednak to Charakterystyka Produktu Leczniczego ostatecznie weryfikuje możliwość użycia leku w zadeklarowanej dawce i populacji docelowej. Zgodnie bowiem z zapisami specyfikacji przetargowej Wnioskodawca każdorazowo zobowiązany jest do dostarczenia Charakterystyki Produktu Leczniczego celem „potwierdzenia zgodności</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		oferowanych dostaw z wymaganiami, cechami lub kryteriami określonymi w opisie przedmiotu zamówienia lub kryteriami oceny ofert lub wymaganiami związanymi z realizacją zamówienia."
<p>„Dodatkowo wnioskodawca nie uwzględnił technologii alternatywnej w postaci osoczopochodnych czynników krzepnięcia refundowanych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Zgodnie z opisem programu lekowego B.15 oraz aktualnym stanem refundacyjnym w Polsce w populacji pacjentów objętych modułem wtórnej profilaktyki krwawień jest możliwość zamiennego stosowania osoczopochodnego oraz rekombinowanego czynnika VIII krzepnięcia. W związku z uwzględnieniem osoczopochodnych czynników krzepnięcia w analizie klinicznej i analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy, w ramach zachowania spójności należałoby również w analizie ekonomicznej uwzględnić wyżej wymieniony komparator (Wytyczne AOTMiT 2016: „Również w zakresie doboru komparatorów analiza ekonomiczna powinna być spójna z analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną”). Ponieważ założenia dotyczące populacji i komparatorów determinują zakres każdej z analiz HTA, przedłożone analizy należy w całości uznać za nieodpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu.”</p>	TAK	<p><u>Uzasadnienie wnioskodawcy</u></p> <p>„(...) Dokonano wyboru produktu leczniczego Advate jako komparatora dla wnioskowanej technologii, tj. produktu leczniczego Adynovi. W dniu złożenia wniosku był to jedyny koncentrat czynnik krzepnięcia VIII stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” w rozważanej populacji, zgodnie z przedstawioną analizą wyników postępowań przetargowych z dostawami na 2021 rok na potrzeby ww. programu.</p> <p>Mając na uwadze, że do przetargu mogą zostać zgłoszone wszystkie refundowane koncentraty, w ramach analizy klinicznej poszerzono listę wybranych komparatorów m.in. o dodatkowe produkty lecznicze obecne na wykazie leków refundowanych do stosowania w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” tj. produkty lecznicze Afstyla, Beriate, Elocta, Immunate, NovoEight, Octanate.</p> <p>Zgodnie z rekomendacją nr 110/2019 Prezesa AOTMiT, dotyczącą oceny zasadności finansowania innego cz. VIII tj. produktu leczniczego Afstyla „należy jednak spodziewać się, że w związku z rekomendacjami klinicznymi, wypieranie z rynku czynników osoczopochodnych i rekombinowanych I generacji będzie postępować i w procedurach przetargowych de facto wybór będzie dokonywany pomiędzy produktami rekombinowanymi ≥ II generacji (choćby znaczna liczba chorych, którzy rozpoczęli terapię czynnikami osoczopochodnymi taką właśnie terapię kontynuują)”. Aktualnie jednak wszyscy pacjenci z populacji docelowej objęci programem lekowym otrzymują personalizowaną profilaktykę krwawień z użyciem produktu leczniczego Advate, tj. czynnika rekombinowanego III generacji.</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, iż przetarg przeprowadzony w latach 2019/2020 na dostawę czynnika VIII w ramach programu lekowego B.15 po raz pierwszy został przeprowadzony w oparciu o zmodyfikowaną specyfikację – główny nacisk położono na koszt 28-dniowej terapii w oparciu o zadeklarowaną przez oferenta liczbę jednostek/kg masy ciała pacjenta. Należy zauważyć, iż w przypadku przekroczenia przez pacjenta zadeklarowanej liczby jednostek/kg/28 dni koszt dodatkowych jednostek użytych w ramach personalizowanej profilaktyki pokrywa oferent.</p> <p>Zatem każda oferta zawierała dwie zmienne, w sposób istotny wpływające na całkowity koszt profilaktyki w ramach programu. Już samą cenę potencjalnie zaoferowaną dla produktu osoczopochodnego trudno byłoby oszacować, biorąc pod uwagę erozję cen produktów osoczopochodnych oferowanych przez ostatnie 2 lata chociażby w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Natomiast konieczność kalkulacji rzeczywistych kosztów terapii w oparciu zarówno o zadeklarowane przez producenta zużycie czynnika VIII jak i rzeczywiste zużycie wynikające z profilu farmakokinetycznego pacjenta czyni ją niemożliwą do przeprowadzenia dla każdego innego czynnika VIII oprócz Advate. Jak już wyżej podkreślono, przetarg w nowej formule został po raz pierwszy przeprowadzony w latach 2019/2020, zatem nie są dostępne dane, które pozwoliłyby na przeprowadzenie wiarygodnych obliczeń dla produktów osoczopochodnych.</p> <p>Reasumując, zasadne zatem wydaje się uwzględnienie w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet wyłącznie produktu leczniczego Advate, obecnie stosowanego w całej rozważanej populacji rekombinowanego czynnika krzepnięcia III generacji w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>Na podstawie dwóch rozstrzygniętych przetargów (ZPP-198/19 i ZPP-74/20) w analizie przyjęto, że jedynym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII stosowanym w ramach programu B.15 we wnioskowanej populacji jest produkt leczniczy Advate, który ma pokrywać 100% miesięcznego zapotrzebowania do 31 grudnia 2021 r. Wybór produktu</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		Advate na 2021 w powyższych dwóch przetargach praktycznie wyklucza udział czynników osoczopochodnych. Dodatkowo 20.09.2021 rozstrzygnięto postępowanie przetargowe nr ZZP-78/21, dotyczące dostaw czynnika krzepnięcia VIII na lata 2022-2023 (populacja 6-18 lat wcześniej leczona czynnikami osoczopochodnymi). Opublikowane na stronie Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia dane wskazują, że wybrano ofertę Novo Nordisk na preparat NovoEight (turoctocog alfa).
„W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych danych dotyczących dawkowania (zużycia) rurioktokogu alfa pegol na podstawie wyników z analizy klinicznej, np. według badania CONTINUATION. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.: „Dane dotyczące względnej efektywności porównywanych interwencji powinny pochodzić z przeprowadzonej analizy klinicznej.” Oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, nie zostały przedstawione w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia). Oszacowania i kalkulacje w wariancie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka nie zostały dokonane na podstawie danych dotyczących ceny zbytu netto przedstawionych we wnioskach refundacyjnych.”	NIE	Agencja podtrzymuje swoje stanowisko.
„Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie zostały przedstawione w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 6. ust. 4 Rozporządzenia). Oszacowania i kalkulacje w wariancie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka nie zostały dokonane na podstawie danych dotyczących ceny zbytu netto przedstawionych we wnioskach refundacyjnych.”	NIE	<p><u>Uzasadnienie wnioskodawcy</u></p> <p>„(...) Należy nadmienić, iż zakup koncentratów FVIII odbywa się w ramach postępowań przetargowych przeprowadzanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a ocena poszczególnych FVIII oferowana w przetargach znacząco różni się od cen zbytu netto widniejących w Obwieszczeniu MZ. W praktyce zatem wariant bez RSS nie ma zastosowania, co potwierdza opinia Prezesa AOTMiT<sup>8</sup>.</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>koszt wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Adynovi) proponowany przez Wnioskodawcę w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).</li> </ul> <p>Odstąpiono od wykorzystania kosztów opartych na cenach zbytu netto (tj. bez RSS), ponieważ nie odnoszą się one do faktycznej praktyki refundacyjnej w zakresie zakupu koncentratów czynnika krzepnięcia VIII na potrzeby programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Ceny zbytu netto ustalone na etapie wydawania decyzji refundacyjnych dla produktów objętych refundacją w</p>

<sup>8</sup> Rekomendacja nr 110/2019 Afstyła (lonococog alfa)

[http://www.bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/196/REK/RP\\_110\\_2019\\_Afstyla\\_publicacja.pdf](http://www.bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/196/REK/RP_110_2019_Afstyla_publicacja.pdf)

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		ramach powyższego programu nie mają praktycznego zastosowania na żadnym etapie zakupu/rozliczania produktu.”

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

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego: Nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA.

Analiza kliniczna: Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku, poza badaniem CONTINUATION.

Analiza ekonomiczna: brak

Analiza wpływu na budżet: brak

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>CONTINUATION (Chowdary 2020)</b>	Chowdary P. 2020 i wsp. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, openlabel, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> . 2020;00:1–11. DOI: 10.1111/hae.14052
<b>CONTINUATION (Chowdary 2020)</b>	Chowdary P. 2020 i wsp. Efficacy and safety results from the phase 3b, open-label, multicentre, Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. Appendix S1.
<b>PROPEL (Klamroth 2020)</b>	Klamroth R. i wsp. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: Results from the phase 3 PROPEL study. <i>American Society of Hematology</i> 2021. VOLUME 137, NUMBER 1
<b>PROLONG-ATE (Konkle 2015)</b>	Konkle B. A i wsp. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. <i>Blood</i> . 2015 Aug 27; 126(9): 1078–1085. Prepublished online 2015 Jul 8. doi: 10.1182/blood-2015-03-630897: 10.1182/blood-2015-03-630897
<b>PROLONG-ATE (abstrakt Konkle 2015a)</b>	Konkle B. I wsp. Bleeding patterns evaluated during prophylaxis with a full-length pegylated recombinant factor VIII (bax 855) with extended half-life in hemophilia A. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> (2015) 13 SUPPL. 2 (356-357). Date of Publication: June 2015
<b>Mignot Castellano 2018</b>	Mignot Castellano M.E i wsp. Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic- guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFIT. <i>Haemophilia</i> . 2018;1–6.
<b>Megias-Vericat 2019</b>	Megias-Vericat J.E. i wsp. Bayesian pharmacokinetic-guided prophylaxis with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A. <i>Thrombosis Research</i> 174 (2019) 151–162
<b>Valentino 2012</b>	Valentino L.A. i wsp. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management . <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> , 10: 359–367
<b>PROLONG ATE</b>	Strona clinicaltrials <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01736475">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01736475</a> – (dostęp 07.09.2021)
Wytyczne kliniczne i refundacyjne	
<b>BSH 2020</b>	British Society for Haematology. (2020). Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. <i>British Journal of Haematology</i> , 2020, 190, 684–695
<b>HAS 2019</b>	Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY. ADYNOVI (rurioctocog alfa pegol), antihemophilic factor (factor VIII). April 2019
<b>IQWiG 2018</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG-Berichte – Nr. 658 Rurioctocog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0. 13.08.2018
<b>NHG 2020</b>	Nordic Hemophilia Guidelines. Published online Last updated: January 2020 Next update: 2021.
<b>PTAC 2019</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – strona <a href="https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/proposal-for-changes-to-funded-haemophilia-treatments">https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/proposal-for-changes-to-funded-haemophilia-treatments</a> (dostęp 07.09.2021 r.)
<b>PTHIT 2016</b>	Windyga J. . i wsp. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowiklanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). <i>Acta Haematologica Polonica</i> Volume 47, Issue 2, April–June 2016, Pages 86-114
<b>WFH 2020</b>	World Federation of Hemophilia Srivastava E., Santagostino E., Dougall A. et al. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. <i>Haemophilia</i> 26(Suppl 6):1–158.
Pozostałe publikacje	
<b>AWA Afstyla OT.4331.51.2019</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Afstyla (lonoctocog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” Nr: OT.4331.51.2019
<b>ChPL Adynovi</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Adynovi (rurioktokog alfa pegol) – (dostęp 07.09.2021)
<b>EMA 2019</b>	EMA No 1901/2006. EMA/467702/2019 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adynovi-h-c-4195-p46-0081-epar-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adynovi-h-c-4195-p46-0081-epar-assessment-report_en.pdf</a> (dostęp 21.09.2021 r.)
<b>FAERS</b>	Strona <a href="https://www.fda.gov/media/123626/download">https://www.fda.gov/media/123626/download</a> (dostęp 10.09.2021 r.);
<b>Lieuw 2017</b>	Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? <i>Journal of Blood Medicine</i> 2017:8
<b>Szczeklik 2021</b>	Strona <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2.">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2.</a> (dostęp 08.09.2021 r.)
<b>ZZP</b>	<a href="https://zpprzyymz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyymz/demand/notice/publiczpz/">https://zpprzyymz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyymz/demand/notice/publiczpz/</a> (dostęp: 06.09.2021) <a href="https://zpprzyymz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyymz/demand/notice/public/9529/details">https://zpprzyymz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyymz/demand/notice/public/9529/details</a> , <a href="https://zpprzyymz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyymz/demand/notice/public/13075/details">https://zpprzyymz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyymz/demand/notice/public/13075/details</a> (dostęp: 01.09.2021)

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Adynovi (rurioctocogum alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) - analiza problemu decyzyjnego, ██████████ ██████████ Kraków 2021 r.
- Załącznik 2. Adynovi (rurioctocogum alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) - Aneks do Analizy Efektywności Klinicznej, Kraków 2021 r.
- Załącznik 3. Adynovi (rurioctocogum alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) - analiza efektywności klinicznej, ██████████ ██████████ Kraków 2021 r.
- Załącznik 4. Adynovi (rurioctocogum alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – analiza ekonomiczna, ██████████ ██████████ Kraków 2021 r.
- Załącznik 5. Adynovi (rurioctocogum alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████ ██████████ Kraków 2021 r.
- Załącznik 6. Adynovi (rurioctocogum alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – analiza racjonalizacyjna, ██████████ ██████████ Kraków 2021 r.
- Załącznik 7. Pismo Wnioskodawcy z dnia 13 września 2021 z uzupełnieniami i komentarzami do uwag AOTMiT przekazanych w ramach pisma OT.4231.36.2021.TI.10