

## Rekomendacja nr 117/2021

z dnia 8 października 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml, kod EAN: 00642621067132;
- Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067125;
- Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067118;
- Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067101;

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

#### Uzasadnienie rekomendacji

Należy podkreślić, że głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednie i pośrednie ocenianej technologii z wybranymi komparatorami, tj. koncentratami czynnika krzepnięcia VIII osoczopochodnymi i rekombinowanymi możliwymi do zastosowania we wnioskowanej populacji pacjentów.

W związku z powyższym, w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej technologii, wnioskodawca dokonał zestawienia danych oceniających efektywność kliniczną produktu leczniczego Adynovi vs wybrane komparatory, w tym przedstawiono m.in. zestawienie danych dla Adynovi (na podstawie badań CONTINUATION i PROPEL) i komparatora Advate (w oparciu o badania Mingot Castellano 2018, Megias Vericat 2019, Valentino 2012) stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej. Produkt leczniczy Advate, który został wybrany jako główny komparator dla wnioskowanej technologii

aktualnie finansowany jest w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

W dostępnych badaniach, dotyczących ocenianej interwencji, nie można wyodrębnić danych dla populacji pediatrycznej, z wyjątkiem badania jednoramiennego CONTINUATION, które przedstawia dane dla populacji zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej.

W badaniu CONTINUATION uzyskano skuteczność hemostatyczną doskonałą / dobrą uzyskano w przypadku 89,1% krwawień. Oszacowany roczny wskaźnik dla krwawień ogółem wynosił 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).

Wyniki badań dla produktu leczniczego Adynovi wskazują, że wnioskowana technologia jest skuteczna, jednak nie jest możliwe wnioskowanie w zakresie przewagi bądź równoważności leku Adynovi względem alternatywnych opcji terapeutycznych.

Wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy, przeprowadzonej metodą minimalizacji kosztów, wskazują, że stosowanie leku Adynovi jest droższe od komparatora Advate o ok.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność związana ze zużyciem rurioktokogu alfa pegol, co przekłada się na niepewność związaną z kosztem profilaktyki z zastosowaniem wnioskowanej technologii. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości zużycia rurioktokogu alfa pegol –

. Ponadto zaobserwowano znaczne różnice w zużyciu rurioktokogu alfa pegol pomiędzy badaniami włączonymi do analizy klinicznej, co również wskazuje na niepewność związaną z tym parametrem.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Adynovi w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną o ok. rocznie z perspektywy NFZ.

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

Dwie europejskie agencje HTA francuska HAS i niemiecka IQWiG wydały negatywne rekomendacje dla wnioskowanej technologii uzasadniając, że lek Adynovi nie zapewnia istotnych korzyści w porównaniu z dostępnymi opcjami alternatywnymi.

Mając na uwadze możliwość zwiększenia panelu dostępnych opcji terapeutycznych, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii można uznać za zasadne wyłącznie pod warunkiem

. Ponadto należy także zwrócić uwagę na konieczność ograniczenia wskazań w programie lekowym dla leku Adynovi, w taki sposób, aby były one zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml, kod EAN: 00642621067132 z ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE];
- Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067125 z ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE];
- Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067118 z ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE];
- Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067101 z ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE];

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach [REDAKTOWANE]

### **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. W Polsce prawie 100% dorosłych chorych z ciężką postacią hemofilii jest inwalidami w zakresie układu ruchu.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca jako komparator główny wskazał produkt leczniczy Advate (oktokog alfa), dodatkowo uwzględnił koncentraty czynnika VIII, w tym osoczopochodne (produkty lecznicze: Beriate, Octanate, Immunate) oraz rekombinowane (produkty lecznicze: NovoEight, Afstyla i Elocta), stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej, co pozostaje w zgodzie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, opinią eksperta i opcjami terapeutycznymi finansowanymi / dostępnymi w Polsce.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Rurioktokog alfa pegol jest pegylowanym, rekombinowanym ludzkim czynnikiem VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Aktywność terapeutyczna rurioktokogu alfa pegol pochodzi od oktokogu alfa, który jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Oktokog alfa zostaje następnie kowalencyjnie sprzężony z odczynnikiem PEG. Reszta PEG jest sprzężona z produktem leczniczym oktokog alfa w celu zwiększenia okresu półtrwania w osoczu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazanie leku Adynovi obejmuje leczenie i profilaktykę krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia do programu lekowego. Uzgodniony program lekowy dotyczy populacji dzieci od 1. dnia życia. Zatem

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania, oceniające efektywność kliniczną Adynovi stosowanego u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII):

- badanie CONTINUATION, badanie IIIb fazy, jednoramienne, 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 randomizowane, otwarte, 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), jednoramienne, 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, jednoramienne, oceniające efektywność kliniczną Adynovi w profilaktyce okołoperacyjnej w populacji pacjentów z ciężką hemofilią typu A.

Badania CONTINUATION i PROLONG ATE wnioskodawca ocenił w skali opracowanej przez NICE na 8/8 pkt. Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania PROPEL przeprowadzono według zaleceń Cochrane odnotowując wysokie ryzyko w domenie zaślepienie pacjentów i personelu, nieznanie w domenach: zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe, selektywna prezentacja wyników, inne źródła błędów oraz niskie w pozostałych ocenianych domenach.

Dodatkowo wnioskodawca zidentyfikował 5 retrospektywnych badań dla rurioktokogu alfa pegol (produkt Adynovi) w których stosowano Adynovi w zakresie profilaktyki standardowej u pacjentów z hemofilią typu A.

W przypadku komparatorów do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 9 badań klinicznych dla octocogu alfa (produkt Advate) w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej, w tym 2 badania randomizowane (Valentino 2012, Tarantino 2004) oraz 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;

Mając na uwadze, że wnioskowane wskazanie dotyczy profilaktyki spersonalizowanej w niniejszej rekomendacji odstąpiono od szczegółowego przedstawiania wyników badań dotyczących profilaktyki standardowej, okołoooperacyjnej oraz leczenia doraźnego krwawień.

Ponadto, w badaniach dotyczących wnioskowanej interwencji nie było możliwe wyodrębnienie danych dla populacji pediatrycznej, z wyjątkiem 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 jako główny komparator dla wnioskowanej technologii przyjął produkt leczniczy Advate, który jest finansowany w obowiązującym programie lekowym.

Zatem w niniejszej rekomendacji przedstawiono podsumowanie wyników w zakresie oceny skuteczności stosowania leku Adynovi dla populacji zbliżonej pod względem wieku do wnioskowanej populacji docelowej na podstawie badania CONTINUATION oraz zestawienie danych oceniających efektywność kliniczną w ramach profilaktyki spersonalizowanej ocenianej technologii - Adynovi (na podstawie badań CONTINUATION i PROPEL) i komparatora Advate (w oparciu o badania Mingot Castellano 2018, Megias Vericat 2019, Valentino 2012).

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności produktu leczniczego Adynovi w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A oraz zestawienia danych Adynovi vs wybrane komparatory przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji oraz w analizie klinicznej wnioskodawcy.

#### *Skuteczność kliniczna*

#### Podsumowanie wyników badania CONTINUATION

Wnioskodawca zaprezentował dane z badania CONTINUATION dla populacji dzieci w wieku  $\geq 12$  do  $< 18$  lat.

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.

#### Zestawienie danych Adynovi vs Advate

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność ruriotokogu alfa pegol (produktu Adynovi) z komparatorem Advate.

W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił zestawienie danych oceniających efektywność kliniczną w ramach profilaktyki spersonalizowanej ocenianej technologii - Adynovi (na podstawie badań CONTINUATION i PROPEL) oraz komparatora Advate (w oparciu o badania Mingot Castellano 2018, Megias Vericat 2019, Valentino 2012).

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 dla Adynovi dostępne były dane 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 dane dla Advate dotyczyły pacjentów o medianie wieku 22 lat (7-53) oraz w wieku  $\leq 15$  lat, w badaniu Megias Vericat 2019 pacjentów o medianie wieku 33 lat (IQR 26,5– 42,5), a w badaniu Valentino 2012 o medianie wieku 24,5 lat (7-59).

Zestawienie wyników przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- 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;9,95), 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.

### *Bezpieczeństwo*

Wnioskodawca przedstawił zestawienie danych dla Adynovi oraz dla Advate dla następujących punktów końcowych:

- **Zgony**

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

- **Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem**

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**

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%.

### Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie zidentyfikował alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Adynovi/Adynovate wśród pacjentów z hemofilią typu A na stronach EMA (European Medicines Agency), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz WHO\_UMC.

Na stronie FDA (Food and Drug Administration) 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.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Adynovi działania niepożądane leku występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to bóle głowy, zaś często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zawroty głowy, nudności, biegunka i wysypka.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ m.in. brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Adynovi względem wybranych komparatorów. 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.

Ponadto zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- 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.
- Brak jest badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Mając na uwadze powyższe wnioskowanie w zakresie odnośnie efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych jest obarczone niepewnością.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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



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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł).

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

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 wnioskowanego programu lekowego została przeprowadzona z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA).

Założenia analizy:

- komparatory: oktokog alfa (produkt Advate) – finansowany w ramach obowiązującego PL,
- 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,
- uwzględnione koszty: medyczne koszty bezpośrednie w postaci kosztów ponoszonych na koncentraty czynnika krzepnięcia VIII. Koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty monitorowania zostały uznane za nieróżniące, wobec czego nie uwzględniono ich w analizie.

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.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ alternatywnych wartości dotyczących zużycia analizowanych czynników krzepnięcia oraz masy ciała pacjentów na wyniki analizy ekonomicznej.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że żaden z testowanych scenariuszy nie zmienił wnioskowania z analizy podstawowej. Parametrami, przy których odnotowano skrajne wartości, tj. największy spadek i wzrost wyniku w porównaniu do wartości podstawowej były:

#### Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność związana ze zużyciem rurioktokogu alfa pegol, co przekłada się na niepewność związaną z kosztem profilaktyki z zastosowaniem wnioskowanej technologii. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości zużycia rurioktokogu alfa pegol, również na podstawie badania PROPEL – [redacted]

[redacted]. Jednak patrząc na wyniki analizy klinicznej, można zaobserwować znaczne

różnice w zużyciu pomiędzy badaniami dla rurioktokogu alga 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). Tym samym, znaczne różnice w szacowanym rocznym zużyciu tego samego leku w zależności od źródła danych, wskazują na niepewność związaną z tym parametrem.

Pozostałe ograniczenia analizy ekonomicznej przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)**

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

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 również wyniosła [REDACTED]. Niemniej jednak w modelu oszacowano także cenę progową Adynovi, przy której różnica kosztów stosowania interwencji i komparatora jest równa zero, co przedstawiono powyżej.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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)”.

Założenia analizy:

- 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: 2 letni, począwszy od 1 stycznia 2022 roku,
- uwzględnione koszty: analogicznie jak w analizie ekonomicznej,
- komparatory: produkt leczniczy Advate finansowany w ramach obowiązującego PL,
- liczebność populacji – [redacted] pacjentów w I oraz w II roku analizy.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej 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 wydatki płatnika publicznego wzrosną do [redacted] w roku 2022 i 2023. [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów modelu związanych:

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

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości wariantem minimalnym powodującym największe obniżenie inkrementalnych wydatków NFZ, [redacted]

#### Ograniczenia analizy

W związku z faktem, że czynniki krzepnięcia nabywane są na zasadzie przetargów realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ, o okresowym zaopatrzeniu w dany preparat decyduje koszt

umożliwiający wybór danej terapii w przetargach, natomiast prognozowanie kosztów konkretnych preparatów jest obarczone 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 osoczo pochodnymi). Opublikowane na stronie Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia dane wskazują, że wybrano ofertę 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.

Pozostałe ograniczenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

[Redacted]

[Redacted]

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

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).

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  $\geq 18$  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.

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.

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.

Reasumując, 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 dostawy 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 nieleczonej czynnikami osoczopochodnymi.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Podsumowując,

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2016 (polskie);
- British Society for Haematology (BSH) 2020 (brytyjskie);
- Nordic Hemophilia Guidelines (NHG) 2020 (kraje nordyckie);
- World Federation of Haemophilia (WFH) 2020 (światowe).

Zgodnie z wytycznymi PTHiT 2016, WFH 2020, NHG 2020 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 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 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) połączonych z fragmentem Fc immunoglobuliny G (rFVIII-Fc, efmoctocogum alfa). W rekomendacjach BSH 2020 wskazano, że rekombinowane produkty FVIII o przedłużonym okresie półtrwania EHL należy stosować tylko wtedy, gdy zapewniają wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu ze standardowymi produktami. Według wytycznych NHG 2020 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. Nie odniesiono się również do różnic lub ich braku w zakresie skuteczności czy bezpieczeństwa pomiędzy dostępnymi produktami zawierającymi rFVIII.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono odnaleziono:

1 rekomendację pozytywną

- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2019) Nowa Zelandia

## 2 rekomendacje negatywne

- Haute Autorité de Santé (HAS 2019) Francja;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2018) Niemcy.

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.



## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.07.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.871.2021.14.RBO, PLR.4500.872.2021.14.RBO, PLR.4500.874.2021.14.RBO, PLR.4500.875.2021.14.RBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu: Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml, kod EAN: 00642621067132; Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067125; Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067118; Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml, kod EAN: 00642621067101, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 117/2021 z dnia 4 października 2021 roku w sprawie oceny leku Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2021 z dnia 4 października 2021 roku w sprawie oceny leku Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.
2. 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.