



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 115/2023 z dnia 26 czerwca 2023 roku  
w sprawie zasadności wprowadzenia czynnika VIII o przedłużonym  
działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej  
pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne  
Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wprowadzenia czynnika VIII o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.*

Problem decyzyjny

*Dowody na produkty lecznicze zawierające czynnik VIII o przedłużonym działaniu (Adynovi, Afstyła i Elocta) były przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu populacji pediatrycznej. Obecna ocena dotyczy populacji dorosłych i zasadności wprowadzenia czynników VIII o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”. Zgodnie z zapisami modułu 4 przedmiotowego programu polityki zdrowotnej dotyczy on zapewnienia czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Przeznaczenie leków w ramach tego modułu dotyczy pacjentów zgłoszonych do NCK i w ramach wskazań do podania produktu leczniczego zaakceptowanych przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT. Kryterium kwalifikacji do modułu 4 jest spełnianie łącznie dwóch z trzech niżej podanych kryteriów:*

- 1. Wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu.*
- 2. Opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.*
- 3. Dodatkowe kryteria kwalifikacji wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowia*

*Zgodnie z dokumentami rejestracyjnymi oceniane produkty lecznicze zarejestrowane są w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią*

typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi). Przy czym produkty lecznicze: Afstyla i Elocta mogą być stosowane we wszystkich grupach wiekowych, a produkty lecznicze: Adynovi, Esperoct i Jivi mogą być stosowane u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej.

### Dowody naukowe

Przedstawiono następujące badania wtórne: Minno 2021, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu u pacjentów z hemofilią A oraz Graf 2020, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (LA rFVIII) u wcześniej leczonych pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat, z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią A (endogenne poziomy FVIII  $\leq 2\%$ ).

W Graf 2020, populacje pacjentów włączonych do badań były porównywalne. Średni wiek wynosił od 28,0 do 33,1 lat, u wszystkich pacjentów wewnętrzne poziomy FVIII były  $< 1\%$ . Mediana czasu leczenia wynosiła od 32,1 do 299 tygodni (w badaniach dla lonoctocog alfa i efmoroctocog alfa nie podano czasu trwania leczenia). Liczba pacjentów w populacji ITT w poszczególnych badaniach wynosiła od 134 do 186. W czterech badaniach oceniano odsetek pacjentów, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne przed włączeniem do badania i było to 40% dla lonoctocog alfa, 53% dla efmoroctocog alfa, 72% dla rurioctocog alfa pegol i 80% dla turoctocog alfa pegol. W uwzględnionych w przeglądzie badaniach mediana rocznych krwawień (ABR) wahała się od 1,14 (IQR 0,00 - 4,30) dla lonoctocog alfa do 4,1 (IQR 2,0 - 10,6) dla damoactocog alfa pegol. Średnia ABR oceniona w 3 badaniach była zbliżona i wyniosła: 3,32 dla lonoctocog alfa, 3,7 dla rurioctocog alfa pegol i 3,04 dla turoctocog alfa pegol. Medianę rocznych spontanicznych krwawień (AsBR) przedstawiono w 4 badaniach i w każdym wyniosła 0. Średnia wartość AsBR, oceniana w dwóch publikacjach była porównywalna i wyniosła 2,33 dla lonoctocog alfa oraz 2,1 dla rurioctocog alfa pegol. W trzech badaniach przedstawiono medianę rocznych krwawień do stawów (AjBR), które również były zbliżone i wyniosły od 0 do 0,85. Średni (sd) AjBR odnotowano tylko w badaniu dla rurioctocog alfa pegol i wyniósł 1,8 (3,0). Zużycie czynnika VIII było porównywalne we wszystkich badaniach. Medianę rocznego zużycia zgłoszono w badaniu dla lonoctocog alfa i wyniosło 4282,9 j.m./kg, natomiast średnie roczne zużycie zgłoszono w trzech badaniach: 4472,5 j.m./kg dla lonoctocog alfa, 4845 j.m./kg dla turoctocog alfa pegol, 4497,8 j.m./kg dla damoactocog alfa pegol u pacjentów, u których wystąpiło krwawienie  $> 1$  w fazie wstępnej badania oraz 3341,1 j.m./kg dla damoactocog alfa pegol u pacjentów, u których wystąpiło krwawienie  $< 1$  w fazie wstępnej badania. Dla efmoroctocogu alfa podano średnią i medianę tygodniowego

profilaktycznego zużycia (odpowiednio 77,9 i 85,4 j.m./kg), które w celu umożliwienia porównania z innymi substancjami, zostały przeliczona na wartości roczne (tj. odpowiednio 4050,8 i 4440,8 j.m./kg). Natomiast medianę rocznego zużycia dla rurioctocog alfa pegol (4546 j.m./kg) obliczono na podstawie podanej w badaniu mediany dawki na infuzję (44,6 j.m./kg mc.) i mediany liczby infuzji na tydzień (1,96).

W Minno 2021, odnaleziono 122 publikacji, z których 12 spełniało kryteria włączenia do przeglądu (po 4 dla populacji dorosłych, 4 dla dzieci i 4 dla fazy przedłużonej). Były to badania oceniające jeden z następujących substancji: efmoctocog alfa (rFVIII-Fc, Eloctate/Elocta), rurioctocog alfa pegol (BAX 855, ADYNOVATE/ Adynovi), turoctocog alfa pegol (N8-GP, Esperoct), damoctocog alfa pegol (BAY 94-902, Jivi). W przeglądzie analizowano tylko dane dotyczące pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne. Przedstawiono zestawienie liczby rocznych krwawień z miesięcznym zużyciem rFVIII. Autorzy podają, że optymalne podejście może zapewniać dawkowanie co 3,5 do 4 dni. Dzięki takiemu schematowi leczenia większość koncentratów rFVIII jest w stanie zagwarantować  $ABR < 2$ . Wydłużenie odstępu w infuzjach od 5 do 7 dni może być celowe, u pacjentów u których nie dochodziło do krwawień między kolejnymi dawkami. Jeśli chodzi o miesięczne zużycie, należy wziąć pod uwagę, że standardowy harmonogram profilaktyki wskazuje na zużycie od 450 do 600 j.m./kg. Tak więc w większości przypadków schematy profilaktyki z rFVIII o przedłużonym uwalnianiu wiążą się z oszczędnością zużytego koncentratu. Autorzy przeglądu wskazują, że stosowanie rFVIII o przedłużonym uwalnianiu wydaje się być wysoce skuteczne i bezpieczne. Zmniejszenie odstępów między podaniami do dwóch w tygodniu lub rzadziej, zmniejsza, choć nie eliminuje całkowicie obciążenia chorobą.

Zgodnie z ChPL ocenianych produktów rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne, które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie ze wstrząsem). Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII. Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących czynniki VIII o przedłużonym działaniu z czynnikiem VIII o standardowym czasie działania.

Na podstawie zebranych danych można też wskazać, iż brak jest również badań bezpośrednio porównujących czynniki VIII o przedłużonym działaniu z innymi czynnikiem VIII o przedłużonym działaniu. Należy mieć na uwadze, że hemofilia A jest chorobą rzadką i możliwość przeprowadzenia dużych badań randomizowanych z próbą kontrolną jest ograniczone. Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego programu określający procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy

wskazać, iż nie wykazano lepszej efektywności medycznej czynników VIII o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu u pacjentów z ciężką hemofilią A.

#### Problem ekonomiczny

W ramach analiz ekonomicznych przedstawiono analizę techniką minimalizacji kosztów (dla porównania Afstyla vs Elocta) oraz analizę konsekwencji kosztów (dla porównania Adynovi vs FVIII o standardowym czasie działania) w rocznym horyzoncie czasowym. Inkrementalny koszt finansowania produktu leczniczego Afstyla vs Elocta wyniósł [REDACTED] w populacji dorosłych pacjentów.

W ramach analizy konsekwencji kosztów, oszacowano, że koszt rocznej profilaktyki Adynovi wynosi [REDACTED] w porównaniu do kosztu 133 475,67 PLN określonego dla komparatora.

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowych. Na podstawie uzyskanych wyników (w ramach obliczeń własnych Agencji) można wskazać, że zużycie leków w uwzględnionych pracach jest na podobnym poziomie i szacowany koszt roczny jest zależny od ceny jednostkowej czynnika. Uzyskane wyniki są także spójne z wynikami analiz ekonomicznych Podmiotów Odpowiedzialnych.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego Programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Afstyla prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Adynovi prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej:

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę uwzględniony komparator, przedstawione wyniki dla produktu leczniczego Afstyla nie odzwierciedlają kosztu objęcia finansowaniem „przeciętnego” pacjenta z ciężką hemofilią A leczonego w Polsce. Obecnie większość pacjentów jest leczonych za pomocą osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.

#### Główne argumenty decyzji

1. Nie wykazano lepszej skuteczności czynników VIII o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu u pacjentów z ciężką hemofilią A.
2. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, co nie pozwala na oznaczenie populacji, która miała by być objęta leczeniem czynnikami VIII.
3. Dodatkowa korzyść dla pacjenta wynikająca z rzadszych wstrzyknięć występuje, jednakże brak jest możliwości jej określenia, ponieważ nie znaleziono dowodów na istotną klinicznie poprawę jakości życia poprzez zmniejszenie wymaganej częstości wstrzyknięć.
4. Nie wykazano efektywności kosztowej czynników VIII o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4220.5.2021 „Ocena zasadności wprowadzenia czynnika VIII o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. »Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023«”; data ukończenia: 14.06.2023 r.

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności** CSL Behring GmbH

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Takeda) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Takeda)