



Rekomendacja nr 112/2025

z dnia 8 sierpnia 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Altuvoc (efanezoktokog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” **pod warunkiem** obniżenia kosztów leczenia do kosztów stosowania innych czynników VIII rekombinowanych.

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie efanezoktokogu alfa w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, w programie lekowym B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.

Oceniana technologia jest substytucyjnym leczeniem czynnikiem VIII o przedłużonym działaniu i wymaga podawania dożylnie 1 raz w tygodniu, w dawce zależnej od masy ciała pacjenta. Aktualnie w analizowanej populacji dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem: koncentratów czynnika VIII osoczopochodnych, koncentratów czynnika VIII rekombinowanych, koncentratów czynnika VIII rekombinowanych o przedłużonym działaniu oraz emicizumabu. W przeprowadzonych analizach technologię alternatywną stanowią: rekombinowane koncentraty czynnika VIII (uwzględniono oktokog alfa) oraz emicizumab.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii z przyjętymi w analizie komparatorami. Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o badania rejestracyjne produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) oraz porównania pośrednie względem technologii opcjonalnych (oktokog alfa i emicizumab).

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną, oceniana terapia nie jest opłacalna kosztowo, oszacowany ICUR dla porównania z innymi czynnikami VIII (w analizie oktokog alfa) wielokrotnie przekracza próg opłacalności określony w ustawie o refundacji. Jednocześnie, według oszacowań wnioskodawcy, w porównaniu z emicizumabem terapia lekiem Altuvoc

Przeprowadzona analiza charakteryzuje się jednak ograniczeniami, a jej wyniki należy interpretować z ostrożnością (wnioski dotyczące korzyści efanezoktokogu alfa w porównaniu do terapii opcjonalnych pochodzą z porównań pośrednich).

Uwzględniono także, że objęcie leku finansowaniem w ramach analizowanego programu będzie wiązało się ze znacznym wzrostem wydatków płatnika publicznego – zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet: o ok. w II roku refundacji.

Większość z odnalezionych rekomendacji, wydanych w innych krajach, pozytywnie odnosiło się do refundacji efanezoktokogu alfa w populacji pediatrycznej. W większości dokumentów wskazano jednak warunki finansowania, które najczęściej dotyczyły doprecyzowania populacji docelowej oraz konieczności obniżenia ceny.

Po zapoznaniu się ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości, biorąc pod uwagę ograniczenia analizy klinicznej (głównie brak bezpośrednich danych porównawczych) oraz wysokie koszty ocenianej

technologii, refundację efanezoktokogu alfa uznaje się za zasadną jedynie pod warunkiem zapewnienia kosztów nie wyższych niż aktualnie stosowane leczeni czynnikami VIII.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444261, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444322, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444346, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444353, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444360, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444377, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Zasadne jest umieszczenie produktu leczniczego Altuvoc w istniejącej grupie limitowej (1090.1).

Problem zdrowotny

Hemofilia A to choroba genetyczna, której skutkiem jest niedobór lub brak czynnika VIII (FVIII). Choroba objawia się predyspozycją do krwawień samoistnych i pourazowych.

Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1 na 12 300 mieszkańców (80 - 85% wszystkich chorych ma rozpoznanie hemofilii A). Szacuje się, że częstość występowania hemofilii A wynosi około 1 na 10 000 urodzeń płci męskiej.

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D.66 (dziedziczny niedobór czynnika VIII), w 2024 roku, wynosiła 658 osób w populacji pediatrycznej i 1 613 osób populacji dorosłych.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano: rekombinowane koncentraty czynnika VIII (uwzględniono oktokog alfa) oraz emicizumab.

Wybór komparatora uzano za niepełny, alternatywą są także inne preparaty czynnika VIII (efmoroktokog alfa, moroktokog alfa i rurioktokog alfa pegol).

Opis wnioskowanego świadczenia

Efanezoktokog alfa jest substytucyjnym leczeniem czynnikiem VIII. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Altuvoc jest wskazany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII), we wszystkich grupach wiekowych.

Wnioskowane wskazanie dla efanezoktokogu alfa zostało zawężone względem zarejestrowanego do populacji pediatrycznej (tj. do 18 roku życia) z ciężką hemofilią A, zgodnie z kryteriami w proponowanych programie lekowym B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Altuvoc w celu rutynowej profilaktyki u dzieci to 50 j.m./kg podawane raz na tydzień.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do głównej analizy włączono dwa otwarte, wieloośrodkowe badania rejestracyjne przeprowadzone w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A - XTEND-Kids (pacjenci do 12 r.ż. N=74) i XTEND-1 (pacjenci od 12 r.ż., N=158, w tym w wieku 12-17 lat: n=25).

Pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach obejmowały: rozwój inhibitora FVIIIa tj. wytworzenie przeciwciał neutralizujących p/FVIII (badanie XTEND-Kids) oraz średnią wartość rocznego wskaźnika epizodów krwawień (ABR) (badanie XTEND-1).

Uwzględniono także przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim efanezoktokogu alfa względem innych opcji terapeutycznych (SOBI 2024, Álvarez Román 2024, Klamroth 2024, Tosetto 2023).

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w AWA i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Badania rejestracyjne

- XTEND-Kids (populacja poniżej 12 r.ż.)

W okresie badania (mediana czasu leczenia: 52 tygodnie), u żadnego pacjenta nie odnotowano rozwoju inhibitora FVIII (0%; 95%CI: 0; 5).

Mediana średniego ABR wyniosła 0,00 (IQR: 0; 1,02), a oszacowany na podstawie modelu średni ogólny ABR kształtował się na poziomie 0,89 (95%CI: 0,56; 1,42).

- XTEND-1 (populacja ≥ 12 r.ż.)

W grupie A¹, mediana ABR wyniosła 0,00 (IQR: 0,0; 1,04), a szacowany średni wskaźnik ABR kształtował się na poziomie 0,71 (95%CI: 0,52; 0,97). U 65% pacjentów (u których dane umożliwiały ocenę, n=133) nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, a u 93% wystąpiły mniej niż 2 krwawienia. U 80% badanych w grupie A (n=107) nie odnotowano żadnych epizodów krwawienia samoistnego, a u prawie 72% żadnego krwawienia do stawów (n=96).

Porównania pośrednie

- Efanezoktokog alfa vs czynniki VIII



- Efanezoktokog alfa vs czynniki VIII (pacjenci od 12 r.ż.)

Zgodnie z wynikami analiz MAIC, zastosowanie efanezoktokogu alfa wiązało się z istotnie niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych/nieleczonych), w porównaniu ze stosowaniem oktokogu alfa.

Zgodnie z wynikami metaanalizy, w porównaniu z preparatami FVIII SHL, efanezoktokog alfa wiązał się z istotnie niższą częstością występowania krwawień (zarówno leczonych, jak i jakichkolwiek), samoistnych i dostawowych. W porównaniu z terapiami EHL (jak m.in. rurioktokog alfa pegol

¹ pacjenci z ciężką hemofilią A (≥ 12 lat), którzy przed badaniem byli na profilaktyce FVIII, zatem otrzymywali efanezoktokog alfa 50 j.m./kg m.c. 1x w tyg. przez 52 tyg.

czy efmoroktokog alfa), efanesoktokog alfa wiązał się również z istotnie niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień oraz samoistnych i dostawowych.

- Efanezoktokog alfa vs emicizumab (populacja ≥ 12 r.ż.)

Zgodnie z analizą MAIC efanezoktokog alfa może zapewniać ochronę przed krwawieniami (szczególnie w zakresie jakichkolwiek krwawień i krwawień dostawowych) oraz poprawiać zdrowie stawów w skali HJHS w porównaniu z emicizumabem. Nie odnotowano istotnych różnic dla porównań w zakresie rocznego wskaźnika leczonych krwawień spontanicznych.

Skuteczność praktyczna

Uwzględniono opis pojedynczego przypadku 19-mies. pacjenta z ciężką hemofilią A, gdzie lek miał istotny wpływ na ograniczenie liczby krwawień i akceptowalną tolerancję (Mistretta 2024).

Bezpieczeństwo

Badania rejestracyjne

W badaniu XTEND-Kids zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem odnotowano u ok. 84% pacjentów (n=62). W trakcie badania nie wystąpiły przypadki zgonu, jak również przypadki przerwania leczenia z powodu AEs. Ciężkie AEs występowały u ok. 12% chorych dzieci, natomiast żadne z nich nie było związane z leczeniem.

W badaniu XTEND-1, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) raportowano u 77% pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę efanezoktokogu alfa. Ciężkie AEs odnotowano u 9% chorych. W trakcie trwania badania wystąpił jeden zgon, który nie był związany z wnioskowaną technologią (pacjent z przerzutowym rakiem trzustki).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL

Może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Altuvoc.

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych zgłaszanych dla produktu leczniczego Altuvoc w badaniach klinicznych należały: ból głowy i ból stawów.

Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Ograniczenia

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii z przyjętym w analizie komparatorem. Wnioski na temat większej skuteczności efanezoktokogu alfa względem terapii opcjonalnych pochodzą z porównań pośrednich, zatem charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością.

Należy także zauważyć, że badanie XTEND-1 dotyczyło w dużej mierze populacji szerszej niż wnioskowana, tj. uwzględniało przede wszystkim pacjentów dorosłych (81%). Natomiast w badaniu XTEND-Kids (populacja dzieci do 12 r.ż.) jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano surogatowy punkt końcowy - rozwój inhibitora czynnika VIII.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), w rocznym horyzoncie czasowym. Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Efanezoktokog alfa vs czynniki VIII rekombinowane (oktokog alfa)

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł [REDACTED]

Wartość ICUR przekracza próg opłacalności (217 641 zł/QALY) z ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi: [REDACTED]

Efanezoktokog alfa vs emicizumab

Ograniczenia

Zwraca się uwagę na brak badań długookresowych oraz ograniczone dane dotyczące pacjentów pediatrycznych z hemofilią. Ponadto, wnioskodawca przedstawił porównanie wyłącznie z jednym rekombinowanym czynnikiem VIII, tj. oktokogiem alfa. Pominięto refundowane rekombinowane czynniki VIII, tj. efemoroktokog alfa, moroktokog alfa i rurioktokog alfa pegol.

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Szacowana cena zbytu netto produktu leczniczego Altuvoc, przy której koszt nie jest wyższy niż koszt komparatora (oktokog alfa) wynosi: [REDACTED]

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na [REDACTED] pacjentów w I roku i [REDACTED] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) we wnioskowanym wskazaniu, z uwzględnieniem RSS, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Koszt produktu leczniczego Altuvoc wynosi [REDACTED]

Z kolei w wariancie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, wzrost wydatków płatnika szacowany jest na ok. 122,8 mln zł w I roku i 109,4 mln zł w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Ograniczeniem przedstawionych wyników jest niepewność związana z udziałem w rynku dostępnych w programie leków i technologii ocenianej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na wyniki oszacowań AE i BIA, wskazuje się na konieczność obniżenia ceny leku.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA i SRP.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono pięć aktualnych opracowań wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki i leczenia hemofilii A w populacji pediatrycznej, tj. wytyczne polskie PTOHD 2022, wytyczne międzynarodowe – WFH 2020 i ISTH 2024 oraz rekomendacje BSH 2020 (Wielka Brytania) i MASAC 2022/2024 (USA). Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na konieczność prowadzenia długoterminowej, personalizowanej profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A w każdym wieku oraz na przewagę profilaktyki nad epizodycznym leczeniem krwawień. Zalecane jest rozpoczęcie stosowania profilaktyki u dzieci przed trzecim rokiem życia, najlepiej przed wystąpieniem pierwszego krwawienia do stawów. Rekomendowanym postępowaniem jest stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia, przede wszystkim rekombinowanego FVIII, a w niektórych okolicznościach także koncentratów osoczipochodnych. Alternatywą jest stosowanie emicizumabu. Wytyczne zwracają uwagę na kluczową rolę profilaktyki w zachowaniu zdrowia, w tym funkcji stawów oraz unikaniu powikłań krwawień, również zagrażających życiu.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A: NICE 2025 (UK), ZN 2025 (Królestwo Niderlandów), CDA-AMC 2025 (Kanada), HAS 2024 (Francja), Medicinrådet 2024 (Dania, Duńska Rada Leków) oraz decyzję G-Ba 2024 (Niemcy). Większość rekomendacji była pozytywna warunkowa dla refundacji efanezoktokogu alfa w populacji pediatrycznej (za wyjątkiem rekomendacji pozytywnej wydanej przez HAS). Warunki w ww. dokumentach dotyczyły najczęściej doprecyzowania populacji docelowej oraz konieczności obniżenia ceny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Altuvoc (efanezoktokog alfa) jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.06.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.852.2025.15.WMO, PLR.4500.853.2025.13.WMO, PLR.4500.854.2025.13.WMO, PLR.4500.855.2025.13.WMO, PLR.4500.856.2025.13.WMO, PLR.4500.857.2025.13.WMO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Altuvoc (efanezoktokog alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 105/2025 z dnia 5 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny Altuvoc (efanezoktokog alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”).

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.40.2025 Wnioski o objęcie refundacją leku Altuvoc (efanezoktokog alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2025 z dnia 5 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Altuvoc (efanezoktokog alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”).