

**Rekomendacja nr 56/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 3 września 2012 r.**  
**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**  
**Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik**  
**do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml,**  
**kod EAN 5909990736997 w ramach programu lekowego:**  
**"Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B"**

**Prezes Agencji**, po zapoznaniu się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości<sup>1</sup> **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997 w ramach proponowanego programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

**Uzasadnienie rekomendacji**

W opinii Prezesa Agencji, produkt Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997 powinien zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego, co umożliwi pacjentom dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej.

Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do Stanowiska Rady, rekomenduje finansowanie preparatu Recombinate w kategorii odpłatności dla pacjenta: bezpłatny, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka. W przypadku wdrożenia proponowanych instrumentów podziału ryzyka stosowanie produktu Recombinate w ramach programu lekowego, uwzględniając informacje zawarte w analizie minimalizacji kosztów w porównaniu do preparatów Octanate, Kogenate FS oraz Advate, przynosi oszczędności dla budżetu płatnika publicznego (NFZ).

**Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy objęcia refundacją w ramach proponowanego programu lekowego: "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B" preparatu Recombinate 1000 IU, Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997; we wskazaniu: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia; pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest złożenie centralnego dostępu żylnego. Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu wynosi [REDACTED]. [REDACTED]

## Problem zdrowotny

Hemofilia A (kod ICD-10: D.66) to wrodzona, dziedziczna związana z płcią skaza krwotoczna, spowodowana redukcją aktywności czynnika krzepnięcia VIII (cz. VIII) w osoczu, w wyniku czego dochodzi do obfitych występujących samoistnie lub na skutek urazów krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych.

Rozpoznanie hemofilii A opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, przy czym stopień niedoboru związany jest z nasileniem krwawień. W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika w osoczu wyróżnia się 3 postaci hemofilii:

- ciężką, (aktywność cz. VIII  $<0,01$  j.m./ml;  $<1\%$  normy), objawy: samoistne krwawienia do stawów i mięśni, nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych;
- umiarkowaną, (aktywność cz. VIII wynosi  $0,01 - 0,05$  j.m./ml, co stanowi  $1-5\%$  normy), objawy: krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych;
- łagodną, (aktywność cz. VIII  $>0,05 - <0,50$  j.m./ml;  $>5-50\%$  normy), objawy: nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.

Ciężka hemofilia ujawnia się na ogół na przełomie 1 i 2 roku życia pod postacią podskórnych i domięśniowych wylewów krwi 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, krwiomocz, mogący prowadzić do niedokrwistości, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwawienia po usunięciu stałego zęba lub migdałków i krwawienia z ran operacyjnych (w przypadku braku odpowiedniego leczenia hemostatycznego). Ponadto u około 5% chorych występują krwawienia śródczaszkowe, należące do głównych przyczyn zgonu chorych na ciężką hemofilię.

Hemofilia A dotyczy głównie populacji mężczyzn. Częstość występowania choroby w Polsce wynosi 7/100 tys. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1: 12 300 mieszkańców. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, do 1 lipca 2011 r. w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną, znalazło się 4 277 pacjentów, w tym 2216 chorych na hemofilię A. Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A. Z danych Narodowego Centrum Krwi (dane do lipca 2012 r.) wynika, że populacja osób poniżej 18 roku życia kwalifikująca się do leczenia krwawień koncentratami czynnika VIII to 550 dzieci z różną postacią hemofilii A oraz 83 dzieci z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora.

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D66 (Dziedziczny niedobór czynnika VIII) i ICD-10: D67 (Dziedziczny niedobór czynnika IX) w Polsce wynosiła odpowiednio 2095 oraz 467 chorych w 2010 roku; 2009 oraz 402 chorych w 2011 roku; 1252 oraz 227 chorych w 2012 roku (stan na 12.07.2012).

Terapia substytucyjna, polegająca na uzupełnianiu niedoborowego czynnika krzepnięcia poprzez infuzje dożylnie koncentratu cz. VIII, powoduje podwyższenie poziomu czynnika VIII w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasową korektę niedoboru czynnika i skłonności do krwawień. Inhibitor, czyli krążący antykoagulant czynnika VIII (przeciwciało przeciwko cz. VIII), pojawia się u części pacjentów jako poważne powikłanie leczenia standardowego (substytucyjnego) umiarkowanej i ciężkiej hemofilii.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Recombinate (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: VIII czynnik krzepnięcia krwi, kod ATC: B02BD02) zawiera rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia- octocog alfa. Octocog alfa jest oczyszczonym białkiem składającym się z sekwencji złożonej 2332 aminokwasów o składzie porównywalnym z sekwencją cz. VIII, a modyfikacje posttranslacyjne tego białka są podobne jak cząsteczki izolowanej z osocza. Rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia jest glikoproteiną produkowaną przez modyfikowane na drodze inżynierii genetycznej komórki ssacze, pochodzące z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Po podaniu dożylnym, czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu.

Zgodnie ze złożonym wnioskiem, preparat Recombinate 1000 IU, 500 IU, 250 IU miałyby być refundowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B” w module pierwotnej profilaktyki krwawień:

- „1.1. 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 poszerzonego modułu pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”

- „1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie) oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”

Ponadto leczenie wnioskowaną technologią lekową może dotyczyć modułu wtórnej profilaktyki krwawień:

- „2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów. Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”

- „2.2. Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”

Aktualnie obowiązujący program „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B” nie przewiduje możliwości wykorzystania koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji w ww. punktach.

## Alternatywna technologia medyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy, na podstawie rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów, jako alternatywne technologie lekowe najczęściej rekomendowane i stosowane we wskazaniu: zapobieganie i leczenie krwawień u dzieci z hemofilią A, wskazano koncentraty osoczopochodne oraz koncentraty rekombinowane. Wśród rekombinowanych koncentratów cz. VIII stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu można wyróżnić: Advate, Kogenate Bayer – rekombinowane koncentraty czynnika VIII. grupa limitowa 1090.1, „Factor VIII coagulationis humanus recombinate” oraz Beriate, Immunate Baxter, Octanate – osoczopochodne koncentraty czynnika VIII, grupa limitowa 1090.2, „Factor VIII coagulationis humanus”.

Wszystkie ww. produkty lecznicze znajdują się na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawane są w ramach programu: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” bezpłatnie.

### Skuteczność kliniczna

W ramach analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności produktu leczniczego Recombinate względem efektów zdrowotnych takich jak: skuteczność w profilaktyce długoterminowej krwawień (skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, dawka preparatu); w profilaktyce okołozabiegowej krwawień (skuteczność hemostatyczna, utrata krwi podczas zabiegu, liczba krwawień, dawka preparatu); leczeniu doraźnym krwawień (skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, dawka preparatu); leczeniu indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) (poziom inhibitora po zakończeniu ITI, maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI, czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej, liczba skutecznych ITI).

Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą głównie z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, stanowiąc pod względem metodologicznym opisy serii przypadków. Tylko w jednym odnalezionym badaniu klinicznym bezpośrednio porównywano preparaty Recombinate oraz Kogenate (u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 roku życia; Brackmann 1993). Nie odnaleziono badań (w tym badań RCT) umożliwiających ocenę efektywności Recombinate w porównaniu z innymi koncentratami czynnika VIII w populacji pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia z hemofilią A.

Oдноśnie populacji dzieci i dorosłych nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate w profilaktyce długoterminowej. Leczenie doraźne preparatem Recombinate pozwala uzyskać dobrą lub doskonałą odpowiedź hemostatyczną w 91% interwencji według opinii badacza oraz w trakcie 92% interwencji w ocenie pacjenta. Do opanowania większości krwawień (96%) wystarczające było podanie 1 lub 2 iniekcji preparatu. W profilaktyce okołozabiegowej podanie leku pozwalało na uzyskanie odpowiedzi hemostatycznej w stopniu dobrym lub doskonałym w trakcie 98% zabiegów, a jednocześnie zapobiegało nadmiernej utracie krwi (wyższej niż przewidywana dla danego zabiegu) podczas wszystkich 100% procedur. Preparat Recombinate indukuje tolerancję immunologiczną u około 85,7% pacjentów, a mediana czasu potrzebnego do uzyskania tego efektu wynosiła 6 miesięcy.

W populacji dzieci poniżej 18 roku życia wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate stosowanego w profilaktyce okołozabiegowej przedstawiono w jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej. Odsetek odpowiedzi hemostatycznych uznanych za doskonałe wyniósł 90%. Łącznie w badaniu opisano zastosowanie Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej w trakcie 10 procedur interwencyjnych. W przypadku większości z nich (9 interwencji) odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą. Wyniki dotyczące liczby krwawień okołozabiegowych przedstawiono również w badaniu Bray 1994. U siedmiu pacjentów przeprowadzono 10 procedur inwazyjnych, wymagających zastosowania profilaktyki okołozabiegowej. W 1 przypadku wystąpiło krwawienie w okresie pozabiegowym pomimo stosowanej interwencji.

Poziom inhibitora po zakończeniu ITI oceniano w 1 badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej. W badaniu Rothschild 1998 przedstawiono wyniki dotyczące poziomu inhibitora po zakończeniu ITI. Wyniki badania wskazują, że u 3 z 8 pacjentów osiągnięto tolerancję immunologiczną, a tym samym poziom inhibitora obniżył się do wartości docelowych (<0,6 BU/ml). W dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, oceniano maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI.

W jednym badaniu, u żadnego pacjenta maksymalny poziom inhibitora nie przekroczył 10 BU/ml (Rocino 2001), natomiast w drugim odsetek pacjentów z poziomem inhibitora nieprzekraczającym 10 BU/ml mieścił się w granicach od 60% do 70% (Rothschild 1998). Czas trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej oceniano w badaniu Rocino 2001. Mediana czasu trwania ITI

do osiągnięcia tolerancji immunologicznej wynosiła 6 miesięcy (2-8 miesięcy). Liczbę skutecznych ITI oceniano w dwóch badaniach. W badaniu Rocino 2001, w którym mediana okresu interwencji wynosiła 8 miesięcy (zakres 2-24 miesięcy), u wszystkich pacjentów ITI zakończyła się sukcesem. W badaniu Rothschild 1998 spośród 3 pacjentów, którzy zakończyli indukcyjną tolerancję immunologiczną, dwóch osiągnęło pełną tolerancję, a 1 częściową tolerancję, podczas gdy pozostali nadal otrzymywali Recombinate w ramach ITI. Podsumowując, spośród ogólnej liczby 15 pacjentów uczestniczących w 2 badaniach, pełną tolerancję za pomocą preparatu Recombinate uzyskano u 14 pacjentów, natomiast częściową u 1 pacjenta.

Wyniki porównania skuteczności preparatu Recombinate vs Kogenate (populacja dorosłych >18 roku życia) oceniono w badaniu Brackmann 1993, w którym 7 pacjentów stosowało profilaktykę preparatem Recombinate, a 5 pacjentów profilaktykę preparatem Kogenate. W trakcie 2-letniego okresu obserwacji u pacjentów z grupy Recombinate stwierdzono 161 krwawień, natomiast w grupie Kogenate 169 epizodów. Wszyscy pacjenci niezależnie od rodzaju otrzymywanej interwencji doświadczyli co najmniej jednego epizodu krwotocznego. U 7 pacjentów z grupy Recombinate zastosowano 1,662 milionów jednostek [IU], natomiast u 5 pacjentów z grupy Kogenate 0,67 miliona jednostek [IU]. W badaniu zużyto łącznie 68 tys. IU Recombinate na zabezpieczenie 4 zabiegów (2 małe interwencje ortopedyczne, nakłucie otrzewnej i rektoskopia) u 4 pacjentów oraz 3 tys. IU Kogenate u 1 pacjenta na zabezpieczenie pojedynczego zabiegu (ekstrakcja zęba). W leczeniu doraźnym liczba zastosowanych jednostek Recombinate (572 000 IU) była mniejsza niż liczba jednostek wykorzystanych w trakcie terapii Kogenate (1 148 000 IU). W żadnym przypadku nie podano informacji o poziomie istotności statystycznej dla zaobserwowanej różnicy.

Profilaktyka długoterminowa vs leczenie doraźne – Advate/Recombine lub Kogenate Bayer/Kogenate (populacja dzieci <18 roku życia): w dwóch badaniach z randomizacją (ESPRIT, Manco-Jonson 2007) wykazano, że u dzieci z hemofilią A profilaktyka długoterminowa w porównaniu z leczeniem doraźnym przyczynia się do redukcji częstości krwawień oraz ryzyka wystąpienia artropatii hemofilowej. Stosowanie profilaktyki długoterminowej Recombinate lub Advate zamiast leczenia doraźnego istotnie statystycznie (i.s.) przyczynia się do redukcji średniej liczby krwawień przypadających na pacjenta (37,9 vs 82,4;  $p < 0,05$ ), w tym również krwawień dostawowych (5,0 vs 24,9;  $p < 0,05$ ). Dodatkowo znamienne zmniejsza ryzyko wystąpienia artropatii hemofilowej [RR = 0,39 (95%CI: 0,19; 0,80)]. Stosowanie profilaktyki za pomocą Kogenate lub Kogenate Bayer zamiast leczenia doraźnego i.s. przyczynia się do redukcji średniej rocznej częstości krwawień przypadających na pacjenta (3,27 vs 17,69;  $p < 0,001$ ), w tym również krwawień dostawowych (0,63 vs 4,89;  $p < 0,001$ ). W grupie otrzymującej profilaktykę i.s. mniejszy był również odsetek pacjentów ze zmianami widocznymi w obrębie stawów w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (7% vs 45%;  $p = 0,002$ ).

### Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił analizy skuteczności praktycznej preparatu Recombinate. Jednakże badania przedstawione jako dowody skuteczności klinicznej obejmują badania obserwacyjne, prowadzone po wprowadzeniu porównywanych produktów leczniczych do obrotu, a zatem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Recombinate, możliwe działania występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: zaburzenia ze strony układu krwionośnego i limfatycznego (wytworzenie inhibitora dla czynnika VIII), inne (dreszcze, zmęczenie, złe samopoczucie, gorączka, reakcje miejscowe w miejscu wkłucia); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ): reakcje alergiczne wynikające z nadwrażliwości (pokrzywka, świąd, obrzęk naczyniowy, hipotensja, ostre zaburzenia oddechowe), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty), infekcje/infestacje, zaburzenia ze

strony tkanki łącznej, w tym kostnej i mięśniowej (ból kończyn), zaburzenia ze strony układu nerwowego (zawroty głowy, drżenie, utrata przytomności, ból głowy, parestezje), zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej, śródpiersia (ból gardła i krtani, duszność, kaszel), zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej (wzmoczona potliwość, świąd, wysypka grudkowa), zaburzenia naczyniowe (krwawienie z nosa, rumień na twarzy, krwihak, hipotensja, błądź, ochłodzenie dystalnych części kończyn).

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa dla preparatu Recombinate, na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej (populacja dzieci i dorosłych) można zaobserwować, iż preparat Recombinate charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Działania niepożądane zaobserwowano u 3,1% do 22,7% pacjentów (średnio u 6,8%). W łącznej populacji obejmującej 196 chorych odnotowano 12 zdarzeń niepożądanych.

W jednym badaniu nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród 69 pacjentów obserwowanych przez 3,7 lat, natomiast w drugim odnotowano 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych przypadających na 69,2 mln IU preparatu Rekombinate. Wyniki z innego badania wskazują, że nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych powiązanych z leczeniem. Inhibitor cz. VIII ujawnił się 10,3% pacjentów. Tylko w 1 pracy przedstawiono wyniki dotyczące zgonów, nie stwierdzając żadnego zgonu w trakcie terapii Recombinate w okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,5 roku.

Wśród działań niepożądanych, potencjalnie związanych z przyjmowaniem Recombinate zarówno w populacji dzieci jak i dorosłych odnotowano: ból głowy, lekkie zaczerwienie w połączeniu z nudnościami, infekcje rany pooperacyjnej, infekcje w miejscu wkłucia, kichanie, krwawienie z nosa, krwihak w miejscu wkłucia, nieżyt nosa, powiększenie węzłów karkowych, nudności, pokrzywkę, przetrwałe graniczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i podobojczykowych, wysypkę rumieniową, wytworzenie przeciwciał typu IgM, wytworzenie przeciwciał przeciwko surowiczej albuminie wołowej, zawroty głowy, zmęczenie, ból w kolanie po podaniu leku.

Analiza bezpieczeństwa poszerzona o dane pochodzące z raportów Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, marzec 2010 r.) oraz informacje dotyczące działań niepożądanych, (dane pochodzące z kontrolowanych prób klinicznych oraz systemu MedDRA) wskazuje, że najczęstszymi działaniami niepożdanymi związanymi ze stosowaniem preparatu Rekombinate były: dreszcze, zaczerwienienie, wysypka i krwawienie z nosa. Odnotowano także pojedyncze przypadki występowania: mdłości, zmęczenia, gorączki, zapalenia ucha, nieprawidłowych wyników testów akustycznych, bólu kończyn, zawrotów głowy, drżeń, bólu gardła i krtani, nadmiernego pocenia się, świądu, wysypki, wysypki grudkowej, krwawienia z nosa, zaczerwienienia, krwiaków, niedociśnienia tętniczego, błądź oraz oziębienia obwodowych części ciała. Występowanie inhibitora cz. VIII odnotowano zarówno u pacjentów wcześniej leczonych (1 pacjent), jak i niepoddanych wcześniej leczeniu (22 pacjentów).

Dane postmarketingowe wskazują na następujące działania niepożądane: pojawienie się inhibitora FVIII, tachykardię, sinicę, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, reakcję w miejscu wkłucia, ból, dyskomfort w klatce piersiowej. Odnotowywano także reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość, utratę przytomności, ból głowy, paraliż, duszności, kaszel, obrzęk krtani, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę i rumień.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

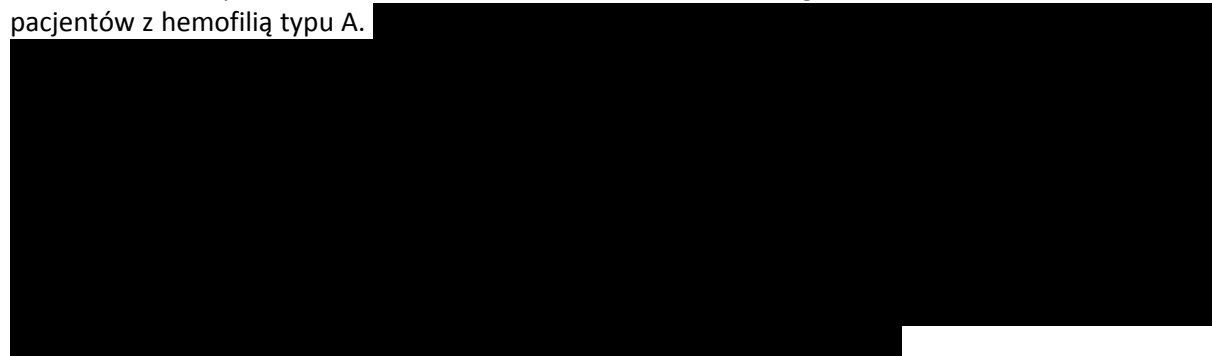


### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Prezes Agencji nie wnosi uwag do proponowanego programu lekowego.

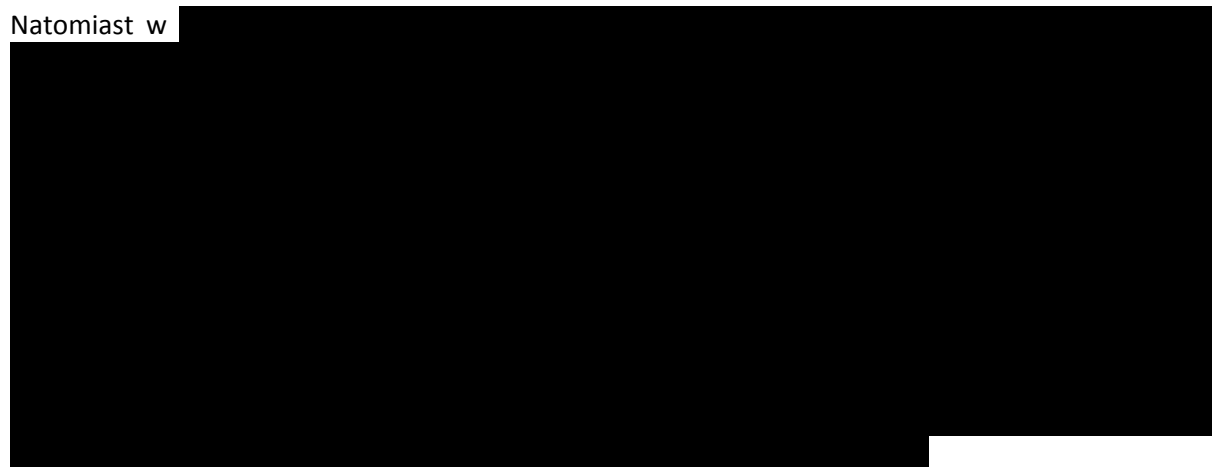
## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania preparatu Recombinate w porównaniu z lekami: Immunate, Octanate, Kogenate FS oraz Advate w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A.

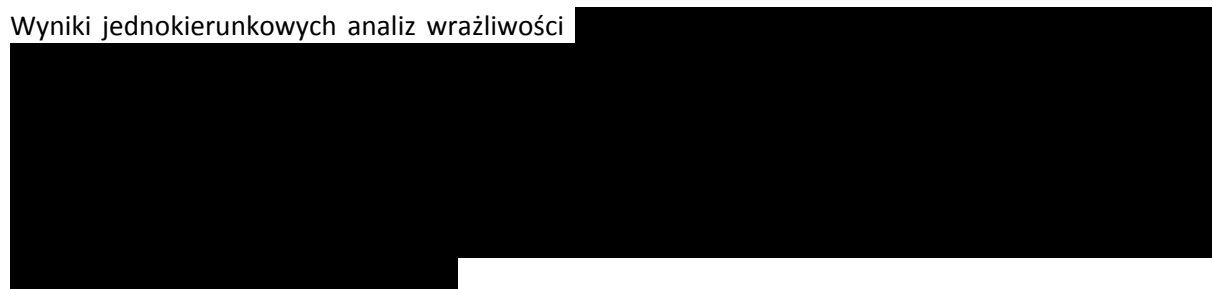


W leczeniu doraźnym krwawień

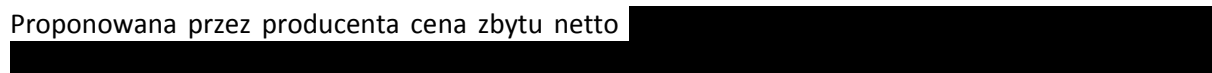
Natomiast w



Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości



Proponowana przez producenta cena zbytu netto



[REDAKTOWANE]

W przypadku porównania [REDAKTOWANE]

Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia dotyczące analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, do których należą:

[REDAKTOWANE]

Progowa cena zbytu netto preparatu Recombinate [REDAKTOWANE]

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

Celem analizy wnioskodawcy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Recombinate u dzieci (poniżej 18. roku życia) z hemofilią A. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 2013 roku.

[REDAKTOWANE]

W przypadku ceny Recombinate [REDAKTOWANE]



## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

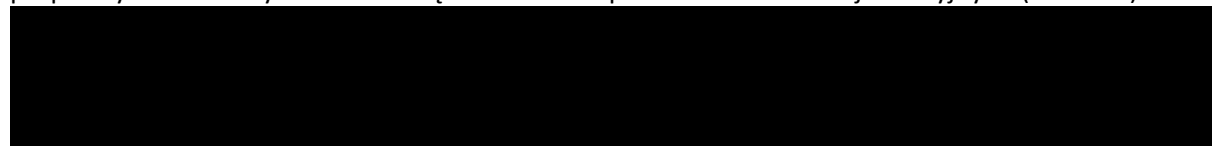


## Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono łącznie trzynaście pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania koncentratów rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII w leczeniu doraźnym i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów w każdym wieku z hemofilią A (RCHM 2012, MASAC 2011, BCSH 2011, 2010, GMA 2009, PTHT 2008, EHAD 2008, WUM 2008, UKHCDO 2008, RFVE 2008, AHCCO, AHTA 2006, WFH 2005, Prescrire 1995).

Jedynie w zaleceniach australijskich (*Definitions in Hemophilia: Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. The Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical Practice Guidelines*, RCHM 2012) wśród rekombinowanych czynników VIII wymieniany jest preparat Recombinate 250, 500, 1000 IU. Zalecana dawka w przypadku leczenia doraźnego krwawień wynosi 40 j.m./kg/dzień lub dawka profilaktyczna hemofilii A - 20 j.m./kg/dzień.

W jedynej odnalezionej rekomendacji dotyczącej finansowania (Haute Autorité de Santé. *Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves (en dehors des thrombopathies constitutionnelles)* HAS 2010) w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A zaleca się refundację produktów zawierających substancję czynną - octocog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII), Advate, Kogenate Bayer, Octanate, Helixate NexGen. Ponadto powyższe preparaty dla niektórych wskazań są finansowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).



### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997 w ramach programu lekowego: "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B" została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 05.06.2012 r., (znak pisma: MZ-PLA-460-15665-1/EM/12), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 66/2012 z dnia 3 września 2012 r.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate (octocog alfa), EAN: 5909990736997, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.
2. AOTM-OT-4351-6/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
4. Prezentacja AOTM na Radę Przejrzystości 3.09.2012 r.; temat: „Recombine (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.