



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**HEMGENIX (etranakogen dezaparwówek)
we wskazaniu:
do stosowania w ciężkiej i umiarkowanie ciężkiej
postaci hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX)
u dorosłych pacjentów, u których nie występowały
wcześniej inhibitory czynnika IX.**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: WS.425.1.2023

Data ukończenia: 20.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
Wykaz wybranych skrótów	4
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	6
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	9
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	9
2 PRZEDMIOT ANALIZY	11
2.1 Informacje podstawowe	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	13
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	17
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	19
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	19
3.5 Horizon scanning.....	19
3.6 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	20
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	20
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	20
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	22
4.1 Szacowanie wielkości populacji	22
4.1.1. Opis metodyki	22
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	22
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	23
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	24
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	24
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	24

5.3	Opis badań	25
5.4	Kryteria populacji docelowej.....	26
5.5	Ocena jakości badań.....	27
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	27
5.5.2.	Opis komparatora.....	28
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	28
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	28
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	28
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	29
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	29
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	29
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	29
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	31
6.3	Podsumowanie siły interwencji	36
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	38
7.1	Dane wejściowe do modelu	38
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	38
7.2.1.	Założenia	38
7.2.2.	Dane wejściowe	39
7.2.3.	Wyniki	39
7.3.	Model farmakoekonomiczny	40
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	40
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	42
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	44
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	45
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	45
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	45
8.3.	Niepewność dodatkowych danych.....	45
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	45
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	45
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	45
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	47
9.1.	Populacja docelowa	47
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	47
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	47
10.	PIŚMIENNICTWO	48
11.	ZAŁĄCZNIKI	51
11.1.	EPAR Hemgenix – wybrane fragmenty.....	51
11.2.	Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	52

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	58
11.5. Strategie wyszukiwania	59
11.6. Diagram selekcji publikacji	60
11.7. Strategia wyszukiwania HTA.....	60
11.8. Diagram selekcji HTA.....	61

Wykaz wybranych skrótów

AAV5	wirusy związane z adenowirusami serotyp 5 (ang. <i>adeno-associated virus serotype 5</i>)
ABR	roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>Annualized Bleeding Rate</i>)
AEQSN	zdarzenie niepożądane kwalifikujące się do specjalnego powiadomienia (ang. <i>Adverse Event Qualifying for Special Notification</i>)
AFP	alfa-fetoproteina
ALP	fosfataza alkaliczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	(ang. <i>EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FIX	czynnik krzepnięcia IX
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GGN	górna granica normy
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
KE	Komisja Europejska
LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
nAbs	przeciwciała neutralizujące (ang. <i>neutralizing antibodies, nAbs</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i>)
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
UKHCDO	UK Haemophilia Centre Doctors Organisation
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WFH

Światowa Federacja Hemofilii (ang. *World Federation of Hemophilia*)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Hemgenix (1×10^{13} kopii genomu/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) przeznaczony jest do stosowania w ciężkiej i umiarkowanie ciężkiej postaci hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX.

Substancją czynną leku jest etranakogen dezaparwówek (kod ATC: B06) – produkt terapii genowej zwiększający ekspresję ludzkiego czynnika krzepnięcia IX. Mechanizm działania jest odmienny od mechanizmu dostępnych aktualnie w Polsce produktów leczniczych. Lek podaje się jednorazowo, w dożylniej infuzji.

Hemgenix posiada status leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20.02.2023 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania – z wyjątkiem badania oceny miana przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV5 – są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii. Należy także podkreślić, że nie są znane dane na temat występowania ww. przeciwciał wśród pacjentów w populacji polskiej, a powodzenie terapii ocenianą technologią zależy od ich poziomu.

Ponadto istotne jest zwrócenie uwagi na fakt, że oceniana technologia jest terapią genową, wykorzystującą wektor, którym w tym przypadku jest wirus związanym z adenowirusami serotyp 5. Należy mieć na uwadze zagrożenia związane z wprowadzaniem do organizmu ludzkiego wektorów wirusowych i nieznaną długoterminową skutki.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Hemofilia wrodzona B to dziedziczne z chromosomem X zaburzenie krwawienia, charakteryzujące się zwiększoną skłonnością do krwawień, spowodowane częściowym lub całkowitym niedoborem czynnika krzepnięcia krwi IX. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców (15-20% wszystkich chorych na hemofilią choruje na hemofilię B)¹.

Hemofilia B jest chorobą nieuleczalną. Głównym objawem klinicznym choroby są krwawienia wewnątrzstawowe i domięśniowe, co powoduje ból i ograniczenie ruchu istotnie wpływając na jakość życia pacjentów. Podstawowym celem leczenia hemofilii B jest zapobieganie epizodom krwawienia poprzez dożylną wstrzykiwanie rekombinowanych lub pochodzących z osocza produktów FIX w momencie wystąpienia epizodu krwawienia lub profilaktycznie.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż podstawą leczenia hemofilii B jest stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia krwi. Wytyczne zalecają prowadzenie profilaktyki mającej na celu zapobieganie krwawieniom, a także powikłaniom związanych z krwawieniami. Lek Hemgenix, został uwzględniony jedynie w międzynarodowych zaleceniach konsensusu w sprawie postępowania z osobami z hemofilią B (Hart 2022), jako przyszła opcja leczenia ciężkiej hemofilii B.

Do tej pory dwa leki stosowane w zapobieganiu krwawieniom u osób z hemofilią B były przedmiotem oceny AOTMiT (eftrenonakog alfa i nonakog gamma), dotyczyły one jednak populacji pediatrycznej.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla dorosłych chorych na hemofilię B stanowią koncentraty czynnika krzepnięcia IX (osoczopochodnego lub rekombinowanego), dostępne w ramach programu polityki zdrowotnej: „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” na lata 2024-2028.

Wg opinii Prezesa Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię stosowanie koncentratów czynnika krzepnięcia IX jest skuteczną metodą postępowania, natomiast jako korzyść z zastosowania technologii Hemgenix wymieniono sposób jej podania – podanie jednorazowe eliminuje trudności związane z okresowym podawaniem czynników.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Szacowana docelowa populacja w pierwszym roku wynosi około 90 pacjentów. Ponieważ lek podawany jest jednorazowo, w kolejnych latach liczba pacjentów równa jest liczbie nowych przypadków rocznie, tj. około 1 pacjenta.

¹ Windyga J. et al. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), Acta Haematologica Polonica 47 (2016) 86-114 [dostęp 23.05.2023].

Prezentowane wyniki przedstawiają wartości dla potencjalnej populacji docelowej w ramach szacunków na podstawie dostępnej literatury, danych epidemiologicznych oraz opinii eksperckiej. Z uwagi na brak szczegółowych informacji w zakresie liczby osób z umiarkowaną ciężką postacią, oszacowano jedynie populację chorych na ciężką postać hemofilii B. Mając na uwadze powyższe ograniczenia do szacunków należy podchodzić z dużą ostrożnością, ponieważ szacowanie populacji obarczone jest dużym ryzykiem.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Hemgenix u dorosłych z ciężką i umiarkowaną ciężką postacią hemofilii B, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX, oceniano w wieloośrodkowym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne typu otwartej próby. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu HOPE-B jest mała liczebność próby – spośród 67 pacjentów włączonych do badania tylko 54 ukończyło fazę wstępną i przyjęło ocenianą technologię.

Ograniczeniem danych do modelowania farmakoekonomicznego wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji (istnieją doniesienia o związku pomiędzy integracją genomu wektora AAV, a występowaniem raka wątrobowokomórkowego, konieczne jest więc regularne monitorowanie wątroby przez co najmniej 5 lat po leczeniu produktem leczniczym Hemgenix u pacjentów z istniejącymi wcześniej czynnikami ryzyka jego wystąpienia). Ponadto mając na uwadze, iż jest to terapia genowa i brakuje długoterminowych danych odnośnie ryzyka mutacji wirusa należy wziąć pod uwagę związane z tym niepewności.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

W analizie jakości życia nie zaobserwowano znaczącej różnicy między okresem wstępnym a 12-miesięcznym okresem po leczeniu. Natomiast w drugim roku po leczeniu nastąpiła istotna statystycznie poprawa w zakresie wyników kwestionariusza jakości życia.

Przedłożone dane dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu HOPE-B wykazują statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w okresie po leczeniu (miesiące 7-24) w porównaniu z okresem wstępnym trwającym co najmniej 6 miesięcy, podczas którego pacjenci otrzymywali profilaktyczną substytucję czynnika IX.

Po podaniu pojedynczej dawki etranakogenu dezaparoweku obserwowano klinicznie istotne zwiększenie aktywności czynnika IX w 6. miesiącu (średnia 38,95%; mediana 37,30%), która nadal rosła do 12. miesiąca (średnia 41,48%; mediana 39,90%), a następnie nieznacznie spadała do 18. miesiąca (średnia 36,90%; mediana 35,55%) i utrzymywała się na stałym poziomie do 24. miesiąca (średnia 36,66%; mediana 33,85%). Podobne wyniki zaobserwowano u osób z wyjściowym mianem przeciwciał przeciwko AAV5 <3000.

Po podaniu badanego leku 52/54 (96,3%) pacjentów zaprzestano stosowania profilaktyki FIX i pozostało wolnych od rutynowej profilaktyki FIX od 21 dnia do 7-24 miesięcy.

Wątpliwości dotyczą prawdopodobnego zbyt małego dawkowania czynnika IX w okresie poprzedzającym podanie etranakogenu dezaparoweku. Optymalne dawkowanie powinno prowadzić do pełnej korekty zaburzeń krzepnięcia, w takim wypadku nie uzyskano by prawdopodobnie dowodów na korzystne działanie nowej technologii.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badań CT-AMT-061-01 oraz CT-AMT-061-02 wykazała, że u wszystkich uczestników obu badań (n=57) wystąpiło co najmniej 1 TEAE, a całkowita liczba zgłoszonych TEAEs wyniosła 613.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs, niezależnie od związku przyczynowego ocenianego przez badacza, były: bóle stawów (36,8%), bóle głowy (31,6%), zapalenie nosogardzieli (26,3%), zmęczenie (24,6%) i wzrost ALT (21,1%). Większość pacjentów obu przeprowadzonych badań (68,4%) doświadczyło TEAEs związanych z badanym lekiem. Najczęstszymi zdarzeniami były: ból głowy (15,8%), podwyższony poziom ALT (15,8%), choroba grypopodobna (12,3%) i podwyższony poziom AST (8,8%). 47,4% zdarzeń TEAEs związanych z badanym lekiem miało łagodny stopień nasilenia, a jedno zdarzenie uznano za ciężkie. Wszystkie ciężkie i śmiertelne SAEs wystąpiły u osób seropozytywnych wobec przeciwciał anty-AAV5 (ang. Adeno-associated virus serotype 5). Dodatni status przeciwciał anty-AAV5 na początku badania nie budzi natomiast obaw dotyczących

bezpieczeństwa samego leczenia etranakogেনem dezaparwoweку, ale może przyczynić się do konieczności profilaktycznego leczenia terapią zastępczą FIX.

W badaniu CT-AMT-061-02 odnotowano jeden zgon w wyniku wstrząsu kardiogenego. Znaczenie adenowirusa (AAV5) jako wektora oraz jego potencjalny wpływ na wywoływanie zapalenia serca nie jest znany. Nie uznano jednak związku przyczynowo skutkowego z badanym lekiem. Należy również zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji w badaniu oraz nieznanne ryzyko zdarzeń w dłuższym horyzoncie czasowym.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, w tym brakiem przekonujących dowodów na większą skuteczność kliniczną interwencji, Analitycy odstąpili od wykonania modelowania farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Oszacowano koszt leczenia w horyzoncie dwuletnim dla analizowanego leku oraz dla preparatów czynnika IX:

- Około 14 mln PLN dla Hemgenix – podanie jednorazowe;
- Około 1 mln PLN dla Immunine 600 IU (preparat osoczo pochodny);
- Około 2 mln dla Rixubis (preparat rekombinowany).

W dwuletnim horyzoncie czasowym inkrementalne wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii genowej Hemgenix wyniosą więc od około 12 mln PLN do około 13 mln PLN na jednego pacjenta.

W dożywotnim horyzoncie czasowym, zakładając stałą skuteczność leku, podanie leku w wieku 18 lat oraz średnią długość życia pacjentów dla ocenianego wskazania, wynoszącą około 63 lata, różnica oszacowanych kosztów wynosi od ok. 2 mln PLN do 40 mln PLN (w zależności od stosowanego preparatu), na korzyść leku Hemgenix. Należy jednak wziąć pod uwagę znaczną niepewność dla wyników skuteczności leku w dłuższym horyzoncie czasowym.

Podsumowując, terapia lekiem Hemgenix byłaby opłacalna, gdyby podana w badaniu rejestracyjnym skuteczność umożliwiająca rezygnację ze stosowania rutynowej profilaktyki czynnikiem IX utrzymywała się w okresie co najmniej około 15 – 30 lat (w zależności od rodzaju stosowanego preparatu).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, aktualnym standardem postępowania w hemofilii jest stosowanie profilaktyki z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia krwi. Dostępne opcje terapeutyczne pozwalają zatem kontrolować chorobę w taki sposób, że pacjenci mogą funkcjonować podobnie do przedstawicieli populacji ogólnej. Mając na uwadze poważne niepewności związane z efektywnością ocenianej technologii, zakłada się, że korzyść zdrowotna w porównaniu do aktualnej praktyki jest niewielka i niemożliwa do oceny bez odpowiedniego badania RCT.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Hemgenix (entranakogen dezaparwoweку) znaleziono informację o trwających analizach w Holandii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Szkocji i Kanadzie. Niemiecki Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o warunkowym umieszczeniu produktu leczniczego Hemgenix na liście leków refundowanych. G-BA może zażądać od firmy farmaceutycznej przedłożenia informacji dotyczących gromadzenia i oceny danych związanych z wnioskiem w celu oceny korzyści stosowania ocenianego produktu leczniczego. Brakuje informacji o podjętych działaniach refundacyjnych w innych krajach.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 3 dokumenty analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Hemgenix. W niemieckiej analizie IQWiG podano jedynie roczny koszt terapii z wykorzystaniem entranakogenu dezaparwoweку przy przyjętych przez firmę założeniach, który wyniósł ok. 352 tys. EUR (≈1,5 mln PLN). Według szwedzkiej analizy Hemgenix stanowi dominującą strategię leczenia nad profilaktycznym podaniem koncentratów czynnika IX pod warunkiem, że efekt utrzymuje się w horyzoncie czasowym modelu zgodnie z założeniami firmy. Agencja TLV zwraca jednak uwagę na brak długoterminowych badań potwierdzających skuteczność leczenia preparatem Hemgenix, przy czym założenie trwałego efektu ma duży wpływ na wyniki modelu ekonomicznego. W związku z powyższym niepewność związaną z oszacowaniem kosztu w przeliczeniu na uzyskany rok życia skorygowany o jakość uznano za dużą. Z kolei w analizie ekonomicznej, przeprowadzonej przez A. Zemplenyi i in. w 2023 roku w USA, zwrócono uwagę na znaczne niepewności i wydłużone okresy zwrotu kosztów terapii genowej z wykorzystaniem produktu leczniczego Hemgenix. Oszacowane odzyskane koszty rzeczywiste znacznie różnią się od tych literaturowych i wynoszą po 5 latach 429 tys. USD (≈1,7 mln PLN), a po 10 latach ok. 2,5 mln USD (≈9,8 mln PLN).

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (krótki czas obserwacji w badaniu, niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoeconomicznego. Dodatkowo, brakuje informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Hemgenix (istnieją doniesienia o związku pomiędzy integracją genomu wektora AAV, a występowaniem raka wątrobowokomórkowego).

Zidentyfikowanym ograniczeniem badania wpływającym na niepewność wnioskowania jest prawdopodobne zbyt małe dawkowanie czynnika IX w okresie poprzedzającym podanie etranakogenu dezaparwoweku – mogło to wpłynąć na zaniżenie wartości klinicznej czynników krzepnięcia i sugerować większą skuteczność ocenianej interwencji.

Ze względu na niepewność związaną z efektywnością ocenianej technologii w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej należałoby rozważyć pogłębione mechanizmy RSS (na przykład zwrot kosztów w przypadku krótszego utrzymywania się efektów).

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - Koncentraty czynnika krzepnięcia IX - dostępne w ramach programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”.
 - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto koncentraty czynnika krzepnięcia IX.
 - Wg opinii Prezesa Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię stosowanie koncentratów czynnika krzepnięcia IX jest skuteczną metodą postępowania, natomiast jako korzyść z zastosowania technologii Hemgenix wymieniono sposób jej podania – podanie jednorazowe eliminuje trudności związane z okresowym podawaniem czynników.
2. Siła interwencji
 - Skuteczność:
 - W drugim roku po leczeniu istotna statystycznie poprawa w zakresie wyników kwestionariusza jakości życia.
 - Spadek wskaźnika ABR z poziomu 4,19 (faza wstępna) do 1,51 w 7-24 miesiącu po podaniu leku.
 - Klinicznie istotne zwiększenie aktywności czynnika IX w 6. miesiącu (37%), która nadal rosła do 12. miesiąca (40%), a następnie spadała do 18. miesiąca (34%) i utrzymywała się na stałym poziomie do 24. miesiąca.
 - 52/54 (96,3%) pacjentów pozostało wolnych od rutynowej profilaktyki FIX od 21 dnia do 7-24 miesięcy.
 - Po zastosowaniu interwencji krwawienia dostawowe oraz epizody spontanicznego krwawienia występowały nadal, choć rzadziej.
 - Bezpieczeństwo:
 - TEAE prowadzące do zgonu: 1,8%; SAE: 26,3% – nie zostały uznane za związane z leczeniem.
 - Najczęstsze TEAE: ból stawów (37%), ból głowy (32%), zapalenie nosogardzieli (26%), zmęczenie (25%), wzrost stężenia ALT (21%).
3. Jakość dowodów naukowych
 - Jednoramienne badanie III fazy, ocenione na 7/8 pkt. wg narzędzia NICE.
 - Do głównych ograniczeń badania należy: krótki czas obserwacji (oczekiwany efekt dożywotni), nieliczna populacja (N=54).
 - Krótki horyzont czasowy obserwacji – brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa technologii (doniesienia o związku pomiędzy integracją genomu wektora AAV, a występowaniem raka

wątrobowokomórkowego oraz inne niepewności związane z wprowadzeniem do organizmu ludzkiego wektorów wirusowych).

- Zidentyfikowanym ograniczeniem badania wpływającym na niepewność wnioskowania jest prawdopodobnie zbyt małe dawkowanie czynnika IX w okresie poprzedzającym podanie etranakogenu dezaparoweku – mogło to wpłynąć na zniżenie wartości klinicznej czynników krzepnięcia i sugerować większą skuteczność ocenianej interwencji.

4. Wielkość populacji docelowej

- W pierwszym roku: ok. 90.
- W kolejnych latach: 1 (lek podawany jednorazowo – pacjenci, którzy przyjęli lek w danym roku nie przechodzą do kolejnego).

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Hemgenix 1 x 10 ¹³ kopii genomu/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 10mL; GTIN: brak
Substancja czynna	Etranakogen dezaparwówek
Oceniane wskazanie	Hemgenix jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej i umiarkowanie ciężkiej postaci hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX. Kod ICD-10: D67 – Dziedziczny niedobór czynnika IX Kod ICD-11: 3B11.0 – Hemofilia B Kody ORPHA: <ul style="list-style-type: none">• 169793 – Ciężka hemofilia B• 169796 – Umiarkowanie ciężka hemofilia B
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecaną dawką jest 2 x 10 ¹³ gc/kg masy ciała odpowiadająca 2 mL/kg masy ciała podawana w postaci pojedynczej infuzji dożylną po rozcieńczeniu 9 mg/mL (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt leczniczy Hemgenix może być podany tylko raz.
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Etranakogen dezaparwóweku jest produktem terapii genowej zaprojektowanym w celu wprowadzenia do hepatocytów kopii sekwencji DNA kodującej ludzki czynnik IX dla wyeliminowania pierwotnej przyczyny choroby – hemofilii B. Etranakogen dezaparwóweku składa się z kodonowo zoptymalizowanej sekwencji kodującej DNA zmutowanego wariantu Padwa ludzkiego czynnika IX (hFIXco-Padwa), pod kontrolą specyficznego dla wątroby promotora LP1, zamkniętego w niereplikującym się rekombinowanym adeno-asocjowanym wektorze wirusowym serotypu 5 (AAV5). Po pojedynczej infuzji dożylną etranakogen dezaparwóweku preferencyjnie dociera do komórek wątroby, gdzie DNA wektora znajduje się wyłącznie w postaci episomalnej. Po transdukcji etranakogen dezaparwówek kieruje długoterminową, specyficzną dla wątroby ekspresją białka czynnika IX-Padwa. W rezultacie, etranakogen dezaparwóweku częściowo lub całkowicie łagodzi niedobór aktywności prokoagulacyjnej krążącego czynnika IX u pacjentów z hemofilią B.
Grupa ATC	Wg ChPL – grupa farmakoterapeutyczna oraz kod ATC nie został jeszcze przydzielony. W podsumowaniu opinii EMA z 15.12.2022 r. – inne leki hematologiczne (kod ATC: B06).
Status leku sierocego	Tak Decyzja wykonawcza KE z dnia 21.03.2018 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady”. EU/3/18/1999.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Europejska Agencja Leków dokona przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym co najmniej raz w roku i w razie konieczności treść ChPL zostanie zaktualizowana. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Hemgenix jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update report, PSUR</i>) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	20.02.2023r., EU/1/22/1715/001
Podmiot odpowiedzialny	CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Niemcy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AOTMiT na podstawie ChPL Hemgenix https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 17.04.2023] oraz EPAR Hemgenix https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 17.04.2023].

Substancja czynna leku Hemgenix – etranakogen dezaparwówek, jest substancją stosowaną w terapii genowej, zwiększającą ekspresję ludzkiego czynnika krzepnięcia IX. Farmakologiczny mechanizm działania jest odmienny od mechanizmu dostępnych aktualnie w Polsce produktów leczniczych.

Komentarz analityków:

Zastosowanym wektorem w produkcie leczniczym Hemgenix jest AAV5 – wirus związany z adenowirusami serotyp 5 (ang. adeno-associated virus serotype 5). AAV należy do rodzaju Dependoparvovirus w obrębie rodziny Parvoviridae. Jego cykl życiowy jest zależny od obecności wirusa pomocniczego, takiego jak adenowirus, stąd jego nazwa i klasyfikacja taksonomiczna. Obecny konsensus zakłada, że wirusy te nie powodują żadnych chorób u ludzi. AAV składa się z kapsydu białkowego oraz jednoniciowego DNA.

AAV jako wektor do terapii genowych posiada niski profil genotoksyczności. Istnieje jednak niepewność, czy podawanie i długotrwała obecność rekombinowanego AAV może powodować niepożądane zmiany poprzez integrację genomu wektora. Związek między rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular cancer, HCC) a integracją wektora AAV został opisany oraz formalnie udowodniony. Dokładne mechanizmy, które napędzają integrację, nie są w pełni znane ani uzgodnione.

Do ograniczeń AAV stosowanych jako wektor terapii genowej należy również fakt, iż może on wchodzić w interakcje z układem odpornościowym gospodarza, stwarzając istotne bariery dla skutecznego dostarczania genów i ich trwałej ekspresji².

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z ChPL Hemgenix przeciwwskazaniem do stosowania jest:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sacharozę, polisorbit-20, potasu chlorek, potasu fosforan, sodu chlorek, sodu fosforan;
- czynne zakażenia, zarówno ostre, jak i niekontrolowane przewlekłe;
- pacjenci ze znanym zaawansowanym zwłóknieniem wątroby lub marskością wątroby;
- nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z innymi istotnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku Hemgenix u kobiet w ciąży. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w ciąży. Ponadto, nie ma dostępnych danych dotyczących zalecanego, określonego czasu trwania stosowania środków antykoncepcyjnych u kobiet w wieku rozrodczym. Dlatego produkt leczniczy Hemgenix nie jest zalecany dla kobiet w wieku rozrodczym.

Do badania klinicznego nie włączono pacjentów o obniżonej odporności, w tym pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu w ciągu 30 dni przed podaniem infuzji etranakogenu dezaparwóweku. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego u tych pacjentów. Stosowanie produktu u pacjentów o obniżonej odporności opiera się na ocenie wykwalifikowanego personelu medycznego, z uwzględnieniem ogólnego stanu zdrowia pacjenta i możliwości stosowania kortykosteroidów po leczeniu etranakogেনem dezaparwóweku.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

W ramach diagnostyki, poniżej przedstawiono informacje zgodne z zawartymi w ChPL Hemgenix:

- Test na obecność inhibitorów ludzkiego czynnika IX.
- Ocena miana przeciwciał neutralizujących przeciwko wirusom związanym z adenowirusami serotyp 5 (ang. adeno-associated virus serotype 5, AAV5).
- Podstawowe badanie stanu wątroby:
 - oznaczanie aktywności enzymów (aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST), fosfataza alkaliczna (ALP) i bilirubina całkowita);
 - badanie ultrasonograficzne i elastograficzne wątroby.

² Wang D. et al. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery, Nature Reviews Drug Discovery, 2019.

- obserwacja pacjenta pod kątem zakażeń.

Komentarz analityków:

Na podstawie innych informacji zawartych w ChPL Hemgenix oraz EPAR Hemgenix w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *test przesiewowy w kierunku zakażeń m.in. wirusowych w tym: HBV, HCV oraz HIV.*

2.2.1.2 Monitorowanie

- Monitorowanie poziomu aktywności czynnika IX (np. co tydzień przez 3 miesiące) po podaniu produktu.
- Monitorowanie czynności wątroby – ściśle monitorowanie aktywności transaminaz, np. raz w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące.

Komentarz analityków:

Należy podkreślić, że monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia hepatotoksyczności po podaniu leku ma niewielkie znaczenie ze względu na ograniczone możliwości zmiany postępowania w trakcie terapii (jednorazowe podanie leku). Pacjenci powinni być natomiast monitorowani pod kątem poziomu transaminaz we krwi przed podjęciem leczenia.

- Przez cały okres podawania produktu oraz co najmniej przez 3 godziny po zakończeniu infuzji pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia reakcji nadwrażliwości i wstrząsu anafilaktycznego.
- Po podaniu produktu leczniczego Hemgenix pacjentów należy monitorować pod kątem powstawania inhibitorów czynnika IX poprzez właściwą obserwację kliniczną i badania laboratoryjne.
- Monitorowanie pod kątem ryzyka rozwoju nowotworu wskutek integracji wektora – zaleca się, aby pacjenci z potwierdzonymi w wywiadzie czynnikami ryzyka raka wątrobokomórkowego (takimi jak zwłóknienie wątroby, zapalenie wątroby typu C lub B, niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby) zostali poddani regularnym przesiewowym badaniom ultrasonograficznym wątroby i byli regularnie monitorowani pod kątem podwyższonego poziomu alfa-fetoproteiny (AFP) (np. co roku) przez co najmniej 5 lat po podaniu produktu leczniczego Hemgenix.
- Pacjenci powinni zostać włączeni do programu monitorowania pacjentów z hemofilią przez 15 lat po podaniu produktu leczniczego Hemgenix, aby potwierdzić długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tej terapii genowej.

Komentarz analityków:

Badania ujęte w diagnostyce przy kwalifikacji i monitorowaniu – test na obecność inhibitorów czynnika IX oraz oznaczenie poziomu aktywności czynnika IX są finansowane ze środków publicznych zgodnie z Zarządzeniem Nr 57/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30.03.2022 r.³ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – z uwagi na ich niski koszt nie wpływają one istotnie na całkowity koszt terapii ocenianym lekiem.

Badanie oceny miana przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV5 nie jest aktualnie refundowane w Polsce. Należy także podkreślić, że nie są znane dane na temat występowania ww. przeciwciał wśród pacjentów w populacji polskiej, a powodzenie terapii ocenianą technologią zależy od ich poziomu.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Hemgenix (1×10^{13} kopii genomu/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) przeznaczony jest do stosowania w ciężkiej i umiarkowanie ciężkiej postaci hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX.

Substancją czynną leku jest etranakogen dezaparwówek (kod ATC: B06) – produkt terapii genowej zwiększający ekspresję ludzkiego czynnika krzepnięcia IX. Mechanizm działania jest odmienny od mechanizmu dostępnych aktualnie w Polsce produktów leczniczych. Lek podaje się jednorazowo, w dożylniej infuzji.

Hemgenix posiada status leku sierociego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20.02.2023 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu

³ https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ [dostęp 14.06.2023].

monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania – z wyjątkiem badania oceny miana przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV5 – są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii. Należy także podkreślić, że nie są znane dane na temat występowania ww. przeciwciał wśród pacjentów w populacji polskiej, a powodzenie terapii ocenianą technologią zależy od ich poziomu.

Ponadto istotne jest zwrócenie uwagi na fakt, że oceniana technologia jest terapią genową, wykorzystującą wektor oparty na wirusie związanym z adenowirusami serotyp 5. Należy mieć na uwadze zagrożenia związane z wprowadzaniem do organizmu ludzkiego wektorów wirusowych i nieznane długoterminowe skutki.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne⁴

Hemofilia B:

- **ICD-10:** D67 – Dziedziczny niedobór czynnika IX;
- **ICD-11:** 3B11.0 – Hemofilia B;
- **Kod ORPHA:**
 - 169793 – Ciężka hemofilia B
 - 169796 – Umiarkowanie ciężka hemofilia B

Hemofilia wrodzona B to dziedziczone z chromosomem X zaburzenie krwawienia, charakteryzujące się zwiększoną skłonnością do krwawień, spowodowane częściowym lub całkowitym niedoborem czynnika krzepnięcia krwi IX. Występuje prawie wyłącznie u mężczyzn, około 1 na 20 000 do 50 000 żywych męskich noworodków ma hemofilię. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców (15-20% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię B)⁵. Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do marca 2018 r. w rejestrze chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne znalazło się 399 chorych na hemofilię B oraz 4 chorych na hemofilię B powikłaną inhibitorem⁶.

W oparciu o historyczną klasyfikację wykorzystującą funkcjonalny poziom FIX, około jedna trzecia osób ma ciężkie zaburzenie charakteryzujące się funkcjonalnym poziomem FIX < 1% normy, około jedna trzecia osób ma umiarkowaną hemofilię B, z poziomem 1% do 5%, a około jedna trzecia osób ma łagodną hemofilię B z poziomem FIX > 5% do < 40% normy.

Głównym objawem klinicznym choroby są krwawienia wewnątrzstawowe i domięśniowe. Najczęściej krwawienie występuje w kolanach, łokciach i kostkach. Nawracające krwawienia powodują rozrost błony maziowej i zapalenie, które przyczynia się do końcowego stadium zwyrodnienia (hemofilowa artropatia). Ból i ograniczenie ruchu istotnie wpływają na jakość życia pacjentów.

Hemofilia B jest chorobą nieuleczalną. Podstawowym celem leczenia hemofilii B jest zapobieganie epizodom krwawienia poprzez dożylny wstrzykiwanie rekombinowanych lub pochodzących z osocza produktów FIX w momencie wystąpienia epizodu krwawienia lub profilaktycznie – poprzez regularne wlewy, nawet do kilku razy w tygodniu przez całe życie pacjenta (niedawno zatwierdzone produkty FIX o przedłużonym okresie półtrwania pozwalają na zmniejszenie częstotliwości podawania czynnika – raz na 7 do 14 dni).

Leczenie za pomocą profilaktycznych, regularnych wlewów FIX jest obarczone ryzykiem wystąpienia zakażeń i zakrzepów związanych z zakładaniem cewników permanentnych oraz okresowymi wzrostami i spadkami stężenia czynnika w osoczu, co sprzyja wystąpieniu epizodów krwawienia (ang. *breakthrough bleeding episodes*). Istnieje również ryzyko rozwoju przeciwciał neutralizujących (ang. *neutralizing antibodies, nAbs*) przeciwko podawanemu czynnikowi.

⁴ EPAR Hemgenix https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf.

⁵ Windyga J. et al. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), Acta Haematologica Polonica 47 (2016) 86-114 [dostęp 23.05.2023].

⁶ Raport Ministerstwa Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej, Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne, Okres realizacji: lata 2019-2023 <https://www.gov.pl/attachment/923aada4-73d2-403f-8cb1-9b9266f61eb9> [dostęp 23.05.2023].

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Światowa Federacja Hemofilii WFH ([WFH Guidelines for the Management of Hemophilia](#)),
- UK Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO) ([Guidelines – UKHCDO](#)),
- International consensus recommendations (Hart 2022 r.) ([International consensus recommendations](#)),
- Acta Haematologica Polonica ([Acta Haematologica Polonica](#))

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.05.2023 roku, a aktualizacji dokonano w dniu 4.01.2024 roku. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej. W załączniku 11.2 znajduje się tabela zawierająca przeanalizowane fragmenty wytycznych.

Podsumowanie

Wszystkie wytyczne przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed rejestracją produktu leczniczego Hemgenix. Entranakogen dezaparwówek, jako substancja czynna opisywanego leku, została uwzględniona jedynie w Międzynarodowych zaleceniach konsensusu w sprawie postępowania z osobami z hemofilią B (Hart 2022). W ww. zaleceniach wspomniano, że dane wynikające z trwających badań z wykorzystaniem entranakogenu dezaparwóweku u osób chorych na hemofilię B są obiecujące, jednak wciąż istnieje za mało informacji dotyczących długoterminowych skutków zdrowotnych stosowania tego leku.

Wszystkie analizowane wytyczne wskazują, iż podstawą leczenia hemofilii B jest stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia krwi. Wytyczne zalecają prowadzenie profilaktyki mającej na celu zapobieganie krwawieniom, a także powikłaniom związanym z krwawieniami. Rekomendacje polskie podkreślają, iż nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. WFH wskazuje na przewagę profilaktyki nad leczeniem na żądanie (epizodycznym) podkreślając, że standardem postępowania u wszystkich chorych na ciężką hemofilię jest regularna terapia zastępcza (profilaktyka), natomiast leczenie na żądanie (epizodyczna) nie powinno być już dłużej traktowane jako opcja długoterminowego leczenia. Wytyczne nie rozstrzygają w sposób jednoznaczny kwestii przewagi produktów rekombinowanych nad osoczopochodnymi. W rekomendacjach Hart 2022 zwrócono uwagę na względną rzadkość występowania hemofilii B i wynikający z tego niedostatek badań na temat metod jej leczenia i ich porównania.

Zarówno w wytycznych polskich, jak i w rekomendacjach Hart 2022 zwrócono uwagę na doniesienia dotyczące wykorzystania terapii genowej z zastosowaniem wektora wirusowego (wirus adenopodobny serotypu 8, ang. *adeno-associated virus-8*, *AAV-8*) w leczeniu ciężkiej hemofilii B. W wytycznych Międzynarodowego konsensusu (Hart 2022) zwrócono również uwagę na fakt, iż terapia ta powinna być w rozważana jako przyszła opcja leczenia ciężkiej hemofilii B.

Podsumowując, według wytycznych alternatywną opcją leczenia w ocenianym wskazaniu dla leku Hemgenix są koncentraty czynników krzepnięcia krwi.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Hemgenix, ani substancja czynna entranakogen dezaparwówek nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono dwie inne substancje stosowane w zapobieganiu krwawieniom u osób z hemofilią B, jednak analizy te dotyczyły populacji pediatrycznej. Wyniki przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące obejmującego populację pediatryczną w roku 2017

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
Alprolix (eftrenonakog alfa)				
124/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/08/7/SRP/U_43_477_stanowisko_124_ALPR_OLIX_250IU_art_35.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Alprolix zawierającego substancję eftrenonakog alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
125/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/08/7/SRP/U_43_478_stanowisko_125_ALPR_OLIX_500IU_art_35.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Alprolix zawierającego substancję eftrenonakog alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
126/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/08/7/SRP/U_43_479_stanowisko_126_ALPR_OLIX_1000IU_art_35.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Alprolix zawierającego substancję eftrenonakog alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
127/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/08/7/SRP/U_43_480_stanowisko_127_ALPR_OLIX_2000IU_art_35.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Alprolix zawierającego substancję eftrenonakog alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
128/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/08/7/SRP/U_43_481_stanowisko_128_ALPR_OLIX_3000IU_art_35.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Alprolix zawierającego substancję eftrenonakog alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
70/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/08/7/SRP/U_43_481_stanowisko_128_ALPR_OLIX_3000IU_art_35.pdf	Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją leku Alprolix zawierającego substancję czynną

	nr 70/2017 z dnia 7 listopada 2017		ia_mz/2017/08/7/REK/RP_70_2017_Alproli_x.pdf	eftrenonagok alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
Rixubis (nonakog gamma)				
37/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.otm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/03/1/SRP/U_16_130_170424_2017_Rek/RP_37_Rixubis_nonacog_gamma_250_jm_art_35.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rixubis zawierającego substancję nonakog gamma w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
38/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.otm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/03/1/SRP/U_16_130_170424_2017_Rek/RP_38_Rixubis_nonacog_gamma_500_jm_art_35.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rixubis zawierającego substancję nonakog gamma w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
39/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.otm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/03/1/SRP/U_16_130_170424_2017_Rek/RP_39_Rixubis_nonacog_gamma_1000_jm_art_35.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rixubis zawierającego substancję nonakog gamma w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
40/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.otm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/03/1/SRP/U_16_130_170424_2017_Rek/RP_40_Rixubis_nonacog_gamma_2000_jm_art_35.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rixubis zawierającego substancję nonakog gamma w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
41/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.otm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/03/1/SRP/U_16_130_170424_2017_Rek/RP_41_Rixubis_nonacog_gamma_3000_jm_art_35.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rixubis zawierającego substancję nonakog gamma w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”
25/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 25/2017 z dnia 27 kwietnia 2017	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B.	https://bipold.otm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/03/1/REK/RP_25_2017_Rixubis.pdf	Prezes AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją leku Rixubis zawierającego substancję czynną nonakog gamma w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (...)”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 01-06.06.2023].

Podsumowanie

Dwie substancje czynne: eftrenonakog alfa i nonakog gamma, były przedmiotem oceny AOTMiT w ramach zasadności wydania zgody na refundację we wskazaniu: zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Leki te stanowią rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX, a więc ich farmakologiczny mechanizm działania można uznać za odmienny od mechanizmu ocenianej w tym raporcie technologii.

W przypadku leku Alprolix Prezes Agencji biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości zdecydował o nierekomendowaniu tego produktu leczniczego, ze względu na brak wystarczających danych pozwalających ocenić skuteczność i bezpieczeństwo leku względem komparatora. Lek Rixubis natomiast uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji, według której dostępne dowody naukowe uzasadniają jego refundację. W rekomendacji zwrócono uwagę na skuteczność wnioskowanej technologii oraz jej wpływ na zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: terapia zastępcza preparatami zawierającymi czynnik krzepnięcia IX;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - koncentraty czynników krzepnięcia IX krwi (rekombinowane i osoczo pochodne);
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.

Spśród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia⁷ z dnia 11.12.2023 we wskazaniu: hemofilia B (D67) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: brak.
- w ramach chemioterapii: brak.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Finansowanie leczenia hemofilii B u osób dorosłych w Polsce opiera się na podawaniu koncentratów czynnika krzepnięcia IX (osoczo pochodnego lub rekombinowanego), dostępnych w ramach ogólnopolskiego programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”⁸ na lata 2024-2028.

Istnieje także program lekowy dla pacjentów z hemofilią B, ale obejmuje on jedynie populację pediatryczną (B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”).

3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 31.05.2023. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Hemophilia B”. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki nad którymi badania zostały zawieszane lub wycofane, jak również te nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku.

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 4.01.2024 r.].

⁸ Raport Ministerstwa Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej, Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne, Okres realizacji: lata 2024-2028 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2024-2028> [dostęp 22.01.2024].

Odnaleziono 3 produkty lecznicze. Informacje dotyczące tych leków, zawarte w bazie Biomedtracker, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: hemofilia B.

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Fidanacogene Elaparvec	Fidanacogene elaparvec	Pfizer Inc.	Czynnik krzepnięcia IX	Wirusowa terapia genowa	III	78%	92%	–	Dożylnie
FLT180a	Verbrinacogene setparvec	Freeline Therapeutics Holdings PLC	Czynnik krzepnięcia IX	Wirusowa terapia genowa	I/II	35%	53%	–	Dożylnie
Dalcinonacog alfa	Dalcinonacog alfa	GC Biopharma Corp.	Czynnik krzepnięcia IX	Białko	II	34%	18%	–	Dożylnie/ Podskórnym

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 31.05.2023].

Podsumowanie

W bazie Biomedtracker odnaleziono 3 leki w trakcie badań klinicznych o prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA) >30%. Dwa z nich zawierają typ cząsteczki opisany jako wirusowa terapia genowa, a więc stanowią one podobny rodzaj technologii do ocenianego w niniejszym raporcie produktu leczniczego Hemgenix.

3.6 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Według Prezesa Stowarzyszenia, pacjenci z hemofilią B doświadczają fizycznych ograniczeń mogących prowadzić do utraty zdolności wykonywania codziennych czynności oraz do psychospołecznych trudności. Jako największe wyzwanie związane z chorobą uważane są sytuacje, w których u pacjentów dochodzi do poważnych krwawień wewnętrznych. Zwrócono uwagę na to iż, obecnie dostępne terapie z wykorzystaniem koncentratów krzepnięcia IX posiadają wysoką skuteczność oraz odgrywają kluczową rolę w minimalizowaniu tych problemów. Dzięki profilaktycznemu podawaniu koncentratów udaje się skutecznie zapobiegać większości krwawień.

Wskazane obciążenia związane z terapią koncentratami krzepnięcia obejmują formę podawania dożylnego, która może być trudna dla niektórych pacjentów oraz możliwość pojawienia się inhibitorów czynnika krzepnięcia.

Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem etranakogenu dezaporoweku wymieniono jednorazowe podanie, które trwale podniesie aktywność czynnika krzepnięcia do prawidłowego poziomu. Jako zagrożenia związane z zastosowaniem ocenianej technologii zaznaczono dużą zmienność i nieprzewidywalność odpowiedzi na terapię, brak możliwości powtórzenia terapii w razie niezadowolającego efektu oraz niepewności związane działaniami niepożądanymi oraz ich długofalowe konsekwencje.

3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Z uwagi na zidentyfikowanie istotnych ograniczeń badania rejestracyjnego, niewystarczających danych dotyczących wag niesprawności oraz dostępnej aktualnie w Polsce skutecznej opcji terapeutycznej analitycy Agencji odstąpili od oszacowania utraconych lat życia związanych z chorobą oraz zyskanych lat życia związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji.

3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Hemofilia wrodzona B to dziedziczne z chromosomem X zaburzenie krwawienia, charakteryzujące się zwiększoną skłonnością do krwawień, spowodowane częściowym lub całkowitym niedoborem czynnika

krzepnięcia krwi IX. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców (15-20% wszystkich chorych na hemofilią choruje na hemofilią B)⁹.

Hemofilia B jest chorobą nieuleczalną. Głównym objawem klinicznym choroby są krwawienia wewnątrzstawowe i domięśniowe, co powoduje ból i ograniczenie ruchu istotnie wpływając na jakość życia pacjentów. Podstawowym celem leczenia hemofilii B jest zapobieganie epizodom krwawienia poprzez dożylną wstrzykiwanie rekombinowanych lub pochodzących z osocza produktów FIX w momencie wystąpienia epizodu krwawienia lub profilaktycznie.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują iż podstawą leczenia hemofilii B jest stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia krwi. Wytyczne zalecają prowadzenie profilaktyki mającej na celu zapobieganie krwawieniom, a także powikłaniom związanym z krwawieniami. Lek Hemgenix, został uwzględniony jedynie w międzynarodowych zaleceniach konsensusu w sprawie postępowania z osobami z hemofilią B (Hart 2022), jako przyszła opcja leczenia ciężkiej hemofilii B.

Do tej pory dwa leki stosowane w zapobieganiu krwawieniom u osób z hemofilią B były przedmiotem oceny AOTMiT (eftrenonakog alfa i nonakog gamma), dotyczyły one jednak populacji pediatrycznej.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla dorosłych chorych na hemofilią B stanowią koncentraty czynnika krzepnięcia IX (osoczo pochodnego lub rekombinowanego), dostępne w ramach programu polityki zdrowotnej: „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” na lata 2024-2028. Terapia z wykorzystaniem koncentratów krzepnięcia jest obecnie uznana za wysoce skuteczną, a jej wysoki koszt wydaje się być uzasadniony.

Wg opinii Prezesa Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię stosowanie koncentratów czynnika krzepnięcia IX jest skuteczną metodą postępowania, natomiast jako korzyść z zastosowania technologii Hemgenix wymieniono sposób jej podania – podanie jednorazowe eliminuje trudności związane z okresowym podawaniem czynników.

⁹ Windyga J. et al. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), Acta Haematologica Polonica 47 (2016) 86-114 [dostęp 23.05.2023].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Hemgenix jest wskazany do stosowania w ciężkiej i umiarkowanej ciężkiej postaci hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX. Lek podawany jest jednorazowo.

Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie stan na marzec 2018 r. - rejestr chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne obejmował 399 chorych na hemofilię B¹⁰. Dane literaturowe, dotyczące struktury wiekowej pacjentów z hemofilią w Polsce wskazują, że ok. 60% chorych stanowią pacjenci powyżej 18 roku życia¹¹. Do oszacowania przyjęto zatem taki odsetek chorych dorosłych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia ocenianą technologią.

Ciężka postać występuje u ok. 1/3 chorych na hemofilię typu B¹², natomiast częstość występowania inhibitorów czynnika IX waha się między 1% a 5%¹³.

Liczbę nowych przypadków w ciągu roku ustalono na podstawie opinii eksperckiej zawartej w Analizie weryfikacyjnej Agencji¹⁴ dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Alprolix (eftrenonakog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowanie populacji z ciężką postacią hemofilii B w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 4. Populacja z ciężką postacią hemofilii B

	2018
Liczba osób z hemofilią typu B	399
Liczba osób z hemofilią typu B \geq 18 r.ż.	239
Liczba osób z ciężką postacią hemofilii typu B (33%)	80
Liczba osób z ciężką postacią hemofilii typu B, u których nie występuje inhibitor czynnika IX (95%- 99%)	76-79

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wskazana przez eksperta liczba nowych zachorowań na hemofilię B w ciągu roku w Polsce wynosi 3-4. Uwzględniając powyższe założenia, liczbę nowych zachorowań na ciężką postać choroby u osób, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX oszacowano na 1 rocznie.

Z uwagi na to, iż lek jest przyjmowany jednorazowo, pacjenci którym podano Hemgenix w pierwszym roku, nie wchodzi do populacji w następnych latach.

Szacowana populacja w pierwszym roku (2024 r.): ok. 90.

Szacowana populacja w drugim roku i kolejnych latach: 1 (lek podawany jednorazowo – pacjenci, którzy przyjęli lek w danym roku nie przechodzą do kolejnego).

¹⁰ Raport Ministerstwa Zdrowia, Polityki Zdrowotnej, Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne, Okres realizacji: lata 2019-2023 <https://www.gov.pl/attachment/923aada4-73d2-403f-8cb1-9b9266f61eb9> [dostęp 23.05.2023].

¹¹ J. Zdziarska et al., *Registry of inherited bleeding disorders in Poland – current status and potential role of the HemoRec database*, *Haemophilia* (2011), 17, e189–e195

¹² EPAR Hemgenix https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf

¹³ Windyga J. et al. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie), *Acta Haematologica Polonica* 48 (2017), 137-159 [dostęp: 24.05.2023].

¹⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/AWA/087_AWA_OT_4351_26_2017_Alprolix_27.10.2017.pdf [dostęp: 05.06.2023].

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Szacowana docelowa populacja w pierwszym roku wynosi około 90 pacjentów. Ponieważ lek podawany jest jednorazowo, w kolejnych latach liczba pacjentów równa jest liczbie nowych przypadków rocznie, tj. około 1 pacjenta.

Prezentowane wyniki przedstawiają wartości dla potencjalnej populacji docelowej w ramach szacunków na podstawie dostępnej literatury, danych epidemiologicznych oraz opinii eksperckiej. Z uwagi na brak szczegółowych informacji w zakresie liczby osób z umiarkowanie ciężką postacią, oszacowano jedynie populację chorych na ciężką postać hemofilii B. Mając na uwadze powyższe ograniczenia do szacunków należy podchodzić z dużą ostrożnością, ponieważ szacowanie populacji obarczone jest dużym ryzykiem.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji etranakogen dezaparwówek przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Hemgenix (etranacogene dezaparwovec), w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono 2 badania: NCT03569891 oraz NCT04398628, w tym pierwsze badanie jest badaniem rejestracyjnym, a drugie długoterminowym, porejestracyjnym badaniem obserwacyjnym. W drugim z odnalezionych badań wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Oba badania nie są jeszcze ukończone oraz oba nie były przeprowadzane w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Hemgenix (etranakogen dezaparwówek) we wskazaniu do stosowania w ciężkiej i umiarkowanie ciężkiej postaci hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 8.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.3. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do analizy włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z ciężką i umiarkowanie ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Etranakogen dezaparwówek	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

W wyniku przeglądu baz Medline, Embase oraz Cochrane nie odnaleziono publikacji opisujących wyniki badań pierwotnych z randomizacją.

5.3 Opis badań

Na podstawie informacji zawartych w EPAR produktu leczniczego Hemgenix zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne CT-AMT-061-02 (HOPE-B) oraz jedno dodatkowe badanie wspierające – CT-AMT-061-01. Ponieważ badanie wspierające CT-AMT-061-01, do którego włączono jedynie 3 pacjentów miało na celu potwierdzenie stosowanej dawki, odstąpiono od jego opisu. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>CT-AMT-061-02 – HOPE-B (NCT03569891)</p> <p>Typ Badania: Interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: CSL Behring</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie fazy III; • Jednoramienne; • Brak randomizacji; • Brak zaślepienia; • Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania i UE). <p>Hipoteza:</p> <p>Punkt pierwszorzędowy: 1-sided noninferiority.</p> <p>W badaniu do poszczególnych punktów końcowych zastosowano inną hipotezę badawczą. Dla części drugorzędowych punktów końcowych przyjęto hipotezę superiority.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>5 lat: 18-miesięczna faza obserwacji po podaniu leku oraz faza obserwacji długoterminowej.</p>	<p>Do badania włączono dorosłych mężczyzn z wrodzoną hemofilią B, sklasyfikowaną jako ciężka lub umiarkowanie ciężka ($\leq 2\%$ normalnie krążącego FIX), poddawani profilaktycznej terapii FIX.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana wieku =37,0 lat; • 74,1% stanowiła rasa biała; • Średnia masa ciała =85 kg; • Neutralizujące przeciwciała przeciwko AAV5 obecne u 21/54 (38,9%) pacjentów na początku leczenia. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • włączeni do badania n=67; • ukończyli fazę wstępną i otrzymali dawkę etranakogenu dezaparoweku n=54. 	<p>Interwencja:</p> <p>Pojedyncza infuzja etranakogenu dezaparoweku (AMT-061) w dawce 2×10^{13} gc/kg masy ciała.</p> <p>Terapią referencyjną jest terapia zastępcza czynnikiem IX podczas fazy wstępnej badania, przed podaniem etranakogenu dezaparoweku, trwająca min. 26 tygodni.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porównanie rocznego wskaźnika krwawień (ang. <i>Annualized Bleeding Rate, ABR</i>) pomiędzy zastosowaną interwencją i profilaktyką pod kątem braku wyższości pomiędzy fazą wstępną i 52 tygodniami po stabilnej ekspresji FIX (6-18 miesięcy po leczeniu). <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endogenna aktywność FIX (6, 12 i 18 miesięcy po leczeniu); • Odsetek pacjentów, którzy przegrali profilaktykę FIX i nie stosowali rutynowej profilaktyki po podaniu etranakogenu dezaparoweku; • Liczba epizodów spontanicznego krwawienia; • Liczba epizodów krwawienia do stawów; • Pacjenci z zerową liczbą epizodów krwawienia; • Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ-5D-5L; • Liczba zdarzeń niepożądanych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Hemgenix https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf oraz <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03569891?term=NCT03569891&draw=2&rank=1> [dostęp 16.05.2023].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 7. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Hemgenix

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Mężczyźni, wiek ≥ 18 lat.	4.1 Wskazania do stosowania: „(...) u dorosłych pacjentów(...)”.
Pacjenci z wrodzoną hemofilią B, sklasyfikowaną jako ciężka lub umiarkowanie ciężka ($\leq 2\%$ normalnie krążącego FIX), poddawani profilaktycznej terapii FIX.	4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt Hemgenix jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej i umiarkowanie ciężkiej postaci hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX”.
Wcześniejsze przyjmowanie FIX przez >150 dni.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Pacjenci z inhibitorami FIX w wywiadzie.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Produkt leczniczy Hemgenix powinien być podawany wyłącznie pacjentom, u których wykazano brak inhibitorów czynnika IX. W przypadku dodatniego wyniku testu na obecność inhibitorów ludzkiego czynnika IX należy wykonać ponownie test w ciągu około 2 tygodni. Jeśli zarówno wynik testu wstępnego, jak i powtórnego jest dodatni, pacjent nie powinien otrzymać produktu leczniczego Hemgenix”.
Dodatni wynik testu na inhibitory FIX podczas badania przesiewowego.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Produkt leczniczy Hemgenix powinien być podawany wyłącznie pacjentom, u których wykazano brak inhibitorów czynnika IX. W przypadku dodatniego wyniku testu na obecność inhibitorów ludzkiego czynnika IX należy wykonać ponownie test w ciągu około 2 tygodni. Jeśli zarówno wynik testu wstępnego, jak i powtórnego jest dodatni, pacjent nie powinien otrzymać produktu leczniczego Hemgenix”.
Wybrane wartości laboratoryjne >2 razy ggn: <ul style="list-style-type: none"> • aminotransferaza alaninowa (ALT); • aminotransferaza asparaginianowa (AST); • całkowita bilirubina (z wyjątkiem, gdy przyczyną jest zespół Gilberta); • fosfataza zasadowa (ALP); • kreatynina. 	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: <u>Sprawdzenie podstawowych funkcji wątroby:</u> „Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Hemgenix należy zbadać aktywność transaminaz wątrobowych pacjenta (...). Obejmuje to oznaczanie aktywności enzymów (aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST), fosfataza alkaliczna (ALP) i bilirubina całkowita)”. <u>Monitorowanie po podaniu produktu leczniczego Hemgenix:</u> „Po podaniu produktu leczniczego Hemgenix należy ściśle monitorować aktywność transaminaz, np. raz w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące. W przypadku, jeśli u pacjenta wystąpi zwiększony poziom aktywności ALT, powyżej górnej granicy normy lub do dwukrotności wartości wyjściowych, należy rozważyć podawanie kortykosteroidów w stopniowo malejących dawkach, wraz z określeniem aktywności ludzkiego czynnika IX. Zaleca się regularne monitorowanie transaminaz u wszystkich pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aż do powrotu wartości wyjściowych”. Zaburzenia czynności nerek 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z jakimikolwiek zaburzeniami czynności nerek”.
Dodatni wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) podczas badania przesiewowego, niekontrolowany terapią przeciwwirusową, na co wskazuje liczba CD4+ $\leq 200/\mu\text{l}$.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z kontrolowanym zakażeniem wirusem HIV leczonych etranakoginem dezaparwówek. W badaniach klinicznych z etranakogenu dezaparwóweku nie zostało ustalone bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów z zakażeniem HIV niekontrolowanym za pomocą terapii przeciwwirusowej, na co wskazuje liczba CD4+ $\leq 200/\mu\text{L}$ ”.
Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C podczas badania przesiewowego.	4.3 Przeciwwskazania: „Czynne zakażenia, zarówno ostre, jak i niekontrolowane przewlekłe”. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Brak doświadczenia klinicznego w podawaniu etranakogenu dezaparwóweku pacjentom z ostrymi zakażeniami (takimi jak ostre zakażenia układu oddechowego lub ostre zapalenie

	wątroby) lub niekontrolowanymi zakażeniami przewlekłymi (takimi jak czynne przewlekłe zapalenie wątroby typu B). Istnieje obawa, że takie ostre lub niekontrolowane zakażenia mogą wpływać na działanie produktu leczniczego Hemgenix i zmniejszać jego skuteczność i (lub) powodować działania niepożądane. Dlatego produkt leczniczy Hemgenix jest przeciwwskazany u pacjentów z tego rodzaju zakażeniami. Jeżeli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe ostrych lub niekontrolowanych przewlekłych aktywnych zakażeń, leczenie produktem leczniczym Hemgenix należy odłożyć do czasu wyleczenia zakażenia lub do momentu, aż zakażenie będzie dobrze kontrolowane”.
Historia ekspozycji na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, obecnie kontrolowane terapią przeciwwirusową pod koniec fazy wstępnej.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Brak doświadczenia klinicznego w podawaniu etranakogenu dezaparwowemu pacjentom z ostrymi zakażeniami (takimi jak ostre zakażenia układu oddechowego lub ostre zapalenie wątroby) lub niekontrolowanymi zakażeniami przewlekłymi (takimi jak czynne przewlekłe zapalenie wątroby typu B). Istnieje obawa, że takie ostre lub niekontrolowane zakażenia mogą wpływać na działanie produktu leczniczego Hemgenix i zmniejszać jego skuteczność i (lub) powodować działania niepożądane. Dlatego produkt leczniczy Hemgenix jest przeciwwskazany u pacjentów z tego rodzaju zakażeniami. Jeżeli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe ostrych lub niekontrolowanych przewlekłych aktywnych zakażeń, leczenie produktem leczniczym Hemgenix należy odłożyć do czasu wyleczenia zakażenia lub do momentu, aż zakażenie będzie dobrze kontrolowane”.
Wcześniejsze leczenie terapią genową.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Nie wiadomo jeszcze, czy i na jakich warunkach można powtarzać terapię produktem Hemgenix i do jakiego stopnia reakcje krzyżowe pomiędzy przeciwciałami mogą wchodzić w interakcje z kapsydami wektorów AAV stosowanymi w ramach innych terapii genowych, a tym samym wpływać na ich skuteczność”.
Otrzymanie eksperymentalnego środka w ciągu 60 dni przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecny udział lub przewidywany udział w ciągu jednego roku po podaniu leku w tym badaniu w jakimkolwiek innym interwencyjnym badaniu klinicznym z udziałem leków lub urządzeń.	Brak odniesienia w ChPL.

Zarówno w badaniu rejestracyjnym, jak i w ChPL kryterium rozpoczęcia terapii produktem Hemgenix jest ciężka i umiarkowana ciężka postać hemofilii B u pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory FIX. Zgodnie wykluczane są także osoby z czynnymi zakażeniami oraz z zaburzeniami czynności wątroby związanymi z podwyższoną aktywnością enzymów ALT, AST, ALP i bilirubiną całkowitą.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność głównego badania rejestracyjnego oceniono z wykorzystaniem skali NICE (badanie jednoramienne).

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania HOPE-B.

Tabela 8. Ocena jakości badania rejestracyjnego na podstawie skali NICE.

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego HOPE-B z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 7/8 punktów.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Hemgenix było porównywane do terapii zastępczej czynnikiem IX (terapia zastępcza czynnikiem IX podawana była podczas fazy wstępnej badania, przed podaniem etranakogenu dezaparoweku).

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż podstawą leczenia hemofilii B jest profilaktyczne stosowanie koncentratów czynnika krzepnięcia IX. Terapia ta dla dorosłych pacjentów jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” na lata 2024-2028.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe w badaniu HOPE-B dotyczące:

- śmiertelności: brak;
- jakości życia: jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu narzędzia (EQ-5D-5L);
- wyleczenia: odsetek pacjentów, którzy przegrali profilaktykę FIX i nie stosowali rutynowej profilaktyki po podaniu etranakogenu dezaparoweku;
- inne (wybrane):
 - zmiany rocznego wskaźnika krwawień (ABR) – punkt pierwszorzędowy;
 - endogenna aktywność FIX (6, 12 i 18 miesięcy po leczeniu);
 - liczba epizodów spontanicznego krwawienia w ciągu 52 tygodni po stabilnej ekspresji FIX (miesiące od 6 do 18 po leczeniu) w porównaniu z fazą wstępną;
 - liczba epizodów krwawienia do stawów w ciągu 52 tygodni po stabilnej ekspresji FIX (miesiące od 6 do 18 po leczeniu) w porównaniu z fazą wstępną;
 - odsetek pacjentów z zerową liczbą epizodów krwawienia w ciągu 52 tygodni po stabilnej ekspresji FIX (miesiące od 6 do 18 po leczeniu) w porównaniu z fazą wstępną;
 - liczba zdarzeń niepożądanych.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Hemgenix (istnieją doniesienia o związku pomiędzy integracją genomu wektora AAV, a występowaniem raka wątrobowokomórkowego¹⁵, konieczne jest więc regularne monitorowanie wątroby przez co najmniej 5 lat po leczeniu produktem leczniczym Hemgenix u pacjentów z istniejącymi wcześniej czynnikami ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego).
- Istotna utrata pacjentów z badania (do badania rejestracyjnego włączono 67 pacjentów, natomiast po fazie wstępnej ocenianą technologię podano jedynie 54 pacjentom).

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby.
- Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Hemgenix i terapii zastępczej czynnikiem IX porównywane było w obrębie jednego pacjenta.
- Zidentyfikowanym ograniczeniem badania wpływającym na niepewność wnioskowania jest prawdopodobnie zbyt małe dawkowanie czynnika IX w okresie poprzedzającym podanie etranakogenu

¹⁵ Wang D. et al. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery, Nature Reviews Drug Discovery, 2019.

dezaparwoweku – mogło to wpłynąć na zaniżenie wartości klinicznej czynników krzepnięcia i sugerować większą skuteczność ocenianej interwencji.

- Nieliczna populacja w badaniu (N=54).

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

Powyższe ograniczenia uniemożliwiają wykonanie modelowania farmakoekonomicznego.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Hemgenix u dorosłych z ciężką i umiarkowanie ciężką postacią hemofilii B, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX, oceniano w wieloośrodkowym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne typu otwartej próby. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu HOPE-B jest mała liczebność próby – spośród 67 pacjentów włączonych do badania tylko 54 ukończyło fazę wstępną i przyjęło ocenianą technologię.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych:

Kwestionariusz jakości życia (EQ-5D-5L)

Nie zaobserwowano znaczącej różnicy między okresem wstępnym a 12-miesięcznym okresem po leczeniu, przy różnicy średniej najmniejszych kwadratów (SE) wynoszącej 0,1 (1,84; 95% CI: -3,5, 3,8; p=0,4753).

W drugim roku po leczeniu nastąpiła statystycznie istotna poprawa średnich wyników EQ-5D-5L z różnicą średniej najmniejszych kwadratów (SE) między 12 a 24 miesiącami (tj. rok 2) po leczeniu wynoszącą 2,8 (1,40; 95% CI: 0,0, 5,6; p=0,0244).

Większość pacjentów otrzymała najnowocześniejszą profilaktykę FIX z produktami o przedłużonym okresie półtrwania, dlatego obciążenie infuzjami jest stosunkowo niskie i może mieć wpływ na wykazanie dodatkowego korzystnego efektu.

Ocena zmiany rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w okresie od 7 do 18 miesiąca po podaniu leku, tj. po ustaleniu stabilnej ekspresji czynnika IX, w porównaniu z obserwacyjną fazą wstępną

W Tabeli 9 przedstawiono zdarzenia dotyczące krwawień u pacjentów w czasie fazy wstępnej (stosowana profilaktyka czynnikiem IX) oraz 7-18 i 7-24 miesięcy po podaniu dawki etranakogenu dezaparwoweku.

Tabela 9. Zdarzenia krwawienia i roczne wskaźniki krwawienia

	≥6-miesiący fazy wstępnej N=54	7-18 miesięcy po podaniu dawki N=54	7-24 miesięcy po podaniu dawki N=24
Liczba pacjentów z krwawieniami	40 (74,1%)	20 (37,0%)	27 (50,0%)
Liczba pacjentów bez krwawień	14 (25,9%)	34 (63,0%)	27 (50,0%)
Liczba jakichkolwiek krwawień	136	54	bd

Liczba pacjentów z ciężkimi krwawieniami	10 (18,5%)	7 (13,0%)	bd
Liczba pacjentów z bardzo ciężkimi krwawieniami	3 (5,6%)	2 (3,7%)	bd
Skorygowany ABR (95% CI) dla jakichkolwiek krwawień	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	1,51 (0,83; 4,76)

bd – brak danych

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Hemgenix https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf, s.61-62.

Skorygowany ABR dla wszystkich krwawień zmniejszył się po podaniu leku i uzyskaniu stabilnej ekspresji FIX ze wskaźnika 4,19 (95% CI: 3,22; 5,45) dla ≥ 6 -miesięcznego okresu wstępnego do 1,51 (95% CI: 0,81; 2,82) dla 7 do 18 miesięcy po leczeniu (redukcja o 64% [95% CI: 36%; 80%], $p=0,0002$).

Analizy wrażliwości wykazały wiarygodność wyników ABR. Dla wszystkich krwawień wymagających podania FIX skorygowany ABR wynosił 3,65 (95% CI: 2,82, 4,74) dla ≥ 6 -miesięcznego okresu wstępnego i 0,84 (95% CI: 0,41; 1,73) w miesiącach od 7 do 18 okresu po leczeniu (zmniejszenie o 77% [95% CI: 54%; 88%, $p < 0,0001$).

Dane obejmują wszystkich pacjentów, którym podano dawkę, łącznie z jednym pacjentem z istniejącym w wywiadzie neutralizującym mianem przeciwciała przeciwko AAV5 wynoszącym 1:3212, który nie odpowiedział na leczenie, tj. nie wykazał ekspresji i aktywności czynnika IX po podaniu dawki.

Aktywność czynnika IX 6, 12 i 18 miesięcy po podaniu leku

Tabela 10. Aktywność czynnika IX z jednoetapowego testu (opartego na aPTT [ang. *activated partial thromboplastin time*, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji]) po 6, 12, 18 i 24 miesiącach po podaniu etranakogenu dezaparwoweku

	Wynik			Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych		
	Liczba pacjentów	Średnia (SD)	Mediana (Min, Max)	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	95% CI	Wartość p
Wyjściowo^a	54	1,19 (0,39)	1,00 (1,0; 2,0)			
Miesiąc 6	51	38,95 (18,72)	37,30 (8,2; 97,1)	36,18 (2,432)	31,41; 40,95	<0,0001
Miesiąc 12	50	41,48 (21,71)	39,90 (5,9; 113,0)	38,81 (2,442)	34,01; 43,60	<0,0001
Miesiąc 18	50	36,90 (21,40)	33,55 (4,5; 122,9)	34,31 (2,444)	29,52; 39,11	<0,0001
Miesiąc 24	50	36,66 (18,96)	33,85 (4,7; 99,2)	34,13 (2,325)	29,57; 38,69	<0,0001

^a Wyjściowy poziom FIX został przypisany na podstawie ciężkości hemofilii pacjenta udokumentowanej w formularzu przypadku. Jeśli pacjent miał udokumentowany ciężki niedobór FIX, jego wyjściowa aktywność FIX została przypisana jako 1%, a jeśli średnio ciężki niedobór FIX jako 2%

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Hemgenix https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf, s.63.

Po podaniu pojedynczej dawki etranakogenu dezaparwoweku obserwowano klinicznie istotne zwiększenie aktywności czynnika IX w 6. miesiącu, która nadal rosła do 12. miesiąca, a następnie nieznacznie spadała do 18. miesiąca i utrzymywała się na stałym poziomie do 24. miesiąca.

Analizy wrażliwości wykazały wiarygodność tych wyników. Podobne wyniki zaobserwowano u osób z wyjściowym mianem przeciwciała przeciwko AAV5 <3000.

Zgodnie z protokołem badania rejestracyjnego produktu leczniczego Hemgenix, kontynuację lub ponowne rozpoczęcie ciągłej rutynowej profilaktyki czynnikiem IX można było rozważyć na podstawie oceny klinicznej badacza i preferencji pacjenta, jeśli aktywność endogenego czynnika IX wynosiła od 2-5% w co najmniej dwóch kolejnych pomiarach laboratoryjnych. Uzyskane wyniki w badaniu pokazują, iż średnie wartości aktywności czynnika IX do 24 miesiąca po podaniu leku Hemgenix utrzymywały się na poziomie pozwalającym na rezygnację ze stosowania terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia. W przedstawionych wynikach należy zwrócić uwagę na wartości minimalne, które znacznie odbiegają od średniej. Można przypuszczać, że wyniki te dotyczą pacjenta z istniejącym w wywiadzie neutralizującym mianem przeciwciała przeciwko AAV5 wynoszącym 1:3212, który nie odpowiedział na leczenie, tj. nie wykazał ekspresji i aktywności czynnika IX po podaniu dawki.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali profilaktykę FIX i nie stosowali rutynowej profilaktyki po podaniu etranakogenu dezaparwoweku

Po podaniu etranakogenu dezaparwoweku 52/54 (96,3%) pacjentów zaprzestano stosowania profilaktyki FIX i pozostało wolnych od rutynowej profilaktyki FIX od dnia 21 do 7-24 miesięcy.

Do pozostałych 2 pacjentów należy pacjent, który otrzymał tylko częściową dawkę leku, tj. około 10% zamierzonej dawki z powodu reakcji nadwrażliwości podczas trwania infuzji oraz pacjent z wysokim mianem przeciwciał przeciwko AAV5 przed podaniem dawki (miano: 3212,3).

Liczba epizodów spontanicznego krwawienia

Spontaniczne epizody krwawienia wystąpiły u 16,7% badanych do 18. miesiąca i 20,4% badanych do 24. miesiąca po podaniu etranakogenu dezaparwoweku, podczas gdy 44,4% badanych zgłosiło takie zdarzenia w trakcie fazy wstępnej. Uznaje się to za klinicznie istotną poprawę w porównaniu z profilaktyką FIX, ponieważ wiele spontanicznych krwawień występuje w stawach, których stan pogarsza się z czasem pomimo stosowanej profilaktyki. Należy jednak podkreślić niepewność związaną z brakiem informacji na temat tego, w jaki sposób krwawienia te były leczone oraz czy potrzebne były dodatkowe dawki czynnika krzepnięcia.

Liczba epizodów krwawienia do stawów

Po podaniu etranakogenu dezaparwoweku 20,4% badanych zgłosiło epizody krwawienia do stawów do 18. miesiąca, a 27,8% zgłosiło krwawienia do 24. miesiąca, podczas gdy 59,3% badanych zgłosiło takie zdarzenia podczas okresu wprowadzającego, co stanowi wyraźną poprawę i klinicznie istotną korzyść. Nie uzyskano zatem całkowitego wyleczenia, ponieważ po zastosowaniu interwencji krwawienia dostawowe występowały nadal, choć rzadziej.

Pacjenci z zerową liczbą epizodów krwawienia

Liczba pacjentów z zerowymi epizodami krwawienia wzrosła po leczeniu etranakogেনem dezaparwoweku, z 14/54 (25,9%) pacjentów w fazie wstępnej do 34/54 (63,0%) pacjentów w okresie od 7 do 18 miesiąca po leczeniu.

W przypadku pacjentów z ujemnym wyjściowym mianem przeciwciał przeciwko AAV5, u 11/33 (33,3%) pacjentów wystąpiło 0 epizodów krwawienia w okresie wstępnym, a u 23/33 (69,7%) i 19/33 (57,6%) pacjentów wystąpiło 0 epizodów krwawienia odpowiednio w okresie od 7. do 18. miesiąca i od 7. do 24. miesiąca po zakończeniu leczenia.

W przypadku pacjentów z dodatnim wyjściowym mianem przeciwciał przeciwko AAV5, u 3/21 (14,3%) pacjentów wystąpiło 0 epizodów krwawienia w okresie wstępnym, a u 11/21 (52,4%) i 8/21 (38,1%) pacjentów wystąpiło 0 epizodów krwawienia odpowiednio w miesiącach od 7. do 18. miesiąca i od 7. do 24. miesiąca po zakończeniu leczenia.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

W niżej przedstawionych wynikach dotyczących bezpieczeństwa uwzględniono również wyniki z badania fazy 2b CT-AMT-061-01, w której uczestniczyło trzech pacjentów.

W sumie 57 uczestników było obserwowanych przez 1547,5 osobo-miesiący po przyjęciu dawki leku Hemgenix. U 54 uczestników czas ekspozycji wynosił >24 miesiące. Jeden uczestnik zmarł w 464 dniu badania. W trakcie fazy wstępnej głównego badania rejestracyjnego (ang. *lead-in period*, ≥ 6 miesięcy) pacjenci otrzymywali standardową ciągłą rutynową profilaktykę czynnikiem IX. Spośród 54 uczestników, którzy ukończyli fazę wstępną (i otrzymali leczenie za pomocą AMT-061), 37 (68,5%) zgłosiło 87 zdarzeń niepożądanych, w tym zapalenie nosogardzieli (n=8; 14,8%) i ból stawów (n=4; 7,4%) jako najczęściej zgłaszane zdarzenia. Wiele odnotowanych zdarzeń niepożądanych mogło być spowodowanych chorobą podstawową (np. z powodu infekcji dróg oddechowych) lub innymi istniejącymi wcześniej schorzeniami.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment- Emergent Adverse Events*, TEAEs)

U wszystkich uczestników obu badań (n=57) wystąpiło co najmniej 1 TEAE, a całkowita liczba zgłoszonych TEAEs wyniosła 613. W tabeli poniżej przedstawiono częstość i liczbę zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia.

Tabela 20. Ogólna częstość występowania i liczba TEAEs w głównym badaniu rejestracyjnym oraz łącznie z uwzględnieniem wyników badania CT-AMT-061-01

Jakiegokolwiek TEAE	Badanie CT-AMT-061-02 (N = 54)		Badanie CT-AMT-061-01 i CT-AMT-061-02 (N = 57)	
	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń
	54 (100)	557	57 (100)	613
TEAE w zależności od stopnia ciężkości				
Łagodne	54 (100)	424	56 (98,2)	460
Umiarkowanie ciężkie	37 (68,5)	115	39 (68,4)	135
Ciężkie	11 (20,4)	18	11 (19,3)	18
Poważne TEAE (SAE)*	14 (25,9)	17	15 (26,3)	18
Związane z leczeniem TEAE	38 (70,4)	93	39 (68,4)	95
Poważne i związane z leczeniem TEAE	0	0	0	0
TEAE prowadzące do przerwania leczenia w badaniu	1 (1,9)	1	1 (1,8)	1
AEQSN**	12 (22,2)	19	12 (21,1)	19
Śmiertelne TEAE	1 (1,9)	1	1 (1,8)	1

* SAE (ang. *Serious Adverse Event*) - Poważne zdarzenia niepożądane

** AEQSN (ang. *Adverse Event Qualifying for Special Notification*) - Zdarzenie niepożądane kwalifikujące się do specjalnego powiadomienia

Źródło: EPAR Hemgenix: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf s.100, [dostęp: 17.05.2023].

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs, niezależnie od związku przyczynowego ocenianego przez badacza, były: bóle stawów (36,8%), bóle głowy (31,6%), zapalenie nosogardzieli (26,3%), zmęczenie (24,6%) i wzrost ALT (21,1%). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Częstość występowania i liczba TEAEs w głównym badaniu rejestracyjnym z uwzględnieniem wyników badania CT-AMT-061-01

Nazwa zdarzenia	Badanie CT-AMT-061-02 (N = 54)		Badanie CT-AMT-061-01 i CT-AMT-061-02 (N = 57)	
	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń
Jakiegokolwiek TEAE	54 (100)	557	57 (100)	613
Ból stawów	19 (35,2)	34	21 (36,8)	37
Ból głowy	16 (29,6)	31	18 (31,6)	35
Zapalenie nosogardzieli	15 (27,8)	20	15 (26,3)	20
Zmęczenie	14 (25,9)	17	14 (24,6)	17
Wzrost stężenia ALT	11 (20,4)	12	12 (21,1)	14
Ból pleców	9 (16,7)	12	11 (19,3)	14
COVID-19	10 (18,5)	10	10 (17,5)	10
Ból kończyn	9 (16,7)	10	9 (15,8)	10
Wzrost stężenia AST	8 (14,8)	9	9 (15,8)	10
Wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej	8 (14,8)	11	9 (15,8)	12
Choroba grypopodobna	7 (13,0)	12	7 (12,3)	12
Ból gardła	7 (13,0)	7	7 (12,3)	7
Ból zębów	7 (13,0)	11	7 (12,3)	11
Nadciśnienie	6 (11,1)	6	7 (12,3)	7
Kaszel	6 (11,1)	6	6 (10,5)	6
Biegunka	6 (11,1)	6	6 (10,5)	6
Nudności	6 (11,1)	6	6 (10,5)	6
Skręcenie więzadła	5 (9,3)	5	5 (8,8)	5

	Badanie CT-AMT-061-02 (N = 54)		Badanie CT-AMT-061-01 i CT-AMT-061-02 (N = 57)	
Pogorszone samopoczucie	5 (9.3)	7	5 (8.8)	7
Wzrost stężenia białka CRP	4 (7.4)	4	5 (8.8)	5
Ból w klatce piersiowej	4 (7.4)	4	5 (8.8)	7
Zawroty głowy	4 (7.4)	4	5 (8.8)	6
Ból	4 (7.4)	4	5 (8.8)	10
Anemia	4 (7.4)	4	4 (7.0)	4
Hemoroidy	4 (7.4)	4	4 (7.0)	4
Stłuszczenie wątroby	4 (7.4)	4	4 (7.0)	4
Ból mięśni	4 (7.4)	4	4 (7.0)	4
Gorączka	4 (7.4)	5	4 (7.0)	5
Katar	4 (7.4)	4	4 (7.0)	4
Grypa	3 (5.6)	3	4 (7.0)	4
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (5.6)	3	4 (7.0)	5
Ból brzucha w górnym kwadrancie	3 (5.6)	4	3 (5.3)	4
Zapalenie stawów	3 (5.6)	3	3 (5.3)	3
Dreszcze	3 (5.6)	3	3 (5.3)	3
Zasinienie	3 (5.6)	3	3 (5.3)	3
Zapalenie pęcherza moczowego	3 (5.6)	4	3 (5.3)	4
Reakcja związana z podaniem wlewu	3 (5.6)	3	3 (5.3)	3
Anemia z niedoboru żelaza	3 (5.6)	3	3 (5.3)	3
Uraz kończyny	3 (5.6)	4	3 (5.3)	4
Ból mięśniowo - szkieletowy klatki piersiowej	3 (5.6)	3	3 (5.3)	3
Niedobór witaminy D	3 (5.6)	3	3 (5.3)	3
Obrzęk stawów	2 (3.7)	2	3 (5.3)	3
Parestezje	2 (3.7)	2	3 (5.3)	4
Tachykardia	2 (3.7)	2	3 (5.3)	3

Źródło: EPAR Hemgenix: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf, s.101-102 [dostęp: 17.05.2023].

Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem (ang. *Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*)

68,4% uczestników badania doświadczyło TEAEs związanych z badanym lekiem. Najczęstszymi zdarzeniami były: ból głowy (9 [15,8%]), podwyższony poziom ALT (9 [15,8%]), choroba grypopodobna (7 [12,3%]) i podwyższony poziom AST (5 [8,8%]). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Częstość występowania i liczba zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem w głównym badaniu rejestracyjnym oraz łącznie z uwzględnieniem wyników badania CT-AMT-061-01

Nazwa zdarzenia	Badanie CT-AMT-061-02 (N = 54)		Badanie CT-AMT-061-01 i CT-AMT-061-02 (N = 57)	
	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń
Wszystkie TEAE związane z badaniem	38 (70.4)	93	39 (68.4)	95
Wzrost stężenia ALT	9 (16.7)	10	9 (15.8)	10
Ból głowy	8 (14.8)	9	9 (15.8)	10
Choroba grypopodobna	7 (13.0)	8	7 (12.3)	8
Wzrost stężenia AST	5 (9.3)	6	5 (8.8)	6
Wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej	4 (7.4)	6	4 (7.0)	6
Zawroty głowy	4 (7.4)	4	4 (7.0)	4

	Badanie CT-AMT-061-02 (N = 54)		Badanie CT-AMT-061-01 i CT-AMT-061-02 (N = 57)	
Zmęczenie	4 (7.4)	4	4 (7.0)	4
Mdłości	4 (7.4)	4	4 (7.0)	4
Bóle stawów	3 (5.6)	3	3 (5.3)	3
Reakcje związane z dożylnym podaniem leku/iniekcją	3 (5.6)	3	3 (5.3)	3
Wzrost stężenia CRP	2 (3.7)	2	3 (5.3)	3
Dyskomfort w jamie brzusznej	2 (3.7)	2	2 (3.5)	2
Dreszcze	2 (3.7)	2	2 (3.5)	2
Biegunka	2 (3.7)	2	2 (3.5)	2
Złe samopoczucie	2 (3.7)	3	2 (3.5)	3
Ból	2 (3.7)	2	2 (3.5)	2
Ból brzucha w górnym kwadrancie	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Anemia	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Ból pleców	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Dyskomfort w klatce piersiowej	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Spadek stężenia IX czynnika krzepnięcia krwi	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Nieskuteczność leku	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Świąd oczu	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Uczucie gorąca	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Zaczerwienie	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Uderzenia gorąca	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Nadwrażliwość	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Miejscowa reakcja w miejscu wlewu	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Powiększenie węzłów chłonnych	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Ból mięśni	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Zapalenie nosogardzieli	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Nocne poty	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Łuszczyca	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Gorączka	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Pokrzywka	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1
Infekcja wirusowa	1 (1.9)	1	1 (1.8)	1

Źródło: EPAR Hemgenix: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 102-103 [dostęp: 17.05.2023].

W badaniu CT-AMT-061-02 (HOPE-B) odnotowano łącznie 38 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. 26 (48,1%) stanowiły zdarzenia o łagodnym stanie nasilenia, a 11 (20,4%) o umiarkowanym. Jedno (1,9%) TEAE zakwalifikowano jako ciężkie

Poważne zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

U 15 (26,3%) uczestników badania wystąpiło 18 poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (ang. *Serious Adverse Event*, SAE). Żadne SAE nie zostało uznane za związane z leczeniem. Wszystkie ciężkie i śmiertelne SAEs wystąpiły u osób seropozytywnych wobec przeciwciał anti-AV5 (ang. *Adeno-associated virus serotype 5*), z wyjątkiem COVID-19, który wystąpił u osoby seronegatywnej. Na podstawie oceny poważnych TEAEs wydaje się, że dodatni status anti-AAV5 nAb na początku badania nie budzi obaw dotyczących bezpieczeństwa samego leczenia etranakogenem dezaparwowekiem, ale może przyczynić się do konieczności profilaktycznego leczenia terapią zastępczą FIX.

SAEs związane z niedokrwistością wynikającą z utraty krwi zgłoszono u 2 (3,5%) pacjentów. Jedno zdarzenie niedokrwistości związanej z utratą krwi wystąpiło u uczestnika, u którego jednocześnie wystąpiło SAE krwotocznego zapalenia uchyłków jelit, drugi przypadek niedokrwistości rozwinął się w wyniku krwawienia z odbytu z powodu hemoroidów. U uczestnika w wieku od 65 do 74 lat wystąpił przemijający atak niedokrwienny (TIA), jednak związek przyczynowo – skutkowy pomiędzy wystąpieniem SAE w postaci TIA, a etranakogenem dezaparwoweку wydaje się mało prawdopodobny. U jednego z pacjentów biorących udział w badaniu wystąpił ból w klatce piersiowej dzień po podaniu leku Hemgenix. Ból ten powiązano z wysiłkiem fizycznym. Ze względu na okres wystąpienia objawów nie można jednak całkowicie wykluczyć związku tego zdarzenia z podanym lekiem. Na uwagę zasługuje również SAE związane z martwicą kości zgłoszone u uczestnika z historią medyczną martwicy kości.

W badaniu CT-AMT-061-02 odnotowano jeden zgon. U uczestnika w wieku od 75 do 84 lat z wywiadem medycznym w kierunku powiększenia przedsionków, migotania przedsionków i nadciśnienia tętniczego wystąpił śmiertelny wstrząs kardiogeny w 464. dniu badania, w następstwie infekcji dróg moczowych. Nie uznano jednak związku przyczynowo – skutkowego z badanym lekiem.

Informacje z ChPL

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 23. Działania niepożądane etranakogenu dezaparwoweку w badaniach klinicznych wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość przeliczana na pacjenta
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne	Bardzo często
	Zmęczenie, złe samopoczucie	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotrasferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotrasferazy asparaginowej, zwiększenie aktywności CRP	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją (nadwrażliwość, reakcja w miejscu infuzji, zawroty głowy, świąd oka, uderzenia gorąca, ból w nadbrzuszu, pokrzywka, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, gorączka)	Bardzo często*

* Częstość wynika z zebranych reakcji związanych z infuzją o podobnych objawach medycznych. Pojedyncze reakcje związane z infuzją występowały często u 1 do 2 osób (częstość występowania 1,8 do 3,5%

Źródło: ChPL Hemgenix: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.05.2023].

Reakcje na infuzję

W badaniach klinicznych z etranakogenem dezaparwoweку reakcje związane z infuzją o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego obserwowano u 7/57 (12,3%) pacjentów. Infuzję przerwano tymczasowo u 3 pacjentów i po

podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów wznowiono z mniejszą szybkością. U jednego pacjenta infuzję przerwano i nie wznowiono.

Hipertransaminazemia o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych działania niepożądane związane z leczeniem, polegające na zwiększeniu aktywności ALT, wystąpiły u 13/57 (22,8%) pacjentów. Początek wzrostu aktywności ALT wahał się od 22 do 787 dnia po podaniu dawki. Dziewięciu z 13 pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT otrzymało kortykosteroidy w dawkach malejących. Średni czas trwania leczenia kortykosteroidami u tych pacjentów wynosił 81,4 dni. U dziewięciu z 13 pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT wystąpiła również podwyższona aktywność AST. Wszystkie działania niepożądane dotyczące podwyższonej aktywności ALT po podaniu produktu nie były poważne i ustąpiły w ciągu 3 do 127 dni.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁶, na dzień 04.01.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Hemgenix.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁷ na dzień 04.01.2024 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania substancji aktywnej etranakogen dezaparwoweku (Hemgenix). Zidentyfikowano 3 przypadki działań niepożądanych, z czego 2 dotyczył ciężkich przypadków (w tym 0 zgonów). Dotyczyły one:

- zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (2);
- zaburzeń układu nerwowego (1);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1);
- zranień, zatruc i komplikacji proceduralnych (1);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (1).

W bazie VigiAccess¹⁸ prowadzonej przez WHO, w dniu 04.01.2024 r., odnotowano 2 przypadki działań niepożądanych leku Hemgenix:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1);
- zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (1).

Na stronie EudraVigilance¹⁹, na dzień 04.01.2024 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Hemgenix.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

W analizie jakości życia nie zaobserwowano znaczącej różnicy między okresem wstępnym a 12-miesięcznym okresem po leczeniu. Natomiast w drugim roku po leczeniu nastąpiła istotna statystycznie poprawa w zakresie wyników kwestionariusza jakości życia.

Przedłożone dane dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu HOPE-B wykazują statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w okresie po leczeniu (miesiące 7-24) w porównaniu z okresem wstępnym trwającym co najmniej 6 miesięcy, podczas którego pacjenci otrzymywali profilaktyczną substytucję czynnika IX.

Po podaniu pojedynczej dawki etranakogenu dezaparwoweku obserwowano klinicznie istotne zwiększenie aktywności czynnika IX w 6. miesiącu (średnia 38,95%; mediana 37,30%), która nadal rosła do 12. miesiąca (średnia 41,48%; mediana 39,90%), a następnie nieznacznie spadała do 18. miesiąca (średnia 36,90%; mediana 35,55%) i utrzymywała się na stałym poziomie do 24. miesiąca (średnia 36,66%; mediana 33,85%). Podobne wyniki zaobserwowano u osób z wyjściowym mianem przeciwciał przeciwko AAV5 <3000.

¹⁶ <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [data dostępu 4.01.2024 r.].

¹⁷ https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267_5756582633b4/state/analysis [data dostępu 4.01.2024 r.].

¹⁸ <https://vigiaccess.org/> [data dostępu 4.01.2024 r.].

¹⁹ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [data dostępu 4.01.2024 r.].

Po podaniu badanego leku 52/54 (96,3%) pacjentów zaprzestano stosowania profilaktyki FIX i pozostało wolnych od rutynowej profilaktyki FIX od 21 dnia do 7-24 miesięcy.

Wątpliwości dotyczą prawdopodobnego zbyt małego dawkowania czynnika IX w okresie poprzedzającym podanie etranakogenu dezaparwoweku. Optymalne dawkowanie powinno prowadzić do pełnej korekty zaburzeń krzepnięcia, w takim wypadku nie uzyskano by prawdopodobnie dowodów na korzystne działanie nowej technologii.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badań CT-AMT-061-01 oraz CT-AMT-061-02 wykazała, że u wszystkich uczestników obu badań (n=57) wystąpiło co najmniej 1 TEAE, a całkowita liczba zgłoszonych TEAEs wyniosła 613.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs, niezależnie od związku przyczynowego ocenianego przez badacza, były: bóle stawów (36,8%), bóle głowy (31,6%), zapalenie nosogardzieli (26,3%), zmęczenie (24,6%) i wzrost ALT (21,1%). Większość pacjentów obu przeprowadzonych badań (68,4%) doświadczyło TEAEs związanych z badanym lekiem. Najczęstszymi zdarzeniami były: ból głowy (15,8%), podwyższony poziom ALT (15,8%), choroba grypopodobna (12,3%) i podwyższony poziom AST (8,8%). 47,4% zdarzeń TEAEs związanych z badanym lekiem miało łagodny stopień nasilenia, a jedno zdarzenie uznano za ciężkie. Wszystkie ciężkie i śmiertelne SAEs wystąpiły u osób seropozytywnych wobec przeciwciał anty-AAV5 (*ang. Adeno-associated virus serotype 5*). Dodatni status przeciwciał anty-AAV5 na początku badania nie budzi natomiast obaw dotyczących bezpieczeństwa samego leczenia etranakogendem dezaparwoweku, ale może przyczynić się do konieczności profilaktycznego leczenia terapią zastępczą FIX.

W badaniu CT-AMT-061-02 odnotowano jeden zgon w wyniku wstrząsu kardiogenego. Znaczenie wirusa związanego z adenowirusami (AAV5) jako wektora oraz jego potencjalny wpływ na wywoływanie zapalenia serca nie jest znany. Nie uznano jednak związku przyczynowo skutkowego z badanym lekiem. Należy również zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji w badaniu oraz nieznaną ryzyko zdarzeń w dłuższym horyzoncie czasowym.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Dane wejściowe do modelu

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoeconomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

KOMENTARZ ANALITYKÓW:

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, aktualnym standardem postępowania w hemofilii jest stosowanie profilaktyki z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia krwi. Dostępne opcje terapeutyczne pozwalają zatem kontrolować chorobę w taki sposób, że pacjenci mogą funkcjonować podobnie do przedstawicieli populacji ogólnej. Ponadto w współcześnie stosowanych preparatach czynników krzepnięcia wyeliminowano możliwość zakażeniem HIV czy WZW typu C. Mając na uwadze poważne niepewności związane z efektywnością ocenianej technologii, zakłada się, że korzyść zdrowotna w porównaniu do aktualnej praktyki jest niewielka i niemożliwa do oceny bez odpowiedniego badania RCT).

Ze względu na brak jednoznacznych wyników świadczących o wyższości ocenianej technologii nad aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, w ramach oceny ekonomicznej wykonano jedynie porównanie kosztów (co związane jest również z innymi ograniczeniami danych do modelowania).

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Oszacowano koszt terapii produktem leczniczym Hemgenix oraz koszty aktualnie stosowanych terapii w rozpoznanym wskazaniu (koncentraty czynnika IX – osoczo pochodny (Immunine 600 IU) i rekombinowany (Rixubis)
- Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego HOPE-B, po podaniu produktu Hemgenix 96,3% pacjentów pozostało wolnych od rutynowej profilaktyki czynnika IX w I i II roku obserwacji.
- Przyjęto dwuletni horyzont czasowy, zgodnie z okresem obserwacji z głównego badania rejestracyjnego.
- Obliczono różnicę kosztów ocenianej technologii oraz stosowania profilaktyki czynnika IX w horyzoncie dożywności. Uwzględniając dane literaturowe²⁰ oraz przewidywaną długość życia dla mężczyzn w Polsce wg. GUS²¹ założono, iż pacjenci z ciężką postacią hemofilii w Polsce żyją średnio około 63 lata. Oczekiwana długość życia po przyjęciu leku Hemgenix wyniosłaby więc średnio około 45 lat, przy założeniu podania leku w wieku 18 lat.
- Lek podawany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL. Zalecaną dawką produktu leczniczego Hemgenix jest 2×10^{13} gc/kg masy ciała odpowiadająca 2 ml/kg masy ciała podawana w postaci pojedynczej infuzji dożylniej.
- W obliczeniach uwzględniono koszt jednorazowego podania leku, nie uwzględniono natomiast innych kosztów dodatkowych.
- Ceny leku Hemgenix szukano na stronach internetowych – odnaleziono jedną cenę²², tj. 3,5 mln USD.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolarów amerykańskich (USD) na złote polskie (PLN) użyto średniego kursu Narodowego Banku Polskiego (NBP) z dnia 22.01.2024 r. Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii.
- Koszt terapii został oszacowany dla pacjenta o masie ciała wynoszącej 70 kg.
- Koszty terapii koncentratem czynnika IX oszacowano przy założeniach (zgodnie z dawkowaniem wg ChPL):

²⁰ S. Hassan et al. Mortality life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001–2018, J. Thromb. Haemost. 19, 645–653 (2021), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7986360/pdf/JTH-19-645.pdf> [dostęp: 04.09.2023].

²¹ Trwanie życia w 2022 roku. GUS, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html> [dostęp: 04.09.2023].

²² <https://www.drugs.com/hemgenix.html> [dostęp 07.06.2023].

- Immunine 600 IU: średnia dawka 30 j.m. na kilogram masy ciała (koszt minimalny przy założeniu średniej dawki 20 j.m. na kilogram masy ciała, koszt maksymalny przy założeniu średniej dawki 40 j.m. na kilogram masy ciała);
- Rixubis: średnia dawka 50 j.m. na kilogram masy ciała (koszt minimalny przy założeniu średniej dawki 40 j.m. na kilogram masy ciała, koszt maksymalny przy założeniu średniej dawki 60 j.m. na kilogram masy ciała);
- Podawanie w odstępach od 3 do 4 dni.

7.2.2. Dane wejściowe

Ceny oraz dawki na opakowanie refundowanych koncentratów czynnika IX przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zestawienie cen oraz dawek na opakowanie refundowanych koncentratów czynnika IX w Polsce

Nazwa	Postać	Dawka [j.m.]	Opakowanie	Koszt [PLN]
Immunine 600 IU (Factor IX coagulationis humanus)	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	600	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	961,63
Rixubis (Nonacogum gamma ,rDNA)	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	250	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	686,88

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia²³ z dnia 11.12.2023 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

7.2.3. Wyniki

Koszt jednorazowego podania leku Hemgenix wyliczono na podstawie ceny dostępnej na stronie internetowej²⁴: **13 990 200 PLN.**

Koszty terapii koncentratami czynnika IX w dwuletnim horyzoncie czasowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zestawienie kosztów koncentratem czynnika IX na jednego pacjenta

Nazwa	Dawka na podanie średnia (min;max) [j.m.]	Koszt terapii na cykl średnia (min;max) [PLN]	Roczny koszt terapii średnia (min;max) j.m. [PLN]	Dwuletni koszt terapii średnia (min;max) j.m. [PLN]
Immunine 600 IU (Factor IX coagulationis humanus)	2100 (1400; 2800)	3 366 (2 244; 4 488)	356 765 (204 186; 543 000)	713 530 (408 372; 1 086 001)
Rixubis (Nonacogum gamma ,rDNA)	3500 (2800; 4200)	9 616 (7 693; 11 540)	1 193 330 (700 068; 1 396 290)	2 038 660 (1 400 136; 2 792 579)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 13. Różnica średnich kosztów terapii pomiędzy lekiem Hemgenix a preparatami czynnika IX w dwuletnim horyzoncie czasowym

	Immunine 600 IU	Rixubis	Hemgenix
Dwuletni koszt terapii [PLN]	713 530	2 038 660	13 990 200
Różnica kosztów [PLN]	13 276 670	11 951 540	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

²³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 4.01.2024 r.].

²⁴ <https://www.drugs.com/hemgenix.html> [dostęp 07.06.2023].

Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że koszt dla płatnika w dwuletnim horyzoncie czasowym wyniesie około 14 mln PLN na jednego pacjenta. Z uwagi na jednorazowe podanie leku koszty terapii dla jednego pacjenta ponoszone są jedynie w pierwszym roku terapii.

W dwuletnim horyzoncie czasowym inkrementalne wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii genowej Hemgenix wynoszą od około 12 mln PLN do około 13 mln PLN.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów terapii profilaktycznej preparatami czynnika IX w oczekiwanym horyzoncie dożywotnym oraz oszacowaną różnicę kosztów między stosowaną profilaktyką a lekiem Hemgenix. Należy jednak wziąć pod uwagę znaczną niepewność dla wyników skuteczności leku w dłuższym horyzoncie czasowym.

Tabela 14. Oszacowany koszt koncentratów czynnika IX w oczekiwanym horyzoncie dożywotnym (ok. 45 lat)

Nazwa	Koszt roczny [PLN]	Koszt w horyzoncie dożywotnym [PLN]
Immunine 600 IU	356 765	16 197 131
Rixubis	1 193 330	54 177 182

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 15. Różnica kosztów terapii pomiędzy lekiem Hemgenix z preparatami czynnika IX w oczekiwanym horyzoncie dożywotnym (ok. 45 lat)

	Immunine 600 IU	Rixubis	Hemgenix
Koszt terapii w horyzoncie dożywotnym [PLN]	16 197 131	54 177 182	13 990 200
Różnica kosztów [PLN]	2 206 931	40 186 982	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.3. Model farmakoekonomiczny

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Hemgenix w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 25.05.2023 roku, aktualizacji danych dokonano w dniu 04.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Hemgenix, etranacogene dezaparvovec, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 2 zestawienia kosztów dotyczące zastosowania etranakogenu dezaparoveveku w leczeniu ciężkiej lub umiarkowanie ciężkiej hemofilii B u osób dorosłych. Do przeglądu systematycznego włączono również analizę ekonomiczną autorstwa

Zemplyeni i in. z 2023 r²⁵. Charakterystykę metodyki oraz wyniki odnalezionych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG 2023</p> <p>G23-10 - Etranacogen-Dezaparovoc - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX) bez inhibitorów czynnika IX w wywiadzie.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 12 miesięcy.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung</i>, GKV). Badanie rejestracyjne HOPE-B.</p>	Brak	<p><u>Informacje od firmy:</u></p> <p>Założono roczny, adaptacyjny model płatności oparty na wynikach – roczne płatności mają być dokonywane w przypadku dalszego sukcesu terapeutycznego.</p> <p><u>Koszty roczne:</u> 351 812,06 EUR na pacjenta przez pierwszy rok (w tym koszty leków oraz dodatkowych, niezbędnych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego).</p> <p><u>Komentarze do analizy:</u></p> <p>Brak informacji na temat płatności za każdy kolejny rok.</p> <p>Koszty dodatkowych, niezbędnych usług w opiece ambulatoryjnej mogą być niższe.</p>
<p>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV 2023</p> <p>Hälsoekonomisk bedömning av Hemgenix (etranacogen-dezaparovoc) (tlv.se)</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX) bez inhibitorów czynnika IX w wywiadzie.</p> <p><u>Typ analizy:</u> CEA.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 10, 20 i 30 lat.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> badanie rejestracyjne HOPE-B.</p>	Profilaktyczne leczenie koncentratami czynnika IX.	<p>Analiza zakłada średni wiek pacjenta wynoszący 41,5 lat (na podstawie badania rejestracyjnego) oraz określa koszty w horyzoncie dożywoć (59 lat).</p> <p><u>Efekty zdrowotne:</u> Inkrementalne QALY: 0,086.</p> <p><u>Koszty całkowite:</u> Inkrementalne koszty: ok. – 3,0 mln SEK (≈1,1 mln PLN).</p> <p><u>Wynik analizy:</u> Koszty uzyskania QALY przy założeniu, iż trwały efekt utrzymują się przez:</p> <p>10 lat: ok. 762,7 mln SEK/QALY (≈295,1 mln PLN/QALY),</p> <p>20 lat: ok. 101,0 mln SEK/QALY (≈39,1 mln PLN/QALY),</p> <p>30 lat: ok. 4,8 mln SEK/QALY (≈1,9 mln PLN/QALY).</p>
<p>A. Zemplyeni 2023</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX).</p> <p><u>Typ analizy:</u> CEA.</p> <p><u>Modele symulacji kosztów:</u> Dwustanowy model przeżycia (pacjenci żyjący i zgoni). Probabilistyczna analiza wrażliwości. Symulacja Monte Carlo z 1000 osób.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 60 i 120 miesięcy.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Dane z bazy Departamentu Polityki i Finansowania Opieki Zdrowotnej Kolorado (HCPF) w latach 2018 – 2022 – pacjenci zarejestrowani w Colorado Medicaid.</p> <p>Rejestr Analizy Efektywności Kosztów (ang. <i>Tufts Cost-Effective Analysis</i>, CEA).</p> <p>Strona internetowa Instytutu Analiz Klinicznych i Ekonomicznych w Stanach Zjednoczonych (ang. <i>Institute for Clinical and Economic Review</i>).</p>	Profilaktyczne leczenie koncentratami czynnika IX.	<p>Leczenie koncentratami czynnika IX na podstawie Colorado Medicaid w latach 2018 - 2022:</p> <p>Roczne koszty opieki: 546 000 USD (542 000 SD).</p> <p>Terapia z wykorzystaniem etranakogenu dezaparowoku</p> <p><u>Punktowe oszacowanie rzeczywistych kosztów:</u></p> <p>odzyskany koszt po 5 latach: 429 000 USD przy 32% prawdopodobieństwie osiągnięcia proggu rentowności.</p> <p>odzyskany koszt po 10 latach: 2 490 000 USD przy 59% prawdopodobieństwie osiągnięcia proggu rentowności.</p> <p><u>Symulacja kosztowa oparta na literaturze:</u></p> <p>odzyskany koszt po 5 latach: 266 000 USD;</p> <p>odzyskany koszt po 10 latach: 3 841 000 USD.</p>

²⁵ A. Zemplyeni, J. Leonard, M. J. DiStefano et al., *Using Real-World Data to Inform Value-Based Contracts for Cell and Gene Therapies in Medicaid*, *PharmacoEconomics*. 2023, <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-023-01335-x#ref-CR18> [dostęp: 4.01.2024 r.].

Podsumowanie:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 3 dokumenty analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Hemgenix. W niemieckiej analizie IQWiG podano jedynie roczny koszt terapii z wykorzystaniem entranakogenu dezaparwoveku przy przyjętych przez firmę założeniach, który wyniósł ok. 352 tys. EUR (≈1,5 mln PLN). Istotny jest również fakt, że roczne płatności mają być dokonywane w przypadku dalszego sukcesu terapeutycznego (adaptacyjny model płatności oparty na wynikach). Szwedzka agencja TLV zwraca uwagę na brak długoterminowych badań potwierdzających skuteczność leczenia preparatem Hemgenix, przy czym założenie trwałego efektu ma duży wpływ na wyniki modelu ekonomicznego. W związku z powyższym niepewność związaną z oszacowaniem kosztu w przeliczeniu na uzyskany rok życia skorygowany o jakość uznano za dużą. Z kolei w analizie ekonomicznej, przeprowadzonej przez A. Zemplyni i in. w 2023 roku w USA, zwrócono uwagę na znaczne niepewności i wydłużone okresy zwrotu kosztów terapii genowej z wykorzystaniem produktu leczniczego Hemgenix. Oszacowane odzyskane koszty rzeczywiste znacznie różnią się od tych literaturowych i wynoszą po 5 latach 429 tys. USD (≈1,7 mln PLN), a po 10 latach ok. 2,5 mln USD (≈9,8 mln PLN).

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Hemgenix (etranakogen dezaparwovek) we wskazaniu: leczenia ciężkiej i umiarkowanej postaci hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.05.2023 r. (aktualizacji danych dokonano w dniu 04.01.2024 r.) przy zastosowaniu słów kluczowych „hemgenix” oraz „etranacogene dezaparvovec”. Zebrane informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Hemgenix

Organizacja, rok	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland Holandia 2023 Pakketadvies sluisgeneesmiddel etranacogene dezaparvovec (Hemgenix®) voor de behandeling van hemofilie B Werkagenda Zorginstituut Nederland	Entranakogen dezaparwoveku jest wskazany w leczeniu ciężkiej i umiarkowanej hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów bez inhibitorów czynnika IX w wywiadzie.	W trakcie	Hemgenix znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>). W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek ten oczekuje na dalsze analizy porównujące z obecnym standardem opieki, biorąc po uwagę zaproponowaną cenę w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii.

<p>Gemeinsamer Bundesausschuss Niemcy 2023</p> <p>Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de)</p>	<p>W leczeniu ciężkiej i umiarkowanej hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów bez inhibitorów czynnika IX w wywiadzie.</p>	<p>Pozytywna warunkowo</p>	<p>Na posiedzeniu w dniu 19 października 2023 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII o informacje dotyczące ograniczenia uprawnień do świadczenia opieki z wykorzystaniem etranakogen dezaparwovek.</p> <p>Ze względu na wyniki rejestracyjnego badania jednoramiennego, nie ma odpowiednich danych do oceny, która pozwoliłaby na ilościowe określenie zakresu dodatkowych korzyści.</p> <p>Wspólny Komitet Federalny może zażądać od firmy farmaceutycznej przedłożenia danych dotyczących gromadzenia i oceny danych związanych z wnioskiem w celu oceny korzyści dla produktu leczniczego²⁶.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence NICE Wielka Brytania 2023</p> <p>Project information Etranacogene dezaparvovec for treating moderately severe or severe haemophilia B [ID3812] Guidance NICE</p>	<p>Etranakogen dezaparvoveku w leczeniu hemofilii B o nasileniu umiarkowanym lub ciężkiej.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>W terminie 12.07.2023 odbyło się pierwsze posiedzenie komitetu w sprawie oceny korzyści dla substancji czynnej etranakogen dezaparwovek. Przewidywana data publikacji wyników: do potwierdzenia.</p>
<p>Scottish Medicines Consortium SMC Szkocja 2023</p> <p>etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) (scottishmedicines.org.uk)</p>	<p>Do leczenia ciężkiej i umiarkowanie ciężkiej hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów bez inhibitorów czynnika IX w wywiadzie.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Termin publikacji wyników: do potwierdzenia.</p>
<p>Canada's Drug and Health Technology Agency CADTH Kanada 2023</p> <p>etranacogene dezaparvovec CADTH</p>	<p>Produkt leczniczy Hemgenix (etranakogen dezaparvoveku) jest wskazany w leczeniu osób dorosłych (w wieku 18 lat lub starszych) z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX), które wymagają rutynowej profilaktyki w celu zapobiegania lub zmniejszenia częstości występowania epizodów krwawienia. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Hemgenix u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hemofilią B (aktywność FIX 2%).</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Wnioskowane kryteria zwrotu kosztów są przedstawiane przez wnioskodawcę i niekoniecznie odzwierciedlają poglądy CADTH. Kryteria zwrotu kosztów z CADTH zostaną udokumentowane w ostatecznym zaleceniu, jeśli ma ono zastosowanie.</p> <p>Przewidywany termin publikacji wyników: 21.03.2024 r.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Hemgenix (etranakogen dezaparwovek) znaleziono informację o trwających analizach w Holandii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Szkocji i Kanadzie. Niemiecki Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o warunkowym umieszczeniu produktu leczniczego Hemgenix na liście leków refundowanych. G-BA może zażądać od firmy farmaceutycznej przedłożenia informacji dotyczących gromadzenia i oceny danych związanych z wnioskiem w celu oceny korzyści

²⁶ Kodeks socjalny (SGB) Księga piąta (V) - Ustawowe ubezpieczenie zdrowotne - (art. 1 ustawy z dnia 20 grudnia 1988 r., Federalny Dziennik Ustaw I, s. 2477) § 35a Ocena korzyści produktów leczniczych z nowymi składnikami aktywnymi https://www.gesetze-internet.de/sgb_5/_35a.html [dostęp: 09.01.2024].

stosowania ocenianego produktu leczniczego. Brakuje informacji o podjętych działaniach refundacyjnych w innych krajach.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, w tym brakiem przekonujących dowodów na większą skuteczność kliniczną interwencji, Analitycy odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Oszacowano koszt leczenia w horyzoncie dwuletnim dla analizowanego leku oraz dla preparatów czynnika IX:

- Około 14 mln PLN dla Hemgenix – podanie jednorazowe;
- Około 1 mln PLN dla Immunine 600 IU (preparat osoczopochodny);
- Około 2 mln dla Rixubis (preparat rekombinowany).

W dwuletnim horyzoncie czasowym inkrementalne wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii genowej Hemgenix wyniosą więc od około 12 mln PLN do około 13 mln PLN na jednego pacjenta.

W dożywotnim horyzoncie czasowym, zakładając stałą skuteczność leku, podanie leku w wieku 18 lat oraz średnią długość życia pacjentów wynoszącą około 63 lata, różnica oszacowanych kosztów wynosi od ok. 2 mln PLN do 40 mln PLN (w zależności od stosowanego preparatu), na korzyść leku Hemgenix. Należy jednak wziąć pod uwagę znaczną niepewność dla wyników skuteczności leku w dłuższym horyzoncie czasowym.

Podsumowując, terapia lekiem Hemgenix byłaby opłacalna, gdyby podana w badaniu rejestracyjnym skuteczność umożliwiająca rezygnację ze stosowania rutynowej profilaktyki czynnikiem IX utrzymywała się w okresie co najmniej około 15 – 30 lat (w zależności od rodzaju stosowanego preparatu).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, aktualnym standardem postępowania w hemofilii jest stosowanie profilaktyki z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia krwi. Dostępne opcje terapeutyczne pozwalają zatem kontrolować chorobę w taki sposób, że pacjenci mogą funkcjonować podobnie do przedstawicieli populacji ogólnej. Mając na uwadze poważne niepewności związane z efektywnością ocenianej technologii, zakłada się, że korzyść zdrowotna w porównaniu do aktualnej praktyki jest niewielka, a wiarygodne oszacowanie jest możliwe jedynie na podstawie wyników odpowiedniego badania RCT.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Hemgenix (entranakogen dezaparwowe) znaleziono informację o trwających analizach w Holandii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Szkocji i Kanadzie. Niemiecki Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o warunkowym umieszczeniu produktu leczniczego Hemgenix na liście leków refundowanych. G-BA może zażądać od firmy farmaceutycznej przedłożenia informacji dotyczących gromadzenia i oceny danych związanych z wnioskiem w celu oceny korzyści stosowania ocenianego produktu leczniczego. Brakuje informacji o podjętych działaniach refundacyjnych w innych krajach.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 3 dokumenty analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Hemgenix. W niemieckiej analizie IQWiG podano jedynie roczny koszt terapii z wykorzystaniem entranakogenu dezaparwowe przy przyjętych przez firmę założeniach, który wyniósł ok. 352 tys. EUR (≈1,5 mln PLN). Według szwedzkiej analizy Hemgenix stanowi dominującą strategię leczenia nad profilaktycznym podaniem koncentratów czynnika IX pod warunkiem, że efekt utrzymuje się w horyzoncie czasowym modelu zgodnie z założeniami firmy. Agencja TLV zwraca jednak uwagę na brak długoterminowych badań potwierdzających skuteczność leczenia preparatem Hemgenix, przy czym założenie trwałego efektu ma duży wpływ na wyniki modelu ekonomicznego. W związku z powyższym niepewność związaną z oszacowaniem kosztu w przeliczeniu na uzyskany rok życia skorygowany o jakość uznano za dużą. Z kolei w analizie ekonomicznej, przeprowadzonej przez A. Zemplenyi i in. w 2023 roku w USA, zwrócono uwagę na znaczne niepewności i wydłużone okresy zwrotu kosztów terapii genowej z wykorzystaniem produktu leczniczego Hemgenix. Oszacowane odzyskane koszty rzeczywiste znacznie różnią się od tych literaturowych i wynoszą po 5 latach 429 tys. USD (≈1,7 mln PLN), a po 10 latach ok. 2,5 mln USD (≈9,8 mln PLN).

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby.
- Nieliczna populacja w badaniu (N=54).
- Krótki czas obserwacji w badaniu (przy oczekiwanym efekcie dożywotnim). Dodatkowo dane dotyczące aktywności czynnika IX wskazują, iż zaczyna ona spadać po 12 miesiącu od przyjęcia leku Hemgenix, co powoduje bardzo dużą niepewność odnośnie oczekiwanej długotrwałej skuteczności leczenia.
- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Hemgenix (istnieją doniesienia o związku pomiędzy integracją genomu wektora AAV, a występowaniem raka wątrobowokomórkowego²⁷, konieczne jest więc regularne monitorowanie wątroby przez co najmniej 5 lat po leczeniu produktem leczniczym Hemgenix u pacjentów z istniejącymi wcześniej czynnikami ryzyka jego wystąpienia).
- Istotna utrata pacjentów z badania (do badania rejestracyjnego włączono 67 pacjentów, natomiast po fazie wstępnej ocenianą technologię podano jedynie 54 pacjentom).
- Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Hemgenix i terapii zastępczej czynnikiem IX porównywane było w obrębie jednego pacjenta.
- Relatywnie słaba siła interwencji (niemożliwa do precyzyjnego oszacowania bez przeprowadzenia badania RCT).
- Niepewność dotycząca bezpieczeństwa wektora.

Komentarz analityków

Zidentyfikowano również niepewność dotyczącą właściwego stosowania profilaktyki w badaniu – odsetek pacjentów bez jakichkolwiek krwawień wyniósł w fazie wstępnej badania około 26%. Dostępne dane pokazują, iż przy właściwym profilaktycznym stosowaniu czynników krzepnięcia IX w hemofilii B odsetek ten może wynosić nawet ok. 43%²⁸.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Rasa biała stanowiła 74% populacji.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych przedstawione oszacowanie liczebności populacji docelowej w pierwszym roku (90) i w kolejnych latach (1) jest niedokładne.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Dodatkowo,

²⁷ Wang D. et al. *Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery*, Nature Reviews Drug Discovery, 2019.

²⁸ ChPL Rixubis https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixubis-epar-product-information_pl.pdf, s.9 [dostęp: 01.09.2023].

brakuje informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Hemgenix (istnieją doniesienia o związku pomiędzy integracją genomu wektora AAV, a występowaniem raka wątrobowokomórkowego, konieczne jest więc regularne monitorowanie wątroby przez co najmniej 5 lat po leczeniu produktem leczniczym Hemgenix u pacjentów z istniejącymi wcześniej czynnikami ryzyka jego wystąpienia).

Zidentyfikowanym ograniczeniem badania wpływającym na niepewność wnioskowania jest prawdopodobne zbyt małe dawkowanie czynnika IX w okresie poprzedzającym podanie etranakogenu dezaparwoweku – mogło to wpłynąć na zaniżenie wartości klinicznej czynników krzepnięcia i sugerować większą skuteczność ocenianej interwencji.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Osoby dorosłe, chore na ciężką i umiarkowanie ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Jakość życia: jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu narzędzia (EQ-5D-5L);
- Inne (wybrane) punkty końcowe:
 - zmiany rocznego wskaźnika krwawień (ABR) – punkt pierwszorzędowy;
 - aktywność czynnika IX 6, 12 i 18 miesięcy po podaniu leku;
 - odsetek pacjentów, którzy przegrali profilaktykę FIX i nie stosowali rutynowej profilaktyki po podaniu etranakogenu dezaparwoweku;
 - liczba epizodów spontanicznego krwawienia w ciągu 52 tygodni po stabilnej ekspresji FIX (miesiące od 6 do 18 po leczeniu) w porównaniu z okresem przed podaniem leku;
 - liczba epizodów krwawienia do stawów w ciągu 52 tygodni po stabilnej ekspresji FIX (miesiące od 6 do 18 po leczeniu) w porównaniu z okresem przed podaniem leku;
 - odsetek pacjentów z zerową liczbą epizodów krwawienia w ciągu 52 tygodni po stabilnej ekspresji FIX (miesiące od 6 do 18 po leczeniu) w porównaniu z okresem przed podaniem leku.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jej polepszenie.
- Oczekiwana zmiana rocznego wskaźnika krwawień – ABR (24 miesięcy po podaniu): 1,5.
- Oczekiwana aktywność czynnika IX:
 - w 6 miesiącu [%]: 37;
 - w 12 miesiącu [%]: 40;
 - w 18 miesiącu [%]: 34.

Komentarz analityków:

Aktywność czynnika IX nie powinna być niższa niż poziom wymagający stosowania zastępczych czynników krzepnięcia. Światowa Federacja Hemofilii (WFH) zaleca obecnie utrzymanie minimalnych poziomów aktywności czynnika IX na poziomie 3%-5%²⁹. Ogólnie rzecz biorąc, im wyższy poziom czynnika tym mniej krwawień występuje.

- Oczekiwany odsetek pacjentów, którzy przegrali profilaktykę FIX i nie stosowali rutynowej profilaktyki po podaniu etranakogenu dezaparwoweku (24 miesięcy po podaniu) [%]: 93.
- Oczekiwana liczba pacjentów, u których występują epizody spontanicznego krwawienia (24 miesięcy po podaniu) [%]: 20.
- Oczekiwana liczba pacjentów, u których występują epizody krwawienia do stawów (24 miesięcy po podaniu) [%]: 28.
- Odsetek pacjentów z zerową liczbą epizodów krwawienia (18 miesięcy po podaniu) [%]: 63.

²⁹ WFH Treatment Guidelines, <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf> [dostęp:01.06.2023].

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
HOPE-B	Clinical Trials, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03569891?term=NCT03569891&draw=2&rank=1 [dostęp 16.05.2023].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AHP 2016	Windyga J. et al., Acta Haematologica Polonica, Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), 2016 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581416300093 [dostęp: 15.05.2023].
A. Zemlenyi 2023	Using Real-World Data to Inform Value-Based Contracts for Cell and Gene Therapies in Medicaid, <i>PharmacoEconomics</i> . 2023, https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-023-01335-x#ref-CR18 [dostęp: 4.01.2023].
CADTH 2023	Canada's Drug and Health Technology Agency, Kanada, 2023 https://www.cadth.ca/etranacogene-dezaparovec [dostęp: 04.01.2024].
G-BA 2023	Gemeinsamer Bundesausschuss. Niemcy. 2023 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/953/ [dostęp: 04.01.2024]
Hart 2022	Hart D.P. et al., International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B, 2022, Vol.13: 1-22, https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/20406207221085202 [dostęp: 4.01.2024].
IQWIG 2023	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy, 2023 https://www.iqwig.de/download/q23-10_etranacogen-dezaparovec_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sqb-v_v1-0.pdf [dostęp: 8.01.2024].
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Wielka Brytania, 2023 https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10699 [dostęp: 04.01.2024].
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, Szkocja, 2023 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/etranacogene-dezaparovec-hemgenix-full-smc2649/ [dostęp: 04.01.2024].
TLV 2023	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Szwecja, 2023 https://www.tlv.se/download/18.4dde4fad18affbdfb295c879/1697025154443/bed231011_hemgenix_2127-2022.pdf [dostęp: 08.01.2024].
UKHCDO 2008	Hanley J. et al., UK Haemophilia Centre Doctors Organisation, Emergency and out of hours care for patients with bleeding disorders – Standards of care for assessment and treatment, 2008, https://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2015/12/EmergencyCareStandardsFinalVersionJune2009-For-Website.pdf [dostęp: 4.01.2024].
UKHCDO 2016	Collins P. et al., UK Haemophilia Centre Doctors Organisation, The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO, 2016, https://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2017/01/Enhanced-Half-Life-Guideline.Collins_et_al-2016-Haemophilia-2.pdf [dostęp: 15.05.2023].
WFH 2020	Srivastava A. et al., World Federation of Hemophilia, Guidelines for the management of Hemophilia, 2020, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.14046 [dostęp: 04.01.2024].
Zorginstituut Nederland 2023	Zorginstituut Nederland, Holandia, 2023 https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bloed-en-immuunsysteem/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-etranacogene-dezaparovec-hemgenix-voor-de-behandeling-van-hemofilie-b [dostęp: 04.01.2024]
Pozostałe publikacje	
AOTMiT 2017, Alprolix	AWA, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Alprolix (eftrenonakog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/AWA/087_AWA_OT_4351_26_2017_Alprolix_27.1_0.2017.pdf [dostęp: 05.06.2023].
AOTMiT 25/2017	OP Rekomendacja nr 25/2017 z dnia 27 kwietnia 2017r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rixubis (nonakog gamma), https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/031/SRP/U_16_130_170424_stanowisko_37_Rixubis_nonacog_gamma_250_jm_art_35.pdf [dostęp: 06.06.2023].
AOTMiT 70/2017	OP Rekomendacja nr 70/2017 z dnia 7 listopada 2017r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/REK/RP_70_2017_Alprolix.pdf [dostęp 01.06.2023].
AOTMiT 124/2017	SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/SRP/U_43_477_stanowisko_124_ALPROLIX_2501_U_art_35.pdf [dostęp 01.06.2023].
AOTMiT 125/2017	SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/SRP/U_43_478_stanowisko_125_ALPROLIX_5001_U_art_35.pdf [dostęp 01.06.2023].
AOTMiT 126/2017	SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10

		D66, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/SRP/U_43_479_stanowisko_126_ALPROLIX_1000_IU_art_35.pdf [dostęp 01.06.2023].	D67)”
AOTMiT 127/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/SRP/U_43_480_stanowisko_127_ALPROLIX_2000_IU_art_35.pdf [dostęp 01.06.2023].	
AOTMiT 128/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Alprolix (eftrenonakog alfa), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/SRP/U_43_481_stanowisko_128_ALPROLIX_3000_IU_art_35.pdf [dostęp 01.06.2023].	
AOTMiT 37/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonakog gamma), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/031/SRP/U_16_130_170424_stanowisko_37_Rixubis_n_onacog_gamma_250_jm_art_35.pdf [dostęp: 06.06.2023].	
AOTMiT 38/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonakog gamma), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/031/SRP/U_16_130_170424_stanowisko_38_Rixubis_n_onacog_gamma_500_jm_art_35.pdf [dostęp: 06.06.2023].	
AOTMiT 39/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonakog gamma), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/031/SRP/U_16_130_170424_stanowisko_39_Rixubis_n_onacog_gamma_1000_jm_art_35.pdf [dostęp: 06.06.2023].	
AOTMiT 40/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonakog gamma), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/031/SRP/U_16_130_170424_stanowisko_40_Rixubis_n_onacog_gamma_2000_jm_art_35.pdf [dostęp: 06.06.2023].	
AOTMiT 41/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonakog gamma), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/031/SRP/U_16_130_170424_stanowisko_41_Rixubis_n_onacog_gamma_3000_jm_art_35.pdf [dostęp: 06.06.2023].	
Biomedtracker		https://www.biomedtracker.com/ [dostęp: 31.05.2023].	
ChPL Hemgenix		Charakterystyka Produktu Leczniczego Hemgenix https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.04.2023].	
ChPL Rixubis		Charakterystyka Produktu Leczniczego Rixubis https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixubis-epar-product-information_pl.pdf , s.9 [dostęp: 01.09.2023].	
Clinical Trials		https://clinicaltrials.gov/ [dostęp: 15.05.2023].	
EPAR Hemgenix		European Public Assessment Report Hemgenix https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.04.2023].	
EudraVigilance		https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [data dostępu 4.01.2024].	
FDA FAERS		https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [data dostępu 4.01.2024].	
GUS 2023		Trwanie życia w 2022 roku. GUS, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html [dostęp: 04.09.2023].	
Hassan 2021		S. Hassan et al. Mortality life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001–2018, J. Thromb. Haemost. 19, 645–653 (2021), https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7986360/pdf/JTH-19-645.pdf [dostęp: 04.09.2023].	
Medycyna praktyczna		https://www.mp.pl/pacient/leki/subst.html?id=202 ; [dostęp 19.07.2023].	
Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne		Raport Ministerstwa Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej, Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne, Okres realizacji: lata 2019-2023 https://www.gov.pl/attachment/923aada4-73d2-403f-8cb1-9b9266f61eb9 [dostęp 23.05.2023].	
Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne		Raport Ministerstwa Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej, Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne, Okres realizacji: lata 2024-2028 https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-pogram-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2024-2028 [dostęp 22.01.2024].	
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.04.2023 r.		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.04.2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r [dostęp: 23.05.2023].	

SGB V	Kodeks socjalny (SGB) Księga piąta (V) - Ustawowe ubezpieczenie zdrowotne - (art. 1 ustawy z dnia 20 grudnia 1988 r., Federalny Dziennik Ustaw I, s. 2477) § 35a Ocena korzyści produktów leczniczych z nowymi składnikami aktywnymi https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html [dostęp: 09.01.2024].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [data dostępu 4.01.2024].
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [data dostępu 4.01.2024].
Wang 2019	Wang D. et al. <i>Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery</i> , Nature Reviews Drug Discovery.
Windyga 2017	Windyga J. et al. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie), Acta Haematologica Polonica 48 (2017), 137-159 [dostęp: 24.05.2023].
Zarządzenie 57/2022/DSOZ	Nr https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarządzenie-57_2023_DSOZ [dostęp: 14.06.2023].
Zdziarska 2011	J. Zdziarska et al., <i>Registry of inherited bleeding disorders in Poland – current status and potential role of the HemoRec database</i> , Haemophilia (2011), 17, e189–e195.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. EPAR Hemgenix – wybrane fragmenty

Disease or condition

The claimed indication of Hemgenix (etranacogene dezaparvovec) is the treatment of adults with haemophilia B (congenital factor IX deficiency) and with a pre-existing neutralising anti-AAV5 antibody titre below 1:700 to reduce the frequency of bleeding episodes and the need for Factor IX replacement therapy who: currently use factor IX prophylaxis therapy or have current or historical life-threatening haemorrhage or repeated, serious spontaneous bleeding episodes.

Epidemiology

Congenital haemophilia B is an X-linked inherited bleeding disorder, almost exclusively in males, characterised by an increased bleeding tendency due to either a partial or complete deficiency of the essential blood coagulation FIX. The deficiency is the result of mutations of the respective clotting factor genes. Approximately 1 in 20,000 to 50,000 live male newborns have haemophilia. Based on historical classification using functional FIX levels, approximately one-third of individuals have a severe disorder characterised by functional FIX levels < 1% of normal, approximately one-third of individuals have moderate haemophilia B, with 1 to 5%, and approximately one-third of individuals have mild haemophilia B with > 5 to < 40% of normal FIX levels [White, et al, 2001]. However, individuals may exhibit a severe bleeding phenotype irrespective of their FIX level, including individuals with current or historical repeated spontaneous bleeding episodes (which may include joint or life-threatening haemorrhage), established joint damage due to haemarthroses, and / or the current use of factor IX continuous prophylaxis.

Aetiology and pathogenesis

Haemophilia B is an inherited bleeding disorder characterised by an increased bleeding tendency due to either a partial or complete deficiency in the activity of the essential blood coagulation factor IX. Haemophilia B is an X-linked, recessive condition, and occurs primarily in males. Females are typically carriers with a mild or absent bleeding phenotype.

Clinical presentation

Intra-articular and intramuscular bleeding is a major clinical manifestation of the disease. Bleeding most commonly occurs in the knees, elbows, and ankles. The pathogenesis of haemophilic arthropathy is multifactorial, with changes occurring in the synovium, bone, cartilage, and blood vessels. Recurrent joint bleeding causes synovial proliferation and inflammation (haemophilic synovitis) that contribute to end-stage degeneration (haemophilic arthropathy); with pain and limitation of motion severely affecting patients' quality of life (QoL) [Knobe and Berntorp, 2011]. The severity of bleeding manifestations generally correlates with the degree of the clotting factor deficiency. Severe forms become apparent early in life [Srivastata et al, 2020].

Management

There is no cure for haemophilia B. The primary goals of haemophilia B therapy are the prevention of bleeding episodes, rapid and definitive treatment of bleeding episodes (breakthrough bleeding episodes) that occur even while on a regular prophylactic regimen and provision of adequate haemostasis during surgery and emergencies. Currently, these goals are essentially met for haemophilia B subjects by intravenous (IV) injections of commercially available recombinant- or plasma-derived FIX products, either at the time of a bleeding episode (on-demand) or by regular infusions up to several times a week (prophylactically). The recent approvals of extended half-life FIX products allow for reduced frequency of factor administration (once every 7 to 14 days) and maintenance of a higher FIX trough level. The current treatment options for haemophilia B have several limitations. Treatment with prophylactic regular IV injections of FIX is not curative and very demanding due to the need for frequent IV infusions and concomitant risk for infection and thromboses related to the placement of indwelling catheters. Periodic or regular FIX infusion result in peaks and troughs in plasma factor levels allowing for breakthrough bleeding episodes. Due to these factors, poor adherence to treatment is a concern and a major contributing factor to failure of prophylaxis, associated with increased risk of bleeding and subsequent joint damage, thereby adding to the all-cause morbidity and mortality rate. There is also a risk of developing neutralizing antibodies (nAbs) against the administered FIX. The burden of the disease is high, both for the individual subject and their families, and for society. Due to (long-term) impairments in mobility and functional status, subjects may not be able to fully participate in social activities, such as sports, school, or work. Living with haemophilia can have a substantial effect on mental wellbeing, particularly among young people and signs of major depressive disorder are not uncommon. The economic burden for the society is significant.

11.2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji	Rekomendowane interwencje
<p>Acta Haematologica Polonica AHP 2016 Polska</p> <p>Link</p>	<p>Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie.</p> <p><u>Leki hamujące krwawienia w hemofilii</u></p> <p>Postawą leczenia ciężkiej hemofilii jest stosowanie koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi (terapia substytucyjna). Koncentraty te podaje się w celu zahamowania aktywnego krwawienia (leczenie „na żądanie”) albo w celu prewencji występowania krwawień (profilaktyka). Poniżej wymieniono, a następnie scharakteryzowano leki hemostatyczne stosowane u chorych na hemofilię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • koncentraty FIX wytwarzane z ludzkiego osocza • (osoczopochodne czynniki krzepnięcia), • koncentraty FIX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (rekombinowane czynniki krzepnięcia), • koncentraty FIX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (<i>ang. extended half-life; EHL</i>), • leki wspomagające: kwas traneksamowy (tranexamic acid;TXA) i miejscowe środki hemostatyczne. <p><u>Terapia genowa</u></p> <p>Doniesiono o częściowym powodzeniu terapii genowej u 10 chorych na ciężką hemofilię B, u których uzyskano kilkuprocentowy wzrost aktywności IX w osoczu, utrzymujący się przez ponad 3 lata od dożylnego wstrzyknięcia ludzkiego genu F9 z zastosowaniem wektora wirusowego (wirus adenopodobny serotypu 8, adeno-associated virus-8; AAV-8). Jednak pomimo tego sukcesu należy stwierdzić, że hemofilia jest wciąż chorobą nieuleczalną, albowiem „przekształcenie” hemofilii ciężkiej w umiarkowaną, a nawet łagodną nie wyeliminuje całkowicie skłonności do nadmiernych krwawień.</p>
<p>Hart 2022</p> <p>Międzynarodowe</p> <p>Link</p>	<p><i>The relative rarity of haemophilia B and resultant paucity of large studies further highlight the need for robust studies investigating haemophilia B management and comparing treatments.</i></p> <p><u>Primary recommendations</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Prophylaxis with FIX should be considered in all people with severe haemophilia B (including those classified as non-severe according to their basal FIX levels but with a severe bleeding phenotype); in these PwHB, prophylaxis should be initiated as early as possible (i.e. prior to the onset of joint bleeding), and thereafter, treatment should not be interrupted.</i> 2. <i>Both SHL-FIX (standard half-life-recombinant factor IX) and EHL-rFIX (extended half-life–recombinant factor IX) are effective treatment options for prophylaxis in PwHB.</i> 3. <i>Either SHL-FIX or EHL-FIX products can be used to offer adequate haemostatic cover for bleeds, surgery and invasive procedures; when using EHLs, laboratory requirements for product-specific monitoring should be considered.</i> 4. <i>When choosing a product or considering switching to alternative products, venous access, adherence, bleeding phenotype, lifestyle, patient preference and PK should be considered in the context of local licensing and approval status.</i> 5. <i>Dose and frequency of prophylactic FIX treatment should be adapted to the clinical phenotype (e.g. bleed rates) and lifestyle considerations, and not based exclusively on plasma trough levels.</i> <p><u>Gene therapy</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Based on current AAV (adeno-associated virus) haemophilia B GT (Gene therapy) trial data, this therapy should be considered as a future treatment option in adults with severe haemophilia B</i> 2. <i>As part of the informed consent process, patients should be made aware of the unpredictability of achieved FIX level and duration of expression.</i> 3. <i>With liver-directed AAV GT for haemophilia B, patients should be aware that pre-existing liver pathology may be an exclusion criterion; for those proceeding to GT, patients should be counselled about other potential sources of hepatotoxicity that may interfere with FIX expression (e.g. medication use, alcohol).</i> 4. <i>Clinicians should be aware that a rise in transaminase levels during the acute phase of GT may indicate an immune response that can potentially threaten the expression of FIX; close monitoring of transaminase levels is needed to ensure that timely immunosuppression can be implemented.</i> 5. <i>Clinicians should consider that the specific geographic pattern of AAV seropositivity may help direct which GT is chosen.</i> 8. <i>Patients and HCPs should be aware of the need for long-term safety and efficacy follow-up, including assessment of liver health and levels of FIX expression, coordinated by the haemophilia centre.</i> <p><u>Entranacogene dezaparvovec</u></p> <p><i>In recent GT trials in severe or moderately severe (<2 IU/dl FIX) PwHB (People with Haemophilia B), zero bleeds were reported in 39/54 patients 26 weeks after a single dose of etranacogene dezaparvovec (UniQure) in the pivotal HOPE-B trial. These data are promising; however, research is ongoing and long-term safety data in PwHB are needed.</i></p>

<p>Światowa Federacja Hemofilii WFH 2020 Kanada</p> <p>Link</p>	<p><i>The standard of care for all patients with severe hemophilia is regular replacement therapy (prophylaxis) with CFCs, or other hemostasis products to prevent bleeding, started early in life (before age 3) to prevent musculoskeletal complications from recurrent joint and muscle bleeds.</i></p> <p><i>For people with hemophilia, the WFH recommends availability of and access to:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>– appropriate clotting factor concentrates (CFCs), either plasma-derived or recombinant, as well as other hemostatic agents such as desmopressin (DDAVP), emicizumab, and antifibrinolytics;</i> <i>– safe blood components such as fresh frozen plasma (FFP) and cryoprecipitate that have been adequately screened, tested, and/or virus-inactivated if CFCs are not available.</i> <p><u>Recommendations for patients with Haemophilia B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• For patients with severe phenotype hemophilia A or B, prophylaxis with clotting factor concentrates (either standard or extended half-life) is recommended at a dose and dosing interval that allow them to at all times have sufficient circulating factor to prevent hemarthrosis, and spontaneous and breakthrough bleeding, based on their individual needs and lifestyles and preserve musculoskeletal function.</i> <i>• For patients with hemophilia, the WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma.</i> <i>• For treatment of FIX deficiency in patients with hemophilia B, the WFH recommends a product containing only FIX rather than prothrombin complex concentrates (PCCs), which also contain other clotting factors, such as factors II, VII, and X, some of which may become activated during manufacture and may predispose the patient to thromboembolism.</i>
<p>UK Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO) 2008 Wielka Brytania</p> <p>Link</p>	<p><u>Specific recommendations</u></p> <p><i>Patients with congenital haemophilia should be treated with recombinant products, particularly, if they have never been exposed to plasma products (Level IV, Grade C).</i></p> <p><u>Haemophilia B</u></p> <p><i>Recombinant FIX (Clotting factor IX) is the treatment of choice. If unavailable, the alternative is a high purity plasma-derived FIX (pFIX) concentrate as these cause less haemostatic activation than prothrombin complex concentrates (which should be avoided because of the increased risk of thrombosis).</i></p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Uprzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Wsparcie chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	Ponad 2000 członków.
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	European Haemophilia Consortium i World Federation of Hemophilia

Wpływ choroby na życie u pacjentów z hemofilią B

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak hemofilia B wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	<p>Hemofilia B, nie leczona, może radykalnie wpływać na codzienne życie pacjenta, stawiając przed nim szereg trudności zarówno fizycznych, jak i emocjonalnych. Objawy tej choroby, takie jak skłonność do wylewów krwi, mogą prowadzić do utraty zdolności do wykonywania wielu codziennych czynności. Nawet prozaiczne zadania, takie jak pisanie czy noszenie cięższych przedmiotów, stają się wyzwaniem, a utrata pewności siebie przy wyjściu z domu może być bardzo dotkliwa dla pacjenta.</p> <p>Pacjenci z hemofilią B często doświadczają nie tylko fizycznych ograniczeń, ale także psychospołecznych trudności. Strach przed nagłym krwawieniem czy niezdolność do przewidzenia, kiedy i gdzie może wystąpić, generują niepokój i niepewność co do przyszłości chorego. To z kolei może prowadzić do izolacji społecznej, gdyż pacjenci unikają sytuacji, w których mogłoby dojść do urazu. Wykluczenie społeczne staje się więc konsekwencją, a samotność jest często towarzyszącym temu uczuciem.</p> <p>Dodatkowo, hemofilia B może wpływać na zdolność do wykonywania podstawowych czynności, które inni uważają za łatwe i codzienne. Prowadzenie pojazdów może stanowić ryzyko, a czynności wymagające precyzji, takie jak golenie czy strzyżenie włosów, mogą być trudne lub niemożliwe do wykonania bez odpowiedniego wsparcia.</p> <p>Dostęp do leczenia profilaktycznego oraz regularne zaopatrzenie w koncentraty czynnika krzepnięcia IX odgrywają kluczową rolę w minimalizowaniu tych problemów.</p>

2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Chłopcy/Mężczyźni
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Największymi wyzwaniami związanymi z chorobą stają się sytuacje, w których u pacjentów dochodzi do poważnych krwawień wewnętrznych, lub gdy pacjenci wymagają interwencji chirurgicznej, co narzuca konieczność zapewnienia im wysoko wyspecjalizowanej opieki hematologicznej.
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z hemofilią B (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	Wśród tych potrzeb wyróżniają się wymagania związane z rehabilitacją oraz leczeniem ortopedycznym, szczególnie istotne u starszych pacjentów z zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi stawów. Staranność i skuteczność działań rehabilitacyjnych oraz specjalistyczne podejście do leczenia ortopedycznego są kluczowe dla poprawy jakości życia pacjentów chorych na hemofilię B. Inne kwestie istotne dla pacjentów z hemofilią B obejmują wsparcie psychologiczne, leczenie bólu oraz wsparcie żywieniowe. W szczególności, starsi pacjenci z hemofilią B, którzy dorastali w okresie o ograniczonym dostępie do skutecznego leczenia, mają specyficzne potrzeby związane z rehabilitacją i leczeniem ortopedycznym, wynikającymi z zaawansowanych zmian zwyrodnieniowych stawów.

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	Koncentraty czynnika krzepnięcia IX o standardowym i wydłużonym okresie półtrwania.
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, połykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).	Obecnie dostępne terapie mają znaczący wpływ na różne aspekty choroby, poprawiając istotne obszary funkcjonowania pacjentów. Dzięki profilaktycznemu podawaniu koncentratów czynnika IX, udaje się skutecznie zapobiegać większości krwawień, które są głównym źródłem najgroźniejszych powikłań hemofilii. Ta strategia leczenia znacząco wpływa na poprawę objawów choroby, a także istotnych dziedzin życia, takich jak oddychanie, połykanie, chodzenie, zdolność do ubierania się, wykonywanie pracy, nauki oraz prowadzenie kontaktów towarzyskich.
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	Najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii w hemofilii B to ich wysoka skuteczność zarówno w zapobieganiu krwawieniom, jak i leczeniu występujących krwawień.

4.	<p>Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).</p>	<p>Profilaktyka krwawień wymaga częstego podawania koncentratów czynnika krzepnięcia dożylnie.</p> <p>Podawaniem koncentratów dożylnie, co może być trudne dla niektórych pacjentów.</p> <p>Wizyty w klinice dla konsultacji i badań są obciążeniem, które może utrudniać codzienne funkcjonowanie pacjenta.</p>
5.	<p>Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.</p>	<p>Niektórzy pacjenci, głównie dzieci, doświadczają trudności związanych z działaniami niepożądanymi obecnie stosowanych terapii. W wyniku leczenia, niektórzy z pacjentów wytwarzają przeciwciała neutralizujące czynnik krzepnięcia tzw. inhibitor, Inhibitor na czynnik krzepnięcia może istotnie wpływać na skuteczność terapii i stanowić poważne wyzwanie dla pacjentów, którzy muszą zmierzyć się z konsekwencjami związanymi z utratą skuteczności leczenia.</p>
6.	<p>Proszę wskazać obawy/ zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.</p>	<p>Stosowanie obecnie dostępnych opcji terapeutycznych, takich jak koncentraty czynników krzepnięcia, niesie ze sobą ryzyko pojawienia się inhibitora czynnika krzepnięcia. Warto zaznaczyć, że to powikłanie występuje znacznie rzadziej u dorosłych niż u dzieci.</p>
7.	<p>Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).</p>	<p>Modyfikowanie dawek zazwyczaj jest konieczne jedynie po poważnych urazach lub w okresie okołoperacyjnym, jednakże tego rodzaju dostosowania wymagają specjalistycznej opieki hematologicznej.</p>

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Hemgenix (etranakogen dezaparwovek)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Hemgenix , jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Od terapii genowej choroby i środowisko medyczne oczekują całkowitego wyleczenia hemofilii
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów. 	Terapia genowa powinna umożliwiać jednorazowe podanie leku, które trwale podniesie poziom czynnika krzepnięcia do prawidłowego poziomu.
3.	Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem); • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); • Innych obaw niewymienionych powyżej. 	<p>Odpowiedź terapeutyczna na etranakogen dezaparwovek jest całkowicie nieprzewidywalna, a zmienność odpowiedzi jest bardzo duża. Pacjenci przyjmujący lek mogą w ogóle nie odpowiedzieć na terapię, albo po jej zastosowaniu mieć poziom czynnika IX (FIX) odpowiadający umiarkowanej lub łagodnej hemofilii B, poziom prawidłowy FIX, lub poziom przekraczający górną granicę prawidłowego poziomu. Dodatkowo, terapii nie można powtórzyć w przypadku niezadowolającej odpowiedzi, gdyż układ odpornościowy wytworzy bardzo silną odpowiedź humoralną na podanie leku, co uniemożliwia ponowne podanie leczniczego wektora. To może wykluczyć możliwość zastosowania terapii genowej opartej na wektorze AAV przez wiele lat.</p> <p>Istnieje również szereg aspektów dotyczących działania terapii i jej skutków ubocznych, które nie są dobrze poznane i związane są z nieokreślonym ryzykiem. Na przykład, część pacjentów doświadcza zwiększonego poziomu aminotransferaz wątrobowych po podaniu leku, co stanowi wskaźnik uszkodzenia komórek wątroby. Nie jest jasne, dlaczego ten skutek uboczny występuje, jaki jest jego mechanizm, oraz jakie są jego długofalowe konsekwencje.</p>

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Hemgenix (etranakogen dezaparwovek)

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących **Hemgenix**.

Takie dane na razie są ograniczone do wyników prób klinicznych, ponieważ po wejściu na rynek Hemgenix otrzymało do tej pory zaledwie kilku pacjentów w Niemczech i USA.

Dodatkowe informacje

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 18. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących etranacogene dezaparovec

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	Phase III, Open-label, Single-dose, Multi-center, Multinational Trial Investigating a Serotype 5 Adeno-associated Viral Vector Containing the Padua Variant of a Codon-optimized Human Factor IX Gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) Administered to Adult Subjects With Severe or Moderately Severe Hemophilia B (NCT03569891)	III	Aktywne, brak rekrutacji	Biological : etranacogene dezaparovec	27.06.2018	22.08.2021	03.2025	67	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03569891	10.10.2022
bd	ATHN Transcends: A Natural History Cohort Study of the Safety, Effectiveness, and Practice of Treatment in People With Non-Neoplastic Hematologic Disorders	Nie dotyczy	Rekrutacja	Biological : etranacogene dezaparovec	30.08.2020	06.2025	12.2025	3000	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04398628	Brak

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	(NCT04398628)									

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 15.05.2023].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Hemgenix w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 8.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	etranacogene dezaparovec OR Hemgenix	4
#2	"hemophilia b" OR "haemophilia b" OR "factor IX deficiency"	412
#3	#1 and #2	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 20. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Hemgenix w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 8.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 113 263
#2	etranacogene dezaparovec OR Hemgenix	20
#3	"hemophilia b" OR "haemophilia b" OR "factor IX deficiency"	5 902
#4	#1 AND #2 AND #3	7

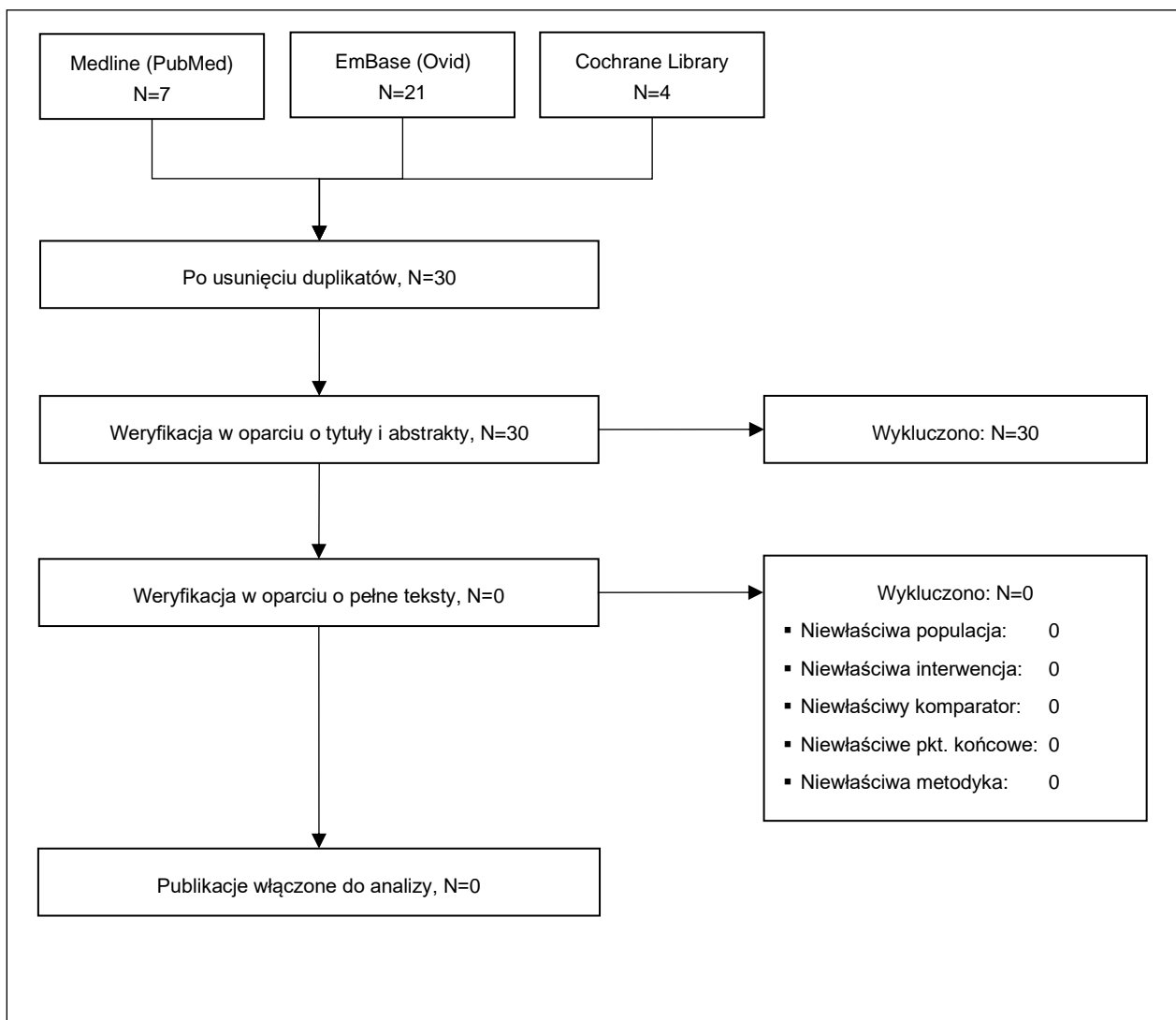
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Hemgenix w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 8.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 136 856
#2	randomized controlled trial.af.	1 036 951
#3	controlled clinical trial.af.	454 987
#4	placebo.af.	455 645
#5	clinical trials.af.	505 227
#6	(etranacogene dezaparovec OR Hemgenix).af.	150
#7	(hemophilia b OR haemophilia b OR factor IX deficiency).af.	9 214
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 774 965
#9	#6 AND #7 AND #8	21

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Hemgenix.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

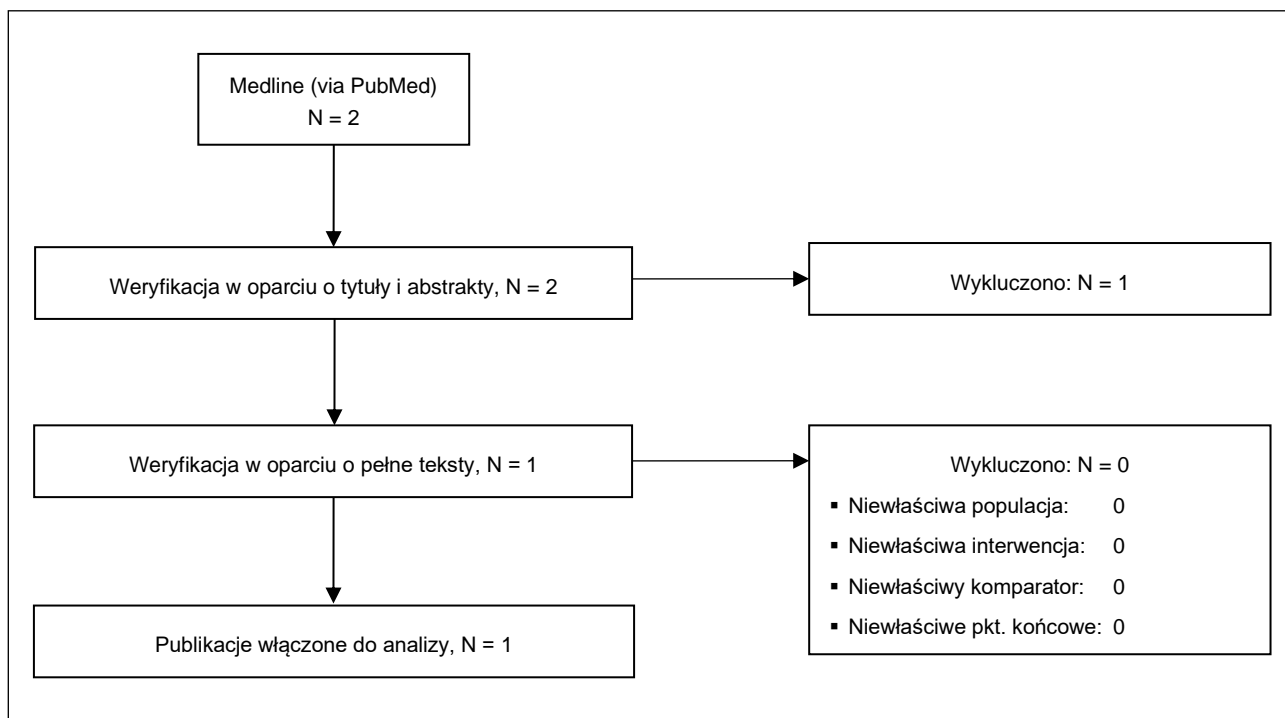
11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Hemgenix [data ostatniego wyszukiwania 4.01.2024]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 744 261
#2	etranacogene dezaparvovec OR Hemgenix	20
#3	#1 AND #2	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji HTA



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Hemgenix

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.