



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 378/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku
w sprawie włączenia produktu Hemlibra (emicizumab)
do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII
- w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy
Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy
Krwotoczne na lata 2019-2023**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne włączenie produktu Hemlibra (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII - w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próby wywołania immunotolerancji przy pomocy standardowego postępowania zakończyły się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT w przedmiocie włączenia produktu Hemlibra (emicizumab), do leczenia chorych na hemofilię A, w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

Ministerstwo Zdrowia jako priorytet wskazało populację osób dorosłych i młodzieży chorych na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII. Tym samym ocenę zawężono do zastosowania emicizumabu w leczeniu chorych powyżej 12 roku życia, z hemofilią A, powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII.

Problem zdrowotny

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna, wywołana mutacją genu kodującego czynnik VIII. Rokowanie w hemofilii jest korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Indukcja inhibitorów czynnika VIII i IX stanowi aktualnie najpoważniejsze powikłanie leczenia hemofilii. W ich obecności krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu z zastosowaniem koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi.



Profilaktyka i hamowanie krwawień w tej grupie chorych opiera się na stosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia omijających inhibitor.

Dowody naukowe

Produkt leczniczy Hemlibra (emicizumab) jest zarejestrowany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII oraz ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII < 1%), bez inhibitorów czynnika VIII. Efektywność i bezpieczeństwo emicizumabu w leczeniu chorych powyżej 12 roku życia z hemofilią A, powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII, oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu HAVEN 1 (Oldenburg 2017 i 2019). W trakcie 24-tygodniowej obserwacji po zastosowaniu profilaktyki emicizumabem odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka krwawień (o 87%, RR=0,13, p<0,001), w porównaniu do braku profilaktyki. Zaobserwowano także istotne statystyczne różnice między grupami na korzyść emicizumabu we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych dotyczących krwawień. Analiza rocznego wskaźnika krwawień, w subpopulacji chorych poddanych terapii emicizumabem, wykazała istotne zmniejszenie ryzyka krwawienia (redukcja o 79%), w porównaniu z leczeniem czynnikami omijającymi (Oldenburg 2017). Przeprowadzona ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza Haem-A-QoL i EQ-5D-5L wykazała, w obserwacji 25-tygodniowej, istotne statystycznie różnice na korzyść grupy otrzymującej emicizumab, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Skuteczność i bezpieczeństwo emicizumabu w populacji pediatrycznej (poniżej 12 r. ż), z hemofilią A powikłaną inhibitorem, uprzednio leczonych lekami omijającymi, oceniano w jednoramiennym, otwartym badaniu III fazy HAVEN 2. Wykazano, że profilaktyka produktem Hemlibra spowodowała istotną klinicznie (98%) redukcję występowania krwawień u dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali profilaktykę produktem Hemlibra przez co najmniej 12 tygodni, w porównaniu z częstością krwawień u tych pacjentów przed włączeniem do badania. Podstawowym ograniczeniem przedstawianych dowodów jest brak badań porównujących bezpośrednio emicizumab z czynnikami omijającymi.

Rekomendacje kliniczne

Według dostępnych wytycznych klinicznych leczenie hemofilii A powikłanej obecnością inhibitora cz. VIII jest zindywidualizowane i zależy od wielu czynników, między innymi od rodzaju i miana inhibitora, lokalizacji krwawienia i wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. W profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosuje się: koncentraty ludzkiego cz. VIII w zwiększonych dawkach, koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) i rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa). Wytyczne kliniczne zalecają wywołanie

immunotolerancji poprzez częste podawanie wysokich dawek FVIII. Według polskich wytycznych (PTHiT 2017) trzy najczęściej stosowane protokoły wywoływania tolerancji immunologicznej to Bonn, van Creveld i Malmö. Pomimo, że schematy te oparte są na różnych preparatach, to jednak ich stosowanie wiąże się z bardzo wysokimi kosztami oraz długim, niekiedy kilkuletnim, okresem stosowania. Ponadto, jak dotąd nie udało się ustalić optymalnej dawki czynnika VIII w tych protokołach. W wytycznych MASAC (The Medical and Scientific Advisory Council), z 2018 roku oraz PTHiT 2017 wskazano, iż u chorych z hemofilią A, powikłaną obecnością inhibitora, stosowany może być także emicizumab.

Analiza bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z emicizumabem były mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej (CST) i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką emicizumabu były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (20%), ból stawów (15%) i ból głowy (14%). Zestawienie działań niepożądanych oparto na zbiorczych danych z czterech badań klinicznych III fazy. Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należały: ból głowy, ból stawów, reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Problem ekonomiczny

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że stosowanie emicizumabu, w miejsce aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny (aPCC) oraz czynnika VIIa (rFVIIa), w dawkach określonych w ChPL i rekomendacjach, jest terapią [redacted]).

Analiza wpływu na budżet zaprezentowana przez podmiot odpowiedzialny wykazała, że [redacted].

[redacted]. Aktualizacja modelu o wartości średniego zużycia na pacjenta aPCC oraz rFVIIa, w oparciu o dane z NCK, wykazała [redacted], w przypadku włączenia emicizumabu do programu.

Główne argumenty decyzji

Biorąc pod uwagę powyższe dane Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próby wywołania

immunotolerancji zakończyły się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.

Przedmiot zlecenia

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie OIPPZ.407.54.2019.KP z dnia 2.07.2019 r.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.11.2019 „Wniosek o włączenie leku Hemlibra (emicizumab) w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” we wskazaniu: leczenie chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII”. Warszawa, 15.11.2019.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Polska Sp. z o.o.).