



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 261/2020 z dnia 12 października 2020 roku w sprawie zasadności włączenia koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII - OBIZUR (susococog alfa) do modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne włączenie koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII:

- *Obizur (susococog alfa), 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. + zestaw do sporządzania i podania, kod EAN 5909991281113,*
- *Obizur (susococog alfa), 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 fiol. proszku + 5 amp.-strzyk. rozp. + 5 zestawów do sporządzania i podania, kod EAN 5909991281120,*
- *Obizur (susococog alfa), 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. rozp. + 5 zestawów do sporządzania i podania, kod EAN 590999128113,*

do modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, dotyczącej włączenia koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A (AHA), spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).

Problem zdrowotny

Nabyta hemofilia A (AHA) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała upośledzające funkcję czynnika krzepnięcia VIII, co prowadzi do zmniejszenia jego aktywności w osoczu. Przeciwciała te określa się mianem krążącego antykoagulantu lub inhibitora czynnika VIII.



Roczną zapadalność na nabytą hemofilię A (AHA) szacuje się na około 1,5 na milion populacji. Zapadalność na AHA wzrasta wraz z wiekiem, wynosząc około 0,045/milion wśród dzieci poniżej 16 r.ż. i 14,7/milion u osób powyżej 85 r.ż. Mediana wieku w chwili rozpoznania AHA wynosi 73,9 lat. W przedziale wiekowym 20–40 lat nabyta hemofilia A jest częściej wykrywana u kobiet niż u mężczyzn. W starszych grupach wiekowych, AHA jest nieco częściej wykrywana u mężczyzn.

Strategia postępowania z chorym z AHA obejmuje 2 główne cele: doraźny – leczenie i profilaktykę krwawień, oraz długofalowy – eliminację inhibitora. W nielicznych przypadkach AHA bez skazy krwotocznej postępowanie ogranicza się do eliminacji inhibitora. Czynniki omijające: aPCC (koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny) oraz rFVIIa (rekombinowany czynnik VIIa) – stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii eksperta klinicznego oraz są finansowane w Polsce ze środków publicznych.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej, dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A (MASAC 2020, Windyga 2018 oraz HTRS 2017). We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się stosowanie rpFVIII, rFVIIa i aPCC w leczeniu krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A. W wytycznych HTRS 2017 przedstawiono zalecenie, iż rpFVIII może być stosowany jako lek pierwszego rzutu w przypadku krwawienia zagrażającemu życiu lub zagrażającemu utratę kończyny, gdy lek jest łatwo dostępny, brak jest obecności inhibitora rpFVIII i pomiar aktywności FVIII jest łatwo dostępny.

Dowody naukowe

Produkt leczniczy Obizur (susoctocog alfa) jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu epizodów krwawień u osób dorosłych z nabytą hemofilią spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII.

W analizie klinicznej, załączonej do zlecenia MZ, uwzględniono 141 badań pierwotnych (w tym 95 opisów przypadków), opisanych łącznie w 159 publikacjach oraz 2 przeglądy systematyczne. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie zastosowania Obizur (susoctocog alfa) z komparatorami, jak również badań pozwalających na dokonanie porównania pośredniego.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Obizur (susoctocog alfa) w populacji pacjentów z AHA i epizodem krwawienia oceniono m.in. w wielośrodkowym, prospektywnym badaniu klinicznym fazy 2/3, przeprowadzonym metodą otwartej próby (OBI-1-301/301a). Do badania OBI-1-301/301a włączono łącznie 29 dorosłych pacjentów z AHA oraz krążącym inhibitorem przeciwko FVIII z ciężkim epizodem krwawienia w wywiadzie. Wyniki

z zakresu skuteczności analizowano dla 28 pacjentów z potwierdzoną AHA, bezpieczeństwo analizowano dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. Pozytywną odpowiedź na leczenie w ciągu 24 h od podania Obizur (susoctocog alfa) odnotowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia. U 95% pacjentów odpowiedź tę odnotowano już w 8 h po przyjęciu dawki początkowej. U 86% pacjentów terapię oceniono jako skuteczną w ciągu 24 h od podania pierwszej dawki.

Sukces terapeutyczny uzyskano w przypadku 86% krwawień pierwotnych. Analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie przeciwkrwotoczne wykazała, iż ogólne powodzenie leczenia osiągnięto w przypadku 94% krwawień pierwotnych w populacji pacjentów, u których nie stosowano leków przeciwkrwotocznych bezpośrednio przed pierwszym zastosowaniem Obizur (susoctocog alfa) oraz w przypadku 73% krwawień pierwotnych, w populacji pacjentów leczonych wcześniej innymi preparatami (np. rFVIIa, aPCC, kwas traneksamowy). Czterech pacjentów, u których nie zaobserwowano sukcesu terapeutycznego, wycofano z udziału w badaniu przed dokonaniem ostatecznej oceny leczenia.

W badaniu odnotowano 33 epizody krwawienia współwystępującego i/lub wtórnego (n = 17 pacjentów), z czego 70% z nich opanowano w ciągu dwóch dni leczenia Obizur (susoctocog alfa). Ustąpienie krwawienia lub jego kontrolę w 47% przypadków obserwowano po 8 h od podania Obizur (susoctocog alfa).

Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał anti-pFVIII na początku badania (n = 10) pozytywną odpowiedź na leczenie w ciągu 24 h od podania Obizur (susoctocog alfa) odnotowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia.

Skuteczność stosowania Obizur (susoctocog alfa) na podobnym poziomie odnotowano również w badaniach obserwacyjnych i opisach serii przypadków, włączonych do analizy klinicznej, załączonej do zlecenia MZ.

Bezpieczeństwo

U 93% pacjentów leczonych Obizur (susoctocog alfa) w badaniu zaobserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE). Zdarzenia te miały najczęściej charakter łagodny lub umiarkowany, u 4 pacjentów wskazano na prawdopodobny związek między TEAE a przyjmowanym leczeniem. Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) odnotowano u 13 chorych, przy czym w ocenie autorów były to zdarzenia niezwiązane z leczeniem.

W trakcie trwania badania OBI-1-301/301a odnotowano 7 zgonów: 3 przypadki sepsy, 3 zgony związane z krwawieniem (1 dojelitowe, 2 śródczaszkowe) oraz jeden przypadek niewydolności nerek. Mimo, iż część zgonów była spowodowana

krwawieniem, żaden przypadek, w ocenie niezależnej komisji, nie został uznany za związany z interwencją lub brakiem skuteczności Obizur (susoctocog alfa).

Podobnym profil bezpieczeństwa stosowania Obizur (susoctocog alfa) raportowano również w badaniach obserwacyjnych i opisach serii przypadków, włączonych do analizy klinicznej, załączonej do zlecenia MZ.

Problem ekonomiczny



Główne argumenty decyzji

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa, zasadnym jest finansowanie produktu leczniczego Obizur (susoctocog alfa) w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A (AHA), spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII) w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

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 2020 r., poz. 1398), opracowania nr: OT.4320.17.2020 „Ocena zasadności włączenie koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII - Obizur (susoctocog alfa)

do modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023”. Data ukończenia: 02.10.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Shire Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Shire 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: Shire Polska Sp. z o.o.