

Rekomendacja nr 84/2020

z dnia 27 listopada 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Idelvion, albutrepenonakog alfa, w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326166,
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326173,
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326197,
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326180,

we wskazaniu wynikającym ze złożonego i uzgodnionego z Wnioskodawcą programu lekowego: B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”, w kategorii dostępności: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, [REDACTED].

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie rekombinowanych czynników IX z wyboru, nie wskazują jednak na preferowany w tym zakresie lek.

Analiza kliniczna nie umożliwiła ani bezpośredniego, ani pośredniego porównania technologii ocenianej z alternatywnymi. Przedstawione zestawienie wyników z różnych badań nie umożliwia jednoznacznego wykazania przewagi którejkolwiek z analizowanych technologii medycznych.

Jednocześnie ocena ekonomiczna w formie anlizy minimalizacji kosztów wykazała, że stosowanie leku Idelvion jest najdroższą z analizowanych opcji terapeutycznych i wiąże się

z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Analiza wpływu na budżet również wykazała wzrost wydatków ze środków publicznych.

Mając na uwadze niejednoznaczne wyniki analizy klinicznej, Prezes Agencji nie znajduje uzasadnienia dla ponoszenia wyższych kosztów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii i nie rekomenduje jej finansowania ze środków publicznych. Ponadto ze względu na brak badań wykazujących wyższość terapii propozycja wnioskodawcy dot. kwalifikacji leku Idelvion do nowej grupy limitowej nie jest zasadna. Sam wnioskodawca przy kalkulacji kosztów wykorzystuje założenie o braku różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami. Ewentualna refundacja leku mogłaby zostać rozważona pod warunkiem przyrównania kosztów terapii do kosztów terapii alternatywnych i kwalifikacji leku do wspólnej grupy limitowej z pozostałymi rekombinowanymi czynnikami IX.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Idelvion, albutrepenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, dla których proponowana cena zbytu wynosi w zależności od prezentacji:

- [redacted] zł za opakowanie Idelvion 250 j.m., EAN: 5909991326166
- [redacted] zł za opakowanie Idelvion 500 j.m., EAN: 5909991326173
- [redacted] zł za opakowanie Idelvion 1000 j.m., EAN: 5909991326197
- [redacted] zł za opakowanie Idelvion 2000 j.m., EAN: 5909991326180

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, [redacted].

Problem zdrowotny

Hemofilia B (choroba Christmаса) jest chorobą należącą do grupy wrodzonych skaz krwotocznych, polegająca na zaburzeniach krzepnięcia krwi spowodowanych zmniejszeniem aktywności czynnika IX (ang. factor IX, FIX).

Niedobór lub brak czynnika krzepnięcia krwi wynika z mutacji genu odpowiedzialnego za kodowanie tego czynnika.

Każda postać hemofilii (A i B) jest dziedziczona w sposób recesywny, sprzężony z płcią. Hemofilia na ogół dotyka mężczyzn, których matki były nosicielkami hemofilii, jednakże część przypadków jest wynikiem mutacji spontanicznych, bez wcześniejszej historii rodzinnej. Hemofilia ujawnia się najczęściej na przełomie 1 i 2 r.ż.

Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. U około 30-50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest negatywny.

Od 1991 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie prowadzony jest komputerowy rejestr chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne. Do marca 2018 roku w rejestrze znalazło się 5708 osób, w tym 399 chorych na hemofilię B.

Naturalny przebieg hemofilii, szczególnie jej ciężkiej postaci, prowadzi do poważnego uszkodzenia stawów w następstwie krwawień dostawowych oraz przedwczesnej śmierci w wyniku trudnych do opanowania krwawień. Rokowanie co do życia i zdrowia oraz jakości życia jest korzystne, pod warunkiem zastosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparatory przyjął obecnie refundowane w ramach programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)” (B.15 oraz B.94) rekombinowane czynniki IX:

- III generacji o standardowym okresie półtrwania - Rixubis (nonakog gamma) i BeneFIX (nonakog alfa),
- o przedłużonym okresie półtrwania – Alprolix (eftrenonakog alfa).

Założenie jest zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, które w hemofilii B rekomendują wykorzystanie rekombinowanych koncentratów czynnika IX (postępowanie z wyboru) oraz koncentratów czynnika IX z osocza ludzkiego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Idelvion (albutrepenonakog alfa) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX połączonym z albuminą. Albumina jest naturalnym, obojętnym nośnikiem białkowym w osoczu, z okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Genetyczne połączenie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą wydłuża okres półtrwania czynnika IX. Idelvion pozostaje w krążeniu w stanie niezmiennym do czasu aktywacji czynnika IX, po czym albumina się odłącza, uwalniając czynnik IX (FIXa), który potrzebny jest do procesu krzepnięcia.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Idelvion jest wskazany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX). Idelvion może być stosowanych we wszystkich grupach wiekowych.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, przy czym proponowany program lekowy adresowany jest do populacji pediatrycznej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono następujące badania dot. ocenianej technologii medycznej:

- PROLONG-9FP (publikacje Kenet 2016; Gill 2019, von Mackensen 2019; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01662531) - Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia. Liczba pacjentów: 27
- PROLONG-9FP0 (publikacja Santagostino 2012; NCT01233440) - Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia. Liczba pacjentów: 25 (w tym poniżej 18 r.ż.: 1)
- PROLONG-9FPa (publikacje Martinowitz 2013, Martinowitz 2015; NCT01361126) - Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez zaślepienia, z grupą kontrolną. Liczba pacjentów: 13 (w tym poniżej 18 r.ż.: 3);
- PROLONG-9FPb (publikacja Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274) - Prospektywne badanie bez

randomizacji, niezaślepienie, z grupą kontrolną. Liczba pacjentów: Grupa otrzymująca leczenie profilaktyczne: 40 (w tym poniżej 18 r.ż.: 7), Grupa pacjentów poddana interwencji chirurgicznej: 21 (w tym poniżej 18 r.ż.: 4);

- PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Négrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792) - Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia. Subpopulacja dzieci w wieku < 12 lat: Liczba pacjentów: 24. Populacja mieszana: Liczba pacjentów: 59.
- Oldenburg 2019 - Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej. Liczba pacjentów: Grupa pediatryczna (0 – 11 lat): 14, Grupa mieszana (12 lat i więcej): 67;
- Rampotas 2020 - Retrospektywne badanie kohortowe. Liczba pacjentów: Idelvion: 7, Alprolix: 13.

Tylko badanie PROLONG-9FP oceniające skuteczność albutrepenonakogu alfa dotyczyło *stricte* populacji pediatrycznej (chłopcy w wieku 0-11 lat). Pozostałe badania przedstawiały ocenę albutrepenonakogu alfa w szerszej populacji, obejmującej zarówno dzieci w wieku 12 lat lub więcej, jak i dorosłych. Wyniki dla subpopulacji pediatrycznej zostały przedstawione w badaniach Oldenburg 2019 i PROLONG-9FPc. W związku z powyższym w niniejszej rekomendacji ograniczono się do przedstawienia wyników dla populacji pediatrycznej, jako najbardziej odpowiadającej populacji docelowej.

Dodatkowo włączono 9 badań dot. komparatorów:

- 5 dla produktu BeneFIX (Hua 2017, Monahan 2010, Poon 2002, Roth 2001, Shapiro 2005);
- 1 dla produktu Rixubis (Urański 2017);
- 3 dla produktu Alprolix (Fisher 2017, Pasi 2017, Wang 2018).

Nie ma jednak syntezy ilościowej wyników dla interwencji i komparatorów.

Skuteczność kliniczna

Farmakokinetyka

- odzysk przyrostowy (IR, ang. *incremental recovery*) wyrażony jako przyrost w stężeniu (aktywności) czynnika krzepnięcia w osoczu (IU/dl) w odniesieniu do podanych jednostek czynnika (IU/kg) wyniósł:
 - Idelvion: 1,010 (procentowy współczynnik zmienności (ang. coefficient of variation, % CV): 22,5) (IU/dl)/(IU/kg) (wcześniejsza terapia: 0,738 [% CV: 26,8] (IU/dl)/(IU/kg)),
 - BeneFIX: w zakresie 0,58-078 (IU/dl)/(IU/kg),
 - Rixubis: 0,67 (IU/dl)/(IU/kg),
 - Alprolix: 0,6 (IU/dl)/(IU/kg) - grupa <6 lat oraz 0,7 (IU/dl)/(IU/kg) - grupa 6-11 lat.
- pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika IX w zależności od czasu (AUC):
 - Idelvion: 4894 (% CV: 32,0) IU×h/dl (wcześniejsza terapia: 888 [% CV: 46,9] IU×h/dl),
 - BeneFIX: między 574 (SD: 107) IU×h/dl oraz 784 (16) IU×h/dl,
 - Rixubis: 808,4 (SD 149.14) IU×h/dl,
 - Alprolix: 23,0 (95% CI: 20,5; 25,5) IU×h/dl oraz 29,4 (95% CI: 24,7; 34,1) IU×h/dl.
- klirens (CL, ang. *clearance*):
 - Idelvion: 1,112 (% CV: 28,2) ml/h/kg (wcześniejsza terapia 6,401 [% CV: 33,5] ml/h/kg),
 - BeneFIX: między 6,38 (% CV: 16) ml/h/kg oraz 13,6 (SD: 3,4) ml/h/kg,

- Rixubis: 9,62 (SD: 1,689) ml/h/kg,
- Alprolix: 4,4 (95% CI: 3,9; 4,9) ml/h/kg - grupa <6 lat oraz 3,6 (95% CI: 3,1; 4,2) ml/h/kg - grupa 6-11 lat.
- okres półtrwania ($t_{1/2}$):
 - Idelvion: 91,4 (% CV: 17,5) h (wcześniejsza terapia: 18,6 [% CV: 33,0] h),
 - BeneFIX: między 10,9 (SD: 2,3) h a 27,9 (SD: 4,5) h,
 - Rixubis: 25,31 (SD: 3,130) h,
 - Alprolix: 68,4 (95% CI: 57,4; 79,5) h - grupa <6 lat oraz 72,2 (95% CI: 62,0; 82,3) h - grupa 6-11 lat.
- średni czas pozostawania leku w organizmie (MRT, ang. *mean residence time*):
 - Idelvion: 126,5 (% CV: 17,1) h (wcześniejsza terapia: 26,3 [% CV: 31,4] h),
 - BeneFIX: 35,8 (% CV: 14) h,
 - Rixubis: 27,85 (SD: 3,726) h,
 - Alprolix: 84,0 (95% CI: 74,5; 93,6) h - grupa <6 lat oraz 85,7 (95% CI: 72,6; 98,7) h - grupa 6-11 lat.
- objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}):
 - Idelvion: 1,362 (% CV: 21,8) dl/kg (wcześniejsza terapia: 1,577 [% CV: 24,7] dl/kg),
 - BeneFIX: 2,28 (% CV: 20) dl/kg,
 - Rixubis: 2,695 (SD: 0,666) dl/kg,
 - Alprolix: 3,0 (95% CI: 2,5; 3,5) dl/kg oraz 3,73 (95% CI: 3,2; 4,3) dl/kg.

Krwawienia

Średnioroczna częstość krwawień ogółem (ABR, ang. *annualized bleeding rate*) w badaniu PROLONG-9FP wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65; 5,13) (dla wcześniejszej terapii: 7,0 [SD: 11,89] zdarzeń/rok). Mediana rocznej częstości krwawień wyniosła 3,12 (IQR: 0,91; 5,91) (dla wcześniejszej terapii: 3,0 [IQR: 1,0; 6,0]). W badaniu Oldenburg 2019 średnia ABR u 3 pacjentów stosujących profilaktykę rIX-FP co 7 dni wyniosła 0,2 (SD: 0,6), a dla 4 pacjentów bez względu na częstość podawania rIX-FP: 0,8 (SD: 1,0).

Średnioroczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR, ang. *annualized spontaneous bleeding rate*) w badaniu PROLONG-9FP wyniosła 0,56 (95% CI: 0,32; 1,00) (dla wcześniejszej terapii: 3,9 [SD: 9,18]). Mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 0,91) (dla wcześniejszej terapii: 0,0 [IQR: 0,0; 2,0]).

Średnioroczna częstość krwawień do stawów w badaniu PROLONG-9FP wyniosła 1,44 (95% CI: 0,89; 2,33); mediana liczby krwawień wyniosła 0,99 (IQR: 0,00; 2,33).

Dla rFIX, czyli BeneFIX i Rixubis, w badaniu Monahan 2010 odnotowano średnioroczną częstość krwawień ogółem: 3,70 (95% CI: bd.), częstość krwawień spontanicznych: 0,58 (bd.) oraz częstość krwawień do stawów: 1,00 (bd.). Mediana średniorocznej liczby krwawień ogółem dla rFIX (badanie Urasiński 2015) wyniosła 2,0 (IQR 0,0; 4,2), spontanicznej częstości krwawień: 0,0 (IQR 0,0; 0,0); krwawień do stawu 0,0 (IQR: 0,0; 1,6).

Mediana średniorocznej liczby krwawień ogółem dla rFIXFc, czyli Alprolix, w badaniu KIDS B-LONG wyniosła 2,0 (IQR 0,0; 3,1), spontanicznej częstości krwawień: 0,0 (IQR 0,0; 1,2) oraz krwawień do stawu 0,0 (IQR: 0,0; 1,1).

Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia

Powyższy punkt końcowy został zdefiniowany jako zatrzymanie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rIX-FP. W badaniu PROLONG-9FP wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0; 99,0). W subpopulacji dzieci powyżej 6 r.ż. wyniosło 95,1% (86,7%; 98,3%).

Dla rFIX zaraportowano prawdopodobieństwo na poziomie 89% oraz 88,5%.

W przypadku rFIXFc prawdopodobieństwo powodzenia leczenia wyniosło 92%.

Zużycie leku

Średnie tygodniowe zużycie rIX-FP w badaniu PROLONG-9FP wyniosło: 47,2 IU/kg (zużycie dla wcześniejszej terapii: 107,1 IU/kg). W badaniu Oldenburg dawka rIX-FP stosowana w profilaktyce wyniosła 45,0 IU/kg (zakres: 29-91) (dla wcześniej stosowanych rFIX i pdFIX, odpowiednio 94,2 IU/kg [zakres: 57-136] i 83,5 IU/kg).

Średnie tygodniowe zużycie rFIX wynosiło od 101,3 do 127,7 IU/kg.

W przypadku rFIXFc mediana zużycia leku wynosiła 58,6 (IQR: 52,3; 64,8).

Jakość życia

W dzieci w wieku 4-7 lat ocenianych w ramach badania PROLONG-9FP po zastosowaniu rIX-FP odnotowano średnią wielkość efektu dla domen kwestionariusza oceniających „zdrowie fizyczne”, gdzie stwierdzono poprawę ($d = -0,547$) oraz „leczenie”, gdzie odnotowano pogorszenie ($d = 0,533$) (ocena z użyciem kwestionariusza HAEMO-QOL). U dzieci w wieku 8-12 lat średnią i znaczną wielkość efektu stwierdzono dla większości domen - największą poprawę zaobserwowano dla domeny „radzenie sobie z przeciwnościami” ($d = -0,649$), „rodzina” ($d = -0,634$) i „zdrowie fizyczne” ($d = -0,623$).

Porównanie preparatów długodziałających

W badaniu Rampotas 2020 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania albutrepenonakogu alfa (rIX-FP, Idelvion) oraz eftrenonakogu alfa (rFIXFc, Alprolix) z porównaniu z czynnikami o standardowym okresie działania wykazano, że:

- mediana średniorocznej częstości krwawień wyniosła w grupie leczonej lekiem Idelvion 2 (IQR 1; 6) w porównaniu do 4 (IQR 1; 5) w grupie pacjentów leczonych lekiem Alprolix.
- w zakresie minimalnego poziomu czynnika, dla produktu Idelvion mediana wyniosła 0,075 (IQR 0,0474 0,08) IU/ml oraz 0,04 (IQR 0,03; 0,05) dla leku Alprolix.

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii medycznej w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Bezpieczeństwo

W badaniu PROLONG-9FP odnotowano łącznie 152 zdarzenia niepożądane u 26 pacjentów (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126 łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono 48 przypadków wystąpienia reakcji w miejscu podania u 5 (18,5% pacjentów), wszystkie zaklasyfikowane jako łagodne.

U pacjentów otrzymujących rIX-FP nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, nie stwierdzono również nie-neutralizujących przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego (wykorzystywanych w procesie produkcji preparatu).

W badaniach dla komparatorów:

- W badaniu Monahan 2010 nie przedstawiono szczegółowych danych dot. bezpieczeństwa; podano, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 2 (8%) pacjentów. Były to

łagodna wysypka oraz reakcja alergiczna, powiązana z wytworzeniem przeciwciał hamujących FIX o niskim mianie.

- W badaniu Shapiro 2005 stwierdzono 22 zdarzenia związane z prowadzonym leczeniem u 11 (17%) chorych, z czego u 5 (7,9%) z objawami alergii; u 2 (3,2%) wykazano obecność przeciwciał hamujących aktywność FIX i zostali wykluczeni z badania.
- W badaniu Kids B-LONG jakiegokolwiek zdarzenie odnotowano u 26 (87%) chorych. Większość z nich miała charakter łagodny do umiarkowanego. AU związane z leczeniem stwierdzono u 1 (3,3%) pacjenta – spadek apetytu. W fazie wydłużonej badania (B-YOND) zdarzenia stwierdzono u 17 (73,9%) chorych. Żadne z nich nie zostało powiązane z prowadzoną terapią. W powyższych nie stwierdzono przypadku wytworzenia inhibitorów rFIXFc.
- W badaniu Urasiński 2015 nie podano ogólnej liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 3 (13%) pacjentów. Żadnego z nich nie powiązano z prowadzonym leczeniem. Nie stwierdzono przypadku wytworzenia inhibitorów.

Porównanie preparatów długodziałających

W badaniu Rampotas 2020 opisano 4 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do zakończenia leczenia ocenianymi produktami i powrotu pacjentów do uprzednio stosowanej terapii. W grupie Idelvionu:

- u jednego z pacjentów wystąpiło krwawienie spontaniczne w kolanie (dwukrotnie);
- u drugiego stwierdzono 3 spontaniczne krwawienia i 2 krwotoki w wyniku urazu (co stanowiło dwukrotnie wyższą częstość krwawień w porównaniu do okresu terapii czynnikami SHL);
- u trzeciego zareportowano spontaniczne krwawienie do stawu (w łokciu) niedługo po zakończeniu 12-miesięcznej terapii Idelvionem.

W grupie Alprolixu odnotowano 1 przypadek wystąpienia rumienia w miejscu podania produktu, który rozprzestrzenił się po całej klatce piersiowej, połączone z osłabieniem. U żadnego z pacjentów przyjmujących produkty o przedłużonym okresie półtrwania nie wytworzyły się inhibitory czynnika.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Idelvion do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należały: (odczyny) w miejscu wstrzyknięcia oraz ból głowy.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji

Na stronie internetowej European Medicines Agency (EMA) podano informację, że reakcje nadwrażliwości (alergiczne) mogą wystąpić rzadko w trakcie stosowania produktu Idelvion. Reakcje te obejmują: obrzęk, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, swędzącą wysypkę, ból głowy, pokrzywkę, obniżone ciśnienie krwi, senność, nudności i wymioty, niepokój, przyspieszone tętno, ucisk w klatce piersiowej oraz świszczący oddech. W niektórych przypadkach zdarzenia te mogą stać się poważne (severe). Dodatkowo, niektórzy pacjenci przyjmujący produkty zawierające czynnik IX mogą wytworzyć przeciwciała neutralizujące czynnik IX, co skutkuje nieskutecznością dalszego leczenia i utratą kontroli nad krwawieniem. Zazywanie leków zawierających czynnik IX może także wiązać się z ryzykiem tworzenia zakrzepów w naczyniach krwionośnych.

W European database of suspected adverse drug reaction report, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 130 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi po podaniu leku Idelvion (dane do 31.10.2020 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 54, 41,54%),

zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 39, 30,0%), zaburzenia naczyniowe (n = 33, 25,38%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 19, 14,61%)

W bazie Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 30 czerwca 2020 r.) odnotowano łącznie 233 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 154 przypadki poważnych (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym 7 zgonów).

Ograniczenia

Wśród najistotniejszych ograniczeń należy wymienić:

- Brak jest badań RCT porównujących bezpośrednio (head-to-head) albutrepenonakog alfa (Idelvion) z komparatorami w populacji wnioskowanej. Brak jest też badań pozwalających na wykonanie porównania pośredniego pomiędzy interwencjami (Idelvion, Alprolix, Rixubis, BeneFIX). Odnaleziono tylko jedno retrospektywne badanie kohortowe (Rampotas 2020), gdzie oceniano zarówno Idelvion, jak i jeden z ocenianych komparatorów – Alprolix, ale porównanie tych dwóch produktów nie było celem badania; w próbie oceniono oba te produkty łącznie jako produkty o przedłużonym działaniu, natomiast osobno zestawiono jedynie ABR oraz stężenie czynnika IX.
- W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które by oceniały skuteczność i bezpieczeństwo albutrepenonakog alfa (Idelvion) w całej populacji pediatrycznej (wyodrębnione wyniki dla tej populacji obejmują chorych do 12 r.ż.). Wnioskodawca włączył do analizy również badania uwzględniające populację mieszaną pod względem wieku, zakładając, że wyniki u dorosłych mogą być reprezentatywne także dla starszych dzieci, jednak nie poparł tego stwierdzenia stosownymi dowodami.
- W badaniach włączano do leczenia szerszą populację pacjentów, w większości z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią, przeważnie chorych uprzednio leczonych, co odbiega od kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
- U żadnego z pacjentów przyjmujących Idelvion w ramach badania PROLONG-9FP nie stwierdzono wytworzenia inhibitora, w badaniu Oldenburg 2019 nie raportowano bezpieczeństwa (w tym występowania inhibitora). Nie ma innych danych pozwalających na określenie możliwej częstości występowania inhibitora u pacjentów z populacji wnioskowanej przyjmujących Idelvion.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym. Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z profilaktyką i leczeniem hemofilii typu B.

[Redacted text block]

Ograniczenia

- W analizie wnioskodawcy założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami (Idelvion, Alprolix, BeneFIX i Rixubis). [Redacted text]
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Wnioskodawca stwierdza, że było to konsekwencją trudności w wiarygodnym porównaniu profili bezpieczeństwa ocenianych interwencji.
- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem. [Redacted text]

- W analizie podstawowej przyjęto założenie na podstawie publikacji Escobar 2017, że terapia długodziałającymi lekami Idelvion i Alprolix będzie wymagać mniejszej ilości czynnika krzepnięcia niż terapia standardowymi czynnikami. W badaniu tygodniowe zapotrzebowanie na czynnik krzepnięcia w populacji pediatrycznej spadło z 107,1 j.m./kg mc. podczas terapii standardowymi rFIX do 47,2 j.m./kg mc. podczas terapii czynnikami długodziałającymi. Przyjęcie stosunku z badania klinicznego może nie oddawać w pełni sytuacji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Z uwagi na zakup czynników w przetargach istnieje niepewność co do ceny zarówno ocenianej interwencji jak i komparatorów w przyszłości, która może ulec zmianie, co wpływa na wysokość kosztów inkrementalnych szacowanych w analizie ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem dowodów w postaci randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu (UCZ) Idelvion, przy której koszt jego stosowania dla płatnika publicznego nie jest wyższy od kosztu stosowania komparatora wynosi dla poszczególnych prezentacji w zależności od źródła danych kosztowych:

- Przy uwzględnieniu cen z przetargów:
 - Porównanie względem BeneFIX: [redacted]
 - Porównanie względem Rixubis: [redacted]
- Przy uwzględnieniu cen z Obwieszczenia MZ:

- Porównanie względem BeneFIX: [redacted]
- Porównanie względem Rixubis: [redacted]
- Porównanie względem Alprolix: [redacted]

Proponowane przez wnioskodawcę ceny dla leku Idelvion są [redacted] od wskazanych powyżej, niezależnie od uwzględnionego źródła danych kosztowych i komparatora.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej

podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet decyzji o refundacji leku Idelvion we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

- Z uwagi na oparcie oszacowań na modelu analizy ekonomicznej, jej ograniczenia mają również zastosowanie w przypadku analizy wpływu na budżet.
- Wątpliwość budzą przyjęte założenia dot. udziałów w rynku poszczególnych komparatorów - mając na uwadze fakt, że czynniki krzepnięcia zakupywane są w procedurze przetargowej, w całej populacji chorych stosowany jest preparat, który wygra przetarg. Przyjęcie założeń co do udziałów poszczególnych leków jest pewnego rodzaju uśrednieniem, jednak nie znajduje odzwierciedlenia w praktyce.

[REDAKTOWANE]
Agencja przeprowadziła obliczenia własne zmieniając powyższe założenia. Ich wyniki przedstawiono poniżej.

Obliczenia własne Agencji

Do obliczeń przyjęto założenie, że kolejny przetarg wygra Idelvion, co w praktyce oznacza 100% przejęcie rynku aktualnie w całości należącego do BeneFIX (preparat ten wygrał ostatni przetarg).

Po wejściu do refundacji oraz przy założeniu wygrania przetargu przez Idelvion, prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego wynosi kolejno [redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W ocenie Prezesa Agencji zasadne byłoby wprowadzenie mechanizmu podziału ryzyka, ponieważ analiza kliniczna nie umożliwi wykazania przewagi ocenianej interwencji nad komparatorami, zaś koszty terapii z wykorzystaniem leku Idelvion są znacząco wyższe od technologii opcjonalnych.

Uwagi do programu lekowego

Ekspert zgłosił uwagi do brzmienia zapisów do następujących części programu lekowego:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Propozycja wnioskodawcy polega na [redacted]

Wdrożenie zaproponowanego rozwiązania pozwala uwolnić środki finansowe płatnika publicznego łącznie w wysokości ok. [redacted]. Propozycje wnioskodawcy pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne:

- Grupy Roboczej ds. Homeostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), 2016
- World Federation of Hemophilia (WFH), 2020
- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKCDHO), 2016
- British Society for Haematology (BSH), 2020

Wytyczne PTHiT w leczeniu profilaktycznym hemofilii B rekomendują wykorzystanie rekombinowanych koncentratów czynnika IX (sugerowana opcja terapeutyczna) oraz koncentratów czynnika IX z osocza ludzkiego. Wytyczne Brytyjskie (BSH, UKCDHO) jako postępowanie z wyboru w profilaktyce krwawień u noworodków i niemowląt podają koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX. W odniesieniu do czynników o przedłużonym okresie półtrwania UKHDCO nadmienią, że pacjenci mogą odnieść dodatkowe korzyści z ich stosowania, jednak zmiana z czynników o standardowym okresie półtrwania (SHL, ang. *standard half-life*) na czynniki o przedłużonym okresie półtrwania (EHL, ang. *extended half-life*) wymaga zindywidualizowanego podejścia oraz dodatkowego monitorowania. Wytyczne WFH rekomendują wykorzystanie w profilaktyce koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia lub koncentratów czynników osoczopochodnych zamiast krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. W odniesieniu do czynników o przedłużonym okresie półtrwania nadmienią, że ich wykorzystanie może pozwolić nie tylko na ograniczenie ilości podań, ale także na wprowadzenie bardziej ambitnego celu profilaktyki.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne:

- Haute Autorité de Santé (HAS), 2016
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016

Niemiecki IQWiG zarekomendował refundację produktów Idelvion na podstawie procedury oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich (przetawiono jedynie oszacowanie populacji docelowej oraz kosztów prowadzenia terapii).

Francuski HAS wydał pozytywną rekomendację dot. stosowania produktów Idelvion w ramach wskazania rejestracyjnego. W ocenie stosunku efektywności klinicznej do działań niepożądanych przyznano najwyższy stopień. W ocenie innowacyjności prowadzonej w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych oraz rekombinowanych czynników krzepnięcia przyznano stopień V. Wskazano, że w dwóch niezależnych badaniach skuteczność Idelvionu w długoterminowej profilaktyce, leczeniu na żądanie, ale także profilaktyce okołoperacyjnej jest przynajmniej taka sama jak obecnego leczenia. Należy zaznaczyć, że powyższy efekt terapeutyczny był identyczny jak przy zastosowaniu dostępnych preparatów, ale został osiągnięty przy mniejszej częstotliwości wstrzyknięć.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Idelvion (250, 500, 1000 i 2000 j.m) jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Dania, Grecja, Holandia, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Norwegii finansowanie leków Idelvion jest ograniczone do szpitali.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4604.207.2019.RB), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Idelvion, albutrepenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1 fiol. proszku 1 fiol. rozp. zestaw do transferu, EAN: 5909991326166; Idelvion, albutrepenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 fiol. proszku 1 fiol. rozp. zestaw do transferu, EAN: 5909991326173; Idelvion, albutrepenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku 1 fiol. rozp. zestaw do transferu, EAN: 5909991326197; Idelvion, albutrepenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1 fiol. proszku 1 fiol. rozp. zestaw do transferu, EAN: 5909991326180; w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 84/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Idelvion (albutrepenakog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”
2. Raport nr OT.4331.35.2020. Wnioski o objęcie refundacją leków Idelvion (albutrepenakog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 12.11.2020 r.