



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 250 j.m., EAN: 5909991326166;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 500 j.m., EAN: 5909991326173;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 2000 j.m., EAN: 5909991326197;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 1000 j.m., EAN: 5909991326180*

*w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 250 j.m., EAN: 5909991326166;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 500 j.m., EAN: 5909991326173;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 2000 j.m., EAN: 5909991326197;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 1000 j.m., EAN: 5909991326180*

*w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”, w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla preparatów czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Hemofilia B jest rzadką wrodzoną osoczkową skazą krwotoczną, polegającą na braku lub niedoborze czynnika krzepnięcia krwi IX (FIX). Choroba jest dziedziczona w sposób recesywny, sprzężony z płcią. Ciężka postać hemofilii B,*



podobnie jak hemofilii A, wiąże się z dużym ryzykiem samoistnych krwawień dostawowych, do mięśni i do innych narządów, pojawiających się po raz pierwszy najczęściej między 1 a 2 r.ż., a zapobieganie poważnym krwawieniom samoistnym i pourazowym oraz ich konsekwencjom, w tym artropatii hemofiliowej, prowadzącej do inwalidztwa, osiąga się dzięki profilaktyce krwawień za pomocą podawania dożylnego FIX, w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Według dostępnych danych, liczba chorych na hemofilię B w Polsce wynosi około 400, w tym ok. 60 dzieci. W 2019 roku 33 polskich chorych poniżej 18 r.ż. otrzymywało profilaktycznie FIX osoczopochodny, a 28 chorych otrzymuje rekombinowany FIX.

Albutrepenonakog alfa (Idelvion) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (rIX-FP), który jest połączony z albuminą, co wydłuża okres półtrwania czynnika IX we krwi i tym samym odstępów między wstrzyknięciami. Lek dotąd nie był oceniany przez AOTMiT.

Wytyczne PTHiT z 2016 roku w leczeniu profilaktycznym hemofilii B rekomendują wykorzystanie rekombinowanych koncentratów FIX (sugerowana opcja terapeutyczna) oraz koncentratów FIX z osocza ludzkiego. Wytyczne Brytyjskie (BSH, UKCDHO), jako postępowanie z wyboru w profilaktyce krwawień u noworodków i niemowląt, zalecają koncentraty rekombinowanego FIX. Wytyczne BSH z 2020 roku rekomendują, aby rekombinowane czynniki o przedłużonym działaniu były stosowane tylko wówczas, gdy przynoszą jednoznaczne korzyści, w porównaniu z preparatami o standardowym czasie działania (zalecenie 1C). Według wytycznych UKHDCO, pacjenci z hemofilią mogą odnieść dodatkowe korzyści z stosowania czynników o przedłużonym okresie półtrwania, a decyzja o ich wprowadzenia powinna być podejmowana indywidualnie, z zapewnieniem dodatkowego monitorowania. Przejście na te preparaty powinno być poprzedzone podaniem dawki testowej i ocenie farmakokinetyki. Wytyczne WFH z 2020 roku rekomendują wykorzystanie w profilaktyce koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia lub koncentratów czynników osoczopochodnych przed wystąpieniem krwawień dostawowych, najlepiej przed 3 r.ż., a czynniki o przedłużonym okresie półtrwania są wymieniane jako strategia, która może pozwolić nie tylko na ograniczenie ilości podań (typowo raz w tygodniu), ale także na osiągnięcie wyższego poziomu FIX we krwi przed kolejnym wstrzyknięciem, zatem do optymalizacji profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię. Wytyczne WFH stwierdzają, że nie ma obecnie danych wskazujących na wyższość określonego mechanizmu wydłużającego okres półtrwania czynników krzepnięcia.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym. Eksperti kliniczni oraz organizacje pacjentów popierają wprowadzenie nowego leku. Eksperti zwrócili uwagę na znaczenie rzadszego wstrzykiwania preparatów o przedłużonym okresie półtrwania u dzieci o trudnym dostępie do żył obwodowych oraz chorych

dłużej leczonych, u którym ten problem się pojawia, a także na poprawę jakości życia przy rzadszym podaniu leków.

### Dowody naukowe

Przegląd piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa Idelvionu u chorych na hemofilię B pokazał 22 pierwotne badania oraz 3 przeglądy systematyczne.

Znaleziono jedno wieloośrodkowe badanie prospektywne PROLONG-9FP, bez grupy kontrolnej, oceniające skuteczność albutrepenonakogu alfa, przeprowadzone u 27 chorych poniżej 18 r.ż. z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią B (dzieci w wieku 0-11 lat). Badana grupa otrzymywała co tydzień profilaktykę rIX-FP w dawce 35-50 IU/kg, w zależności od decyzji lekarza. Zaobserwowana średnia częstość wszystkich krwawień w ciągu roku w czasie profilaktyki rIX-FP wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65-5,13); częstość krwawień spontanicznych, 0,56 (95% CI 0,32-1,00), a częstość krwawień dostawowych, 1,44 (95% CI 0,89-2,33). W próbie PROLONG-9FP, prawdopodobieństwo powodzenia leczenia dla rIX-FP wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0%; 99,0%). Dla rIX-FP 75% epizodów wykazywało odpowiedź bardzo dobrą oraz 21,2 % epizodów odpowiedź dobrą. Odpowiedź umiarkowana wystąpiła w jednym epizodzie (1%), a odpowiedzi słabej (lub jej braku) nie odnotowano w żadnym epizodzie. 2,9% odpowiedzi nie zaklasyfikowano. Odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 z 27 chorych, w większości łagodne, takie jak obrzęk, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, swędząca wysypka, ból głowy, pokrzywkę, obniżone ciśnienie krwi, senność, nudności i wymioty, niepokój, przyspieszone tętno, ucisk w klatce piersiowej oraz świszczący oddech. W badaniu nie stwierdzono ani jednego przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub z innych przyczyn. Nie odnotowano zdarzeń o podłożu zakrzepowo-zatorowym, anafilaktycznym lub zdarzeń zagrażających życiu. U pacjentów otrzymujących rIX-FP nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX

Badania PROLONG-9FPa, PROLONG-9FPb, PROLONG-9FP0, PROLONG-9FPc oraz badanie Oldenburg 2019 oceniały albutrepenonakog alfa u dzieci w wieku 12 lat lub więcej oraz osób dorosłych. W pracy Kenet 2020 przedstawiono długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rIX-FP u dzieci w wieku poniżej 12 lat, wyodrębnionych z tej próby (faza wydłużona badania PROLONG-9FP).

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących Idelvion z produktami BeneFIX, Rixubis oraz Alprolix.

Retrospektywne badanie kohortowe (Rampotas 2020) porównywało bezpośrednio niższe dawki czynników o przedłużonym działaniu: Idelvion (n=7) oraz Alprolix (n=13) u chorych pediatrycznych i dorosłych. W grupie leczonej

lekiem Idelvion mediana częstości krwawień w ciągu roku wyniosła 2 (IQR 1- 6), w porównaniu do 4 (IQR 1-5) w grupie pacjentów leczonych lekiem Alprolix.

IQWiG w 2016 r. zarekomendował refundację produktów Idelvion na podstawie procedury oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich. HAS w 2016 r. wydał także pozytywną rekomendację dla Idelvionu w ramach wskazania rejestracyjnego.

Idelvion jest refundowany w 100% w 8 krajach europejskich, takich jak Niemcy, Dania, Holandia, Grecja, Wielka Brytania, Włochy. W państwach o PKB podobnym do Polski lek nie jest dopuszczony do obrotu lub jest nierefundowany według danych z października 2020 roku.

### Problem ekonomiczny

Analiza przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym, uwzględniała jako komparatory dla wnioskowanej interwencji (albutrepenonakogu alfa, Idelvion) rekombinowane FIX: BeneFIX (nonakog alfa) i Rixubis (nonakog gamma); oraz rekombinowany FIX o przedłużonym działaniu - Alprolix (eftrenonakog alfa), którego substancją czynną jest białko fuzyjne z fragmentem Fc immunoglobuliny. Są one refundowane w Polsce w ramach programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”

w której podstawę limitu wyznacza preparat Rixubis (nonakog gamma) 3000 j.m.

W przeprowadzonej analizie,

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że w perspektywie NFZ,

Nie uwzględniono kosztu indukcji tolerancji immunologicznej (w razie wystąpienia takiego powikłania), rzadko raportowanego u chorych leczonych rekombinowanym FIX.

### Główne argumenty decyzji

Idelvion jest lekiem, którego stosowanie wiąże się ze zmniejszeniem częstości wstrzyknień i dobrą skutecznością, w odniesieniu do redukcji liczby krwawień, przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa u chorych na hemofilię B. Wytyczne kliniczne wskazują, że ten lek, podobnie jak zarejestrowany w Polsce Alprolix, może być stosowany w indywidualnych przypadkach, przy odpowiednim monitorowaniu. Dostępne dane kliniczne nie pozwalają wykazać wyższej skuteczności leku Idelvion, w porównaniu z innymi preparatami rekombinowanego FIX, w tym leku Alprolix. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie leku Idelvion



Uwaga Rady

*Ponieważ obecnie dzieci chore na hemofilię B, tak jak dorośli, są leczeni tylko rFIX o standardowym czasie działania, Rada sugeruje, aby wszystkie leki, będące rFIX o przedłużonym działaniu (Alprolix), stanowiły jedną grupę limitową.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: WS.4331.3.2020 „Wnioski o objęcie refundacją leków Idelvion (albutrepenonakog alfa) w ramach programu lekowego: »Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)«”, data ukończenia 12.11.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy CSL Behring GmbH.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH 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:** CSL Behring GmbH.