



Opinia Rady Przejrzystości
nr 116/2023 z dnia 26 czerwca 2023 roku
w sprawie zasadności wprowadzenia czynnika IX o przedłużonym
działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej
pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię
i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wprowadzenie czynnika IX o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 - 2023”.

Problem decyzyjny

Hemofilia B jest rzadką wrodzoną osoczną 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 dorosłych chorych na hemofilię B w Polsce wynosi około 313-212 (lata 2018-2022).

Zgodnie z dokumentami rejestracyjnymi oceniane produkty lecznicze są zarejestrowane w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu B (wrodzonym niedoborem IX czynnika krzepnięcia krwi), przy czym produkty lecznicze: Alprolix i Idelvion mogą być stosowane we wszystkich grupach wiekowych, a produkt leczniczy Refixia może być stosowany u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej.

Rekombinowane czynniki IX o przedłużonym działaniu są finansowane w ramach programu lekowego B.15 (zgodnie z Obwieszczeniem MZ objęte refundacją są Alprolix i Idelvion).

Zgodnie z zapisami modułu 4 Narodowego Programu dotyczy on zapewnienia czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami IX o przedłużonym działaniu nie jest ustalony.

Potencjalną populację docelową będą stanowić osoby dorosłe z ciężką hemofilią B bez inhibitorów czynnika IX, które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami, m.in.: pacjenci, u których występują częste krwawienia; brak lub słaby dostęp naczyniowy prowadzący do zakładania portów naczyniowych, brak lub słaba odpowiedź na leczenie rFIX, lub pacjenci ze źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki, pacjenci z chorobami współistniejącymi uniemożliwiającymi optymalną profilaktykę za pomocą dostępnych czynników IX, pacjenci z brakiem możliwości regularnych dojazdów do ośrodka lub pielęgniarki z przyczyn socjalnych/geograficznych. Powyższe wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ocenianych produktów leczniczych.

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 odstępny między wstrzyknięciami.

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 unoworodków 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.

Dowody naukowe

Odnaleziono 7 dokumentów, w których omówiono leczenie chorych na ciężką hemofilię B: wytyczne polskie (PTHiT 2016, w których skupiono się na postępowaniu w przypadku hemofilii B bez inhibitorów czynnika IX oraz PTOiHD 2022), wytyczne światowe (WFH 2020), amerykańskie (MASAC 2022), brytyjskie (BSH 2020, UKHCDO 2016) oraz zalecenia międzynarodowego konsensusu dotyczące leczenia chorych na hemofilię B z 2022 r. W pracach PTOiHD 2022 oraz BSH 2020 przedstawiono zalecenia dot. leczenia hemofilii w populacji pediatrycznej.

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Żadne wytyczne nie wskazują przy tym konkretnych i preferowanych produktów FIX EHL, które powinny być stosowane u pacjentów z hemofilią B. W żadnych wytycznych nie odniesiono się także do szczegółowych kryteriów niepowodzenia leczenia SHL i schematu przejścia na EHL.

Głównym ograniczeniem dostępnych danych jest brak badań bezpośrednio porównujących czynniki IX o przedłużonym działaniu z czynnikami IX o standardowym czasie działania. Na podstawie zebranych danych można też wskazać, iż brak jest również badań bezpośrednio porównujących czynniki IX o przedłużonym działaniu z innym czynnikami IX o przedłużonym działaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności medycznej czynników IX o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu) Narodowego Programu u pacjentów z ciężką hemofilią B.

Problem ekonomiczny

Obecnie produkty lecznicze Alprolix oraz Idelvion są umieszczone na liście leków refundowanych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” zgodnie z Obwieszczeniem MZ ws. wykazu leków refundowanych.

Czynniki w ramach Narodowego Programu są nabywane na podstawie przetargów organizowanych poprzez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, ich cena, dla poszczególnych przetargów, może być zmienna.

Zgodnie z danymi NFZ w programie B.15, w ramach którego leczone są dzieci z ciężką postacią hemofilii B, w latach 2018-2022 leczonych jest od 60 do 62 pacjentów w skali roku, co wiązało się z kosztami łącznymi na poziomie od 6,22 mln PLN do 7,95 mln PLN. Na podstawie otrzymanych danych można wskazać, że liczba pacjentów leczonych osoczopochodnym czynnikiem IX spada (w 2022 roku było to 38% pacjentów), a także, iż główną składową kosztów w programie są koszty czynników krzepnięcia.

Zgodnie z raportem refundacyjnym za okres styczeń-grudzień 2022 roku, refundowane w ramach programu lekowego produkty lecznicze to BeneFIX (nonacog alfa, czynnik rekombinowany) – wartość refundacji 5,56 mln PLN oraz Immunine (czynnik osoczopochodny) - wartość refundacji 1,41 mln PLN. Natomiast zgodnie z raportem za okres styczeń-marzec 2023 roku refundowane preparaty to także BeneFIX – wartość refundacji 1,25 mln PLN oraz Immunine – wartość refundacji 0,21 mln PLN.

Zgodnie z danymi NCK za 2022 rok średni koszt czynników ponoszony na pacjenta z ciężką hemofilią B to 67,8 tys. PLN/rok (mediana 51,6 tys. PLN/rok). Koszt leczenia 25,3% pacjentów wyniósł ponad 100 tys. PLN/rok; koszt leczenia 9,3% pacjentów wyniósł ponad 150 tys. PLN/rok; koszt leczenia 4,4% pacjentów wyniósł ponad 200 tys. PLN/rok. Maksymalny koszt leczenia pacjenta w 2022 roku wyniósł 507,8 tys. PLN/rok.

Roczna terapia dla jednego pacjenta lekiem Idelvion jest droższa od terapii lekiem Alprolix o 212 tys. PLN w wariancie bez uwzględniania RSS. W wariancie uwzględniającym RSS stosowania leku Idelvion

W wariancie prawdopodobnym roczną liczebność populacji docelowej

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej (w żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania), a ponadto komparator zdefiniowano niepoprawnie (za komparator należy uznać obecnie finansowane w ze środków publicznych czynniki IX osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane o standardowym czasie działania).

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego Programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności kosztowej czynnika IX o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu i programu lekowego B.15 w populacji pacjentów z ciężką hemofilią B.

Główne argumenty decyzji

- 1. Dodatkowa korzyść dla pacjenta wynikająca z rzadszych wstrzyknięć występuje, jednakże brak jest możliwości jej określenia, ponieważ nie znaleziono dowodów na istotną klinicznie poprawę jakości życia poprzez zmniejszenie wymaganej częstości wstrzyknięć.*
- 2. Nie wykazano efektywności kosztowej czynnika IX o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu i programu lekowego B.15 w populacji pacjentów z ciężką hemofilią B.*
- 3. Kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikiem IX o przedłużonym działaniu nie jest ustalony.*
- 4. Żadne wytyczne nie wskazują konkretnych i preferowanych produktów FIX EHL, które powinny być stosowane u pacjentów z hemofilią B.*

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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4220.41.2022 „Ocena zasadności wprowadzenia czynnika IX o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. »Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023«”; data ukończenia: 16.06.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności CSL Behring GmbH