



Opinia Rady Przejrzystości
nr 108/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku
w sprawie zasadności włączenia produktu leczniczego
Hemlibra (emicizumab) do modułu 4 programu polityki zdrowotnej
„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię
i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” we wskazaniu:
w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A
bez inhibitorów czynnika VIII

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie produktów leczniczych:

- *Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756,*
- *Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442,*
- *Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534,*
- *Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763,*

dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”, we wskazaniu: do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII.

Rada uznaje, że emicizumab dla populacji pediatrycznej powinien być finansowany w ramach programu lekowego B.15 Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67), zgodnie z zaproponowanymi kryteriami włączenia.

Problem decyzyjny

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroby te występują głównie u mężczyzn; kobiety są nosicielkami (chorują

bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <40% normy (lub $\geq 40\%$, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII) – łagodna.

Leczenie farmakologiczne:

1. Koncentraty osoczopochodnego lub rekombinowanego cz. VIII: wstrzyknięcia i.v.
 - 1) długoterminowe leczenie profilaktyczne regularne: hemofilia A → koncentrat cz. VIII (różne schematy dawkowania);
 - 2) leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną, która może spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi (usuwanie zębów);
 - 3) leczenie krwawień: hemofilia A → koncentrat cz. VIII.
2. Desmopresyna (Minirin): lek z wyboru w łagodnej hemofilii A. Po 3–5 dniach ciągłego leczenia następuje wyczerpanie rezerw tkankowych cz. VIII → rozważ podanie koncentratu cz. VIII.
3. Emicizumab (Hemlibra) – przeciwciało monoklonalne „zastępujące” cz. VIIIa w roli kofaktora; leczenie profilaktyczne w hemofilii A oraz w hemofilii A powikłanej inhibitorem cz. VIII.
4. Leki wspomagające: kwas traneksamowy (Exacyl) w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami, głównie z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych, miejscowe środki hemostatyczne.

Czynnik VIII osoczopochodny lub rekombinowany może być finansowany dla pacjentów w dwojaki sposób – w ramach programu polityki zdrowotnej: Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne lub w populacji pediatrycznej w ramach programu lekowego B.15: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67).

Natomiast emicizumab jest finansowany wyłącznie w ramach Narodowego Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 we wskazaniu: pacjenci z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.

Wniosek dotyczy poszerzenia wskazań o populację pacjentów z ciężką postacią hemofilii i spełniających poniższe kryteria kwalifikacji:

1. Pacjenci powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się:
 - a) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/niemożliwego dostępu żylnego, lub

- b) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance np. ECOG większy/ równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepotą, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub
 - c) brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII, lub
 - d) nietolerancję preparatów czynnika VIII;
2. Pacjenci poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów:
- a) trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub
 - b) wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub
 - c) każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.

Zgodnie z danymi NFZ w programie B.15, w ramach którego leczone są dzieci z ciężką postacią hemofilii A, w latach 2018-2021 leczonych jest od 319 do 350 pacjentów w skali roku, co wiązało się z kosztami łącznymi na poziomie od 25,83 mln zł do 31,88 mln zł. Od 2022 roku wszyscy pacjenci leczeni w programie przeszli na leczenie rekombinowanymi czynnikami VIII.

W ramach programu polityki zdrowotnej leczonych jest ok. 1000 pacjentów rocznie, a roczny koszt czynnika dla pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów waha się między 46 a 74 mln zł.

Szacowana populacja osób, które potencjalnie kwalifikowały do nowego wskazania [REDACTED].

Dowody naukowe

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu HAVEN 3 była porównawcza ocena współczynnika występowania krwawień leczonych z zastosowaniem czynnika VIII dla grupy A (emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydz.) vs C (brak profilaktyki) oraz grupy B (emicizumab w dawce 3 mg/kg co tydz.) vs C, dla okresu leczenia wynoszącego co najmniej 24 tygodnie.

U osób chorych na hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII uczestniczących w badaniu HAVEN 3 roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg co tydz. (grupa A) wynosił 1,5 zdarzeń (95%CI: 0,9–2,5). W grupie chorych bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII wynosił 38,2 (95%CI: 22,9; 63,8). Roczny wskaźnik krwawień był więc o 96% niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,04, 95%CI: 0,02; 0,08; p<0,001).

U chorych z grupy A stosujących emicizumab w ramach profilaktyki, roczny wskaźnik pozostałych ocenianych w badaniu krwawień tj. wszystkich krwawień (niezależnie od leczenia czynnikiem VIII), krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII i krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII również był istotnie statycznie niższy (odpowiednio o: 95%, 94%, 96%, 95%) niż w grupie bez profilaktyki.

Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg co tydz. (grupa b) wynosił 1,3 zdarzeń (95%CI: 0,8; 2,3). W grupie chorych bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII wynosił 38,2 (95%CI: 22,9; 63,8). Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 97% niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,03, 95%CI: 0,02; 0,07; p<0,001).

U chorych z grupy B stosujących emicizumab w ramach profilaktyki, roczny wskaźnik pozostałych ocenianych w badaniu krwawień tj. wszystkich krwawień (niezależnie od leczenia czynnikiem VIII), krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII i krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII również był istotnie statycznie niższy (odpowiednio o: 94%, 98%, 97%, 95%) niż w grupie bez profilaktyki.

Roczny wskaźnik leczonych krwawień wynosił odpowiednio 1,5 zdarzenia (95% CI: 1,0-2,3) w przypadku zastosowania EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki (grupa D w badaniu HAVEN 3) oraz 4,8 zdarzeń (95% CI: 3,2-7,1) w przypadku profilaktyki z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym. Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 68% niższy w grupie EMI niż w grupie stosującej czynnika VIII, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,32, 95% CI: 0,2; 0,51; p<0,001). Według danych wskazanych w dokumencie EMA 2019, również roczny wskaźnik wszystkich krwawień u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki był istotnie statycznie niższy o 63% niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (RR=0,37; 95% CI: 0,220; 0,626; p=0,002).

Dla punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pacjentów odnotowano wyniki istotne klinicznie, istotne statystycznie oraz nieistotne statystycznie, w zależności od poszczególnych porównań.

W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki jak i w grupie kontrolnej dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI. W badaniu odnotowano wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki, w tym 143 zdarzenia w grupie A, 145 zdarzeń w grupie B, 19 zdarzeń w grupie C oraz 236 zdarzeń w grupie D.

Jeden uczestnik z grupy B przerwał leczenie z powodu kilku zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, które badacz uznał za związane ze stosowaniem emicizumabu.

Publikacja Callaghan 2021 dostarcza długoterminowych zbiorczych wyników dla chorych z ciężką hemofilią A z/bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII), którzy zostali włączeni do badań fazy 3: HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3 i HAVEN 4. Z dostępnych długoterminowych zbiorczych danych (grupa A, B, C, D) na temat rocznego wskaźnika krwawień leczonych czynnikiem VIII wynika, że redukcja rocznego wskaźnika krwawień leczonych utrzymywała się w długim horyzoncie czasowym (do 168. tyg.). Odsetek chorych z brakiem krwawień w pierwszych 24. tyg. leczenia wyniósł 62,8%, a odsetek chorych z 0-3 krwawieniami wyniósł 30,4%. W kolejnych interwałach czasowych obejmujących okres 24. tyg. raportowano wzrost odsetka chorych z brakiem krwawień. W końcowym okresie pomiaru tj. 145.-168. tyg. odsetek chorych z brakiem krwawień wyniósł ok. 80%, a odsetek chorych z 0-3 krwawieniami ok. 21%.

Oceniana technologia medyczna (emicizumab) wymieniana jest w wytycznych PTOiHD 2022, MASAC 2022, WFH 2020 oraz BSH 2020. Według wytycznych PTOiHD 2022 emicizumab wymienia się wśród leków, które należy stosować w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A. W najnowszej wersji wytycznych WFH 2020 emicizumab zaleca się w przypadku pacjentów z ciężkim typem hemofilii A bez inhibitorów w ramach regularnej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniu do stawu oraz samoistnemu i przetłomowemu krwawieniu. W wytycznych MASAC 2022 emicizumab jest również wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. W przypadku wytycznych BSH 2020 emicizumab można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.

Należy zaznaczyć, że w wytycznych MASAC 2022 emicizumab zalecany jest u dorosłych i dzieci w każdym wieku, natomiast w wytycznych BSH 2020 stosowanie tego leku jest rekomendowane u pacjentów >2 lat. W wytycznych MASAC podkreślono także, że podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem czynnika VIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż przy podawaniu czynnika VIII. Według MASAC 2022 obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII, jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Należy zauważyć, że obecnie dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących stosowania emicizumabu u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, a ekspozycja farmakokinetyczna jest prawdopodobnie mniejsza niż u starszych niemowląt i dzieci. Jednak zgromadzone doświadczenia z pojedynczej instytucji i

sponsorowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność profilaktyczną emicizumabu u niemowląt.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2019), dwie rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2020 i ZIN 2020) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2019 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2019 roku wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi oraz że Hemlibra zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo CADTH 2020 i ZIN 2020 zaleca się, aby koszty leczenia emicizumabem nie przekraczały kosztów leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII.

Niemiecki IQWiG wskazał w 2019 roku na brak udowodnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII, ostatecznie we wrześniu 2019 roku G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi NCK średni koszt ponoszony na leczenie profilaktyczne domowe pacjenta w Narodowym Programie w 2022 roku wyniósł ok. 63 tys. zł; natomiast średni koszt ponoszony na leczenie domowe krwawień ogółem wyniósł ok. 18,6 tys. zł na rok. W populacji docelowej



Analizy ekonomiczne odnalezione w ramach walidacji konwergencji dają rozbieżne wyniki co do efektywności kosztowej – dwie wskazują na dominację emicizumabu, jedna na rekombinowanego czynnika VIII.

Główne argumenty decyzji

1. Dowody naukowe wskazują na przewagę stosowania emicizumabu nad komparatorami (czynniki osoczopochodne).
2. Ze względu na wysoki roczny koszt leczenia emicizumabem powinien być zastosowany mechanizm RSS typu CAP.

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.422.0.1.2023a „Ocena zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII; data ukończenia 02.06.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów/eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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 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: Roche Polska Sp. z o.o.