



BP.422.34.2023.MZ

Warszawa, dnia 30 czerwca 2023 r.

Pan
Maciej Miłkowski
Podsekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia

Dotyczy: oceny zasadności wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) 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”

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia (znak pisma DLT.405.1.2023.NK z dnia 05.01.2023 r.) wydane na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i dotyczące oceny zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu 4 ww. programu polityki zdrowotnej we wskazaniu do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII wraz ze wskazaniem kryteriów włączenia (w przypadku zasadności włączenia), uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie.

Metodyka oceny

Przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII. Przeanalizowano ponadto dostępne rekomendacje i wytyczne kliniczne, oszacowano koszty leczenia oraz wpływ finansowania ww. leku w programie na wydatki płatnika publicznego.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Przeanalizowano 7 dokumentów obejmujących rekomendacje kliniczne w zakresie leczenia chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII (wytyczne polskie PTHiT 2016, PTOiHD 2022, światowe WFH 2020, amerykańskie MASAC 2022 oraz brytyjskie BSH 2020).

Podstawą profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii według wszystkich wytycznych jest regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia (terapia substytucyjna), wśród których obecnie w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII.

Podsumowanie przeglądu dowodów naukowych

Uwzględniono wyniki otwartego, randomizowanego badania III fazy HAVEN 3 z udziałem 152 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku ≥ 12 lat i > 40 kg) z ciężką hemofilią A bez inhibitorów FVIII, którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII. Pacjenci otrzymywali podskórnie produkt leczniczy Hemlibra w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie albo w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień (grupy A i D) albo w dawce 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (grupa B) lub nie otrzymywali żadnej profilaktyki (grupa C).

W ramach badania HAVEN 3 wykazano istotną statystycznie i klinicznie wyższą emicizumabu dla porównania grup A vs C oraz grup B vs C w odniesieniu do odsetka leczonych krwawień, wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych, leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów.

Profilaktyka emicizumabu istotnie statystycznie i klinicznie wpływała na redukcję częstości krwawień w odniesieniu do leczonych krwawień w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami czynnika VIII, udokumentowaną w badaniu nieinterwencyjnym poprzedzającym włączenie do tego badania (grupa D).

W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano przypadków zgonu.

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 zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem emicizumabu.

Ogółem w badaniu odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u pojedynczych chorych: 1 (2,8%) chorego w grupie A, 3 (8,6%) chorych w grupie B, 1 (5,6%) chorego w grupie C i 8 (12,7%) chorych w grupie D, ale różnice między grupami A vs C i B vs C nie były istotne statystycznie.

U żadnego z chorych nie wykazano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Zgodnie z ChPL Hemlibra najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką produktu leczniczego Hemlibra (niezależnie od wskazania) były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,4%), ból stawów (14,2%) i ból głowy (14,0%).

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest przedstawienie badań przeprowadzonych w populacji innej niż wnioskowana, jednocześnie nie wykazano efektywności emicizumabu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu (oraz programu lekowego B.15) we wnioskowanej populacji pacjentów.

Podsumowanie opinii ekspertów

Wszyscy ankietowani eksperci (4) pozytywnie zaopiniowali finansowanie produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) w programie.

Rekombinowany koncentrat czynnika VIII o przedłużonym działaniu uznano za najskuteczniejszą, natomiast osoczopochodny koncentrat czynnika VIII za najtańszą aktualnie stosowaną technologię.

Ponadto wskazano, że leczenie emicizumabem cechuje w porównaniu do profilaktyki czynnikiem VIII: inna droga podania leku (podanie podskórne vs podanie dożylnie); schemat dawkowania o niższej częstotliwości podań oraz iż, zgodnie z wytycznymi klinicznymi jest to jedyna opcja terapeutyczna możliwa do stosowania u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora, u których optymalna terapia czynnikami VIII nie skutkuje kontrolą choroby.

Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych

Odnaleziono 3 dokumenty refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab), w tym jedną rekomendację pozytywną (HAS 2019) i dwie rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2020 i ZIN 2020). Uwzględniono ponadto 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 na brak dodatkowej korzyści terapeutycznej w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII, niemniej G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w ocenianym wskazaniu.

Koszty leczenia i wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted content]

Podsumowanie

Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, wytyczne postępowania medycznego, odnalezione dowody naukowe oraz opinie ekspertów uznaje za niezasadne wprowadzenie produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) 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”.

Koszty emicizumabu są wyższe niż dostępnych komparatorów, a efekty kliniczne nie uzasadniają wyższej wyceny. Także inne Agencje HTA wskazywały na brak lub niewielką korzyść kliniczną. Proponowane warunki finansowe z racji ograniczeń prawnych nie mają podstawy zastosowania. Wydane przez inne agencje HTA rekomendacje wskazują na refundację emicizumabu w standardowych warunkach refundacyjno-cenowych. Wobec powyższego poddaje się pod rozważę Pana Ministra, by ewentualną refundację emicizumabu rozważać przy uwzględnieniu warunków programu lekowego.

Z wyrazami szacunku,

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Opracowanie dotyczące oceny 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. Nr OT.422.0.1.2023a, 6 czerwca 2023 r.

2. 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.