



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 140/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku
w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach
programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci
z hemofilią A i B (ICD - 10: D66, D67)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *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,*

w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że mechanizm dzielenia ryzyka powinien zostać pogłębiony, tak by roczny koszt terapii emicizumabem był zbliżony do rocznego przeciętnego kosztu profilaktyki rekombinowanym czynnikiem VIII.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- *należy sprecyzować stopień ciężkości krwawień i rodzaju krwawień, będących kryterium kwalifikacji do programu;*
- *należy odnieść się do zakończenia terapii emicizumabem w przypadku braku jego skuteczności lub nietolerancji na lek oraz do monitorowania skuteczności terapii;*
- *należy rozważyć kontrolę powstawania przeciwciał neutralizujących.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Hemlibra był przedmiotem oceny AOTMiT w szerszym wskazaniu (ocena dotyczyła zarówno populacji pediatrycznej oraz populacji

dorosłych pacjentów) w ramach 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. Rada Przejrzystości w opinii nr 108/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku uznała za zasadne finansowanie emicizumabu w omawianym wskazaniu, Prezes AOTMiT w rekomendacji z dnia 30 czerwca 2023 r., wskazał, że finansowanie w programie polityki zdrowotnej uznaje za niezasadne, a ewentualną refundację emicizumabu należy rozważać przy uwzględnieniu warunków programu lekowego.

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.

Populację spełniającą kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego stanowią pacjenci chorzy na ciężką hemofilię A bez inhibitora, w wieku poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z następujących kryteriów:

- dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 2. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego;
- występuje trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe lub
- występują co najmniej trzy krwawienia rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII.

Populacja ta jest węższa w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Hemlibra.

Dowody naukowe

W otwartym, randomizowanym badaniu 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 („na żądanie”) 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). Wykazano istotną statystycznie i klinicznie wyższość 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.

W analizie wewnątrzosobniczej w badaniu klinicznym HAVEN 3 profilaktyka produktem leczniczym Hemlibra spowodowała statystycznie i klinicznie istotną 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). Dla punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pacjentów odnotowano wyniki istotne klinicznie, istotne statystycznie oraz nieistotne statystycznie, w zależności od poszczególnych porównań. Ogółem w badaniu HAVEN 3 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.

W badaniu McCary 2020 krwawienia klasyfikowano jako wszystkie krwawienia (na które składały się krwawienia leczone oraz nieleczone), krwawienia urazowe oraz krwawienia stawowe. U chorych z hemofilią A bez inhibitora średni wskaźnik ABR dla krwawień leczonych przed zastosowaniem EMI wyniósł 1,6 (95% CI: 0,9; 2,4), a po zastosowaniu EMI uległ redukcji do wartości 0,4 (95% CI: 0,2; 0,6), przy czym zmiana ta była istotna statystycznie. Z kolei wskaźnik ABR wyrażony w postaci mediany wyniósł 0 przed rozpoczęciem leczenia EMI i utrzymał się przy tej wartości po leczeniu EMI. Również w przypadku pozostałych kategorii krwawień tj. wszystkich krwawień, krwawień pourazowych oraz krwawień stawowych obserwowano redukcję rocznego wskaźnika krwawień. Redukcja była istotna statystycznie w przypadku wszystkich krwawień i krwawień do stawów. Odsetek chorych bez krwawień w czasie pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia EMI względem 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia EMI wzrósł od wartości 59% do 89%, zmiana istotna statystycznie.

W badaniu Escobar 2023 przedstawiono wyniki w czasie stosowania czynników FVIII oraz po zmianie leczenia na emicizumab. Wyniki pozyskano z systemu APCD, który zbiera dane z ok. 80% systemów opieki zdrowotnej w USA. Liczba wszystkich krwawień raportowanych przed leczeniem emicizumabem (w czasie leczenia czynnikami FVIII) wyniosła 82, a następnie po zmianie leczenia na

emicizumab wyniosła 45. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Średni roczny wskaźnik wszystkich krwawień wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,25 (SD=0,69) vs 0,20 (SD=0,72); $p=0,4456$. Z kolei średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,23 (SD=0,68) vs 0,18 (SD=0,71); $p=0,5173$. Natomiast średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,18 (SD=0,60) vs 0,18 (SD=0,71); $p=0,9630$.

Uzyskane wyniki wskazują, że dla wszystkich kategorii rocznych krwawień uzyskano redukcję średniego wskaźnika po zmianie leczenia na emicizumab. Obserwowane różnice nie były jednak istotne statystycznie.

Oceniana technologia medyczna (emicizumab) wymieniana jest w wytycznych PTOiHD 2022, MASAC 2022, MASAC 2023, 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 przełomowemu krwawieniu, w wytycznych WFH 2020 wskazano także, iż w przypadku chorych, u których dostęp żylny jest problematyczny, należy rozważyć nieczynnikową terapię zastępczą, którą można podawać podskórną (tj., emicizumab). 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 wskazano dodatkowo, iż emicizumab można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.

Głównym ograniczeniem we wnioskowaniu jest brak randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości EMI nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu tj. terapią za pomocą rekombinowanego czynnika VIII.

Problem ekonomiczny

Rozważając problem ekonomiczny można odnieść się wyłącznie do szacowanej populacji, rocznego kosztu technologii i wpływu na budżet płatnika publicznego. Nie można wypowiedzieć się co do efektywności kosztowej ocenianej technologii. Szacowany roczny koszt na jednego pacjenta stosowania emicizumabu jest kilkakrotnie wyższy od kosztu profilaktycznej terapii za pomocą rekombinowanego czynnika VIII. Pozytywna decyzja refundacyjna będzie wiązała się ze znacznymi, dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego.

Odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (PHARMAC 2023 i HAS 2019), dwie rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2020 i ZIN 2020) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2019 r. Należy zauważyć, iż nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stricte wnioskowanej populacji pacjentów. Wyszukane dokumenty dotyczą szerszej populacji niż populacja wnioskowana. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo CADTH 2020 i ZIN 2020 zaleca się, aby koszty leczenia emicizumabem nie przekraczały kosztów leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII.

Główne argumenty decyzji

- *akceptowalna efektywność kliniczna we wnioskowanej populacji;*
- *pozytywne rekomendacje kliniczne;*
- *wysokie koszty leczenia emicizumabem.*

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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.40.2023; » Wniosek o objęcie refundacją leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD -10: D66, D67)” «; data ukończenia opracowania: 23 listopada 2023 r.