



Rekomendacja nr 71/2024

z dnia 19 lipca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab)

w ramach programu lekowego:

**„Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A
niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)” **na zaproponowanych warunkach finansowych.**

Uzasadnienie rekomendacji

Na podstawie wyników analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o badania HAVEN można stwierdzić skuteczność emicizumabu w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów w wieku powyżej 12 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora, w porównaniu z brakiem profilaktyki. Nie przedstawiono jednak badań przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną, tj. w grupie chorych w wieku powyżej 18 r.ż., spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Analiza kliniczna nie dostarcza również wysokiej jakości dowodów (w postaci porównań bezpośrednich) wskazujących na wyższą skuteczność ocenianej technologii względem profilaktyki czynnikiem VIII.

W ramach analizy ekonomicznej oszacowano, że roczny koszt stosowania emicizumabu w przeliczeniu na 1 pacjenta wynosi [redacted]

[redacted] W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie przedstawiono porównania z komparatorem, jakim jest obecnie stosowane leczenie w tej populacji pacjentów. Wobec braku wysokiej jakości dowodów na przewagę emicizumabu nad profilaktyką z wykorzystaniem czynników VIII, finansowanie leku po wyższych kosztach od aktualnie stosowanej terapii nie znajduje uzasadnienia. Ponadto zgodnie z przeprowadzoną analizą wpływu na budżet przewidywany jest [redacted] wydatków z perspektywy NFZ w wysokości ok.: [redacted]

Oceniana technologia jest wymieniana w wytycznych klinicznych jako zalecana profilaktyka krwawień u pacjentów z ciężkim typem hemofilii A bez inhibitorów (MASAC 2022, MASAC 2024, WFH 2020, BSH 2020). Jednocześnie w wytycznych podkreślono, że nie ma badań RCT porównujących emicizumab ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII (BSH 2020) oraz, że pomimo skuteczności w zapobieganiu krwawieniom, klinicyści w hemofilii A powinni nadal spodziewać się krwawień przełomowych u pacjentów stosujących profilaktykę

emicizumabem, co w przypadku hemofilii A bez inhibitorów prawdopodobnie będzie oznaczać konieczność jednoczesnego zastosowania terapii zastępczej czynnikiem VIII (MASAC 2022).

Biorąc pod uwagę powyższe, refundacja emicizumabu mogłaby być rekomendowana w populacji wnioskowanej pod warunkiem pogłębienia instrumentu ryzyka celem zapewnienia kosztów leczenia zbliżonych do kosztów profilaktyki czynnikiem VIII.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756; cena zbytu netto: [REDACTED]
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442; cena zbytu netto: [REDACTED]
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534; cena zbytu netto: [REDACTED]
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej (propozycja z wniosku). Lek jest aktualnie refundowany i znajduje się w grupie limitowej: 1305.0, Emicizumab.¹

Problem zdrowotny

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika VIII.

Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroba występuje z częstością 1 na 10 000 urodzeń, głównie u mężczyzn. U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.

Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności czynnika VIII:

- <1% normy – ciężka;
- 1–5% normy – umiarkowana;
- >5 do <40% normy (lub $\geq 40\%$, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII) – łagodna.

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. r.ż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Do innych objawów należą: krwawienia do mięśni, krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnętrzzaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują.

¹ lek refundowany od 1 lipca 2024 r.

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD 10: D66 w 2022 roku wynosiła 1 604.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano brak profilaktyki krwawień.

Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest niezgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce i nie uwzględnia możliwych do zastosowania koncentratów czynnika VIII.

Opis wnioskowanego świadczenia

Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4) o budowie bispecyficznego przeciwciała.

Produkt leczniczy Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII):

- z inhibitorami czynnika VIII
- bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje:
 - ciężka postać choroby (FVIII < 1%)
 - umiarkowana postać choroby (FVIII \geq 1% i \leq 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym.

Produkt leczniczy Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

Wskazanie wnioskowane obejmuje populację chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitora, w wieku powyżej 18 roku życia, którzy spełniają kryteria:

- a) wystąpienie co najmniej sześciu krwawień rocznie lub
- b) jednego samoistnego krwawienia zagrażającego życiu pacjenta; jeżeli u pacjenta stwierdza się:
 - a. brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu trudnego lub niemożliwego dostępu żylnego, lub
 - b. brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu udokumentowanych chorób towarzyszących, które w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają przestrzeganie zalecanego schematu (...)
 - c. brak skuteczności regularnie prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami koncentratu czynnika VIII definiowane jako występowanie krwawień przebijających lub
 - d. brak tolerancji na koncentraty czynnika VIII, która w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwia dalsze ich stosowanie u pacjenta.

Produkt leczniczy Hemlibra (emicizumab) jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Głównym badaniem włączonym do AKL jest badanie HAVEN 3, w którym uczestniczyli pacjenci w wieku ≥ 12 lat i > 40 kg z hemofilią A bez inhibitorów FVIII, wcześniej otrzymujący epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII.

Pacjenci otrzymali EMI w dawce inicjującej 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie.

Chorych stosujących czynniki krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”, zrandomizowano do następujących grup:

- grupa A - EMI stosowany podskórnie w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg m.c raz na tydzień;
- grupa B - EMI stosowany podskórnie w ramach profilaktyki w dawce w dawce 3 mg/kg m.c./raz na 2 tygodnie;
- grupa C - bez profilaktyki;

Chorych stosujących wcześniej profilaktyczne leczenie FVIII włączono do grupy D. EMI stosowano podskórnie w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg m.c./tydzień (jak w grupie A).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był roczny wskaźnik krwawień (Annualized Bleeding Rate, ABR) zdefiniowany jako liczba krwawień wymagających leczenia czynnikami, w tym zmniejszenie liczby wszystkich krwawień, krwawień spontanicznych, krwawień w obrębie stawów i krwawień do wybranych stawów (grupa A, grupa B vs grupa C).

Jakość życia oceniano m.in. na podstawie kwestionariusza Haem-A-QoL (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią).

Ocenę wiarygodności badania HAVEN 3 przeprowadzono z wykorzystaniem skali Jadad z wynikiem 3 punkty na 5 możliwych do uzyskania (punktacja obniżona z uwagi na otwarty charakter badania).

Do analizy włączono również jednoramienne badanie III fazy: HAVEN 4, obserwacyjne badania Escobar 2023 i Escobar 2023a oraz przeglądy systematyczne: CADTH 2021, Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019.

Skuteczność

HAVEN 3

ABR

Dla okresu leczenia wynoszącego co najmniej 24 tygodnie, roczny wskaźnik krwawień (zdarzenia) wynosił:

- 1,5 (95%CI: 0,9–2,5) w grupie A;
- 1,3 (95%CI: 0,8; 2,3) w grupie B;
- 38,2 (95%CI: 22,9; 63,8) w grupie C;
- 1,5 zdarzenia (95% CI: 1,0-2,3) w grupie D.

ABR był istotnie niższy w grupie A niż w grupie C: RR=0,04, (95%CI: 0,02; 0,08); $p < 0,001$ oraz w grupie B niż w grupie C: RR=0,03, (95%CI: 0,02; 0,07); $p < 0,001$.

Podobnie w porównaniu grupa D vs grupa stosująca czynnik VIII w badaniu nieinterwencyjnym²: RR=0,32 (95% CI: 0,2; 0,51); p<0,001.

Z dostępnych długoterminowych zbiorczych danych (grupa A, B, C, D) wynika, że redukcja rocznego wskaźnika krwawień utrzymywała się w horyzoncie czasowym do 288 tyg.

Jakość życia (Haem-A-QoL)

W zakresie ogólnego średniego wyniku wg kwestionariusza Haem-A-QoL wykazano istotną poprawę w porównaniu: grupa B vs grupa C (różnica w skorygowanych średnich = 8,56 pkt., wynik uznaje się za istotny klinicznie). Przewagi nie wykazano natomiast w porównaniu: grupa A vs grupa C.

Escobar 2023, Escobar 2023a

W obu badaniach obserwacyjnych nie odnotowano wyższości EMI nad FVIII w odniesieniu do redukcji wskaźnika ABR (nie odnotowano istotnych różnic w średnim ABR przed i po zmianie leczenia).

Opracowania wtórne

Opracowania wtórne dostarczają zbieżnych wniosków z obserwowanymi w badaniu HAVEN 3 tj. potwierdzają niższe częstości krwawień w przypadku profilaktyki emicizumabem niż w przypadku profilaktyki czynnikiem VIII u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów.

Bezpieczeństwo

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.

Ogółem odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Nie wykazano różnic IS w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupami A vs C i B vs C.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądany była reakcja w miejscu wstrzyknięcia, które odnotowano u 25% chorych stosujących EMI w grupie A, 20% chorych w grupie B, 12% chorych w grupie C i 32% chorych stosujących EMI w grupie D.

ChPL

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Hemlibra został określony na podstawie danych z badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu do obrotu. Najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra były mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej (CST) i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry.

Ograniczenia

Brak bezpośrednich porównań (RCT) z komparatorem (koncentraty czynnika VIII).

² ABR = 4,8 (95% CI: 3,2-7,1)

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY.

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis, CCA) w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Ocenianą interwencję tj. leczenie profilaktyczne za pomocą emicizumabu (EMI) porównano z brakiem profilaktyki krwawień.

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Oszacowano, że stosowanie EMI wiąże się z kosztami całkowitymi na poziomie



Dla komparatora (brak profilaktyki krwawień) koszt to



Nie przeprowadzono analizy progowej.

Wyniki analizy wrażliwości wpływają na zmianę całkowitego kosztu terapii EMI



Ograniczenia

Z uwagi na brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorem nie przeprowadzono analizy kosztów użyteczności (CUA).

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (CCA) i wybór uwzględnionych wyników zdrowotnych (ABR) nie przeprowadzono wyszukiwania systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

W analizie nie uwzględniono kosztów profilaktyki krawień, takich jak koszt czynnika VIII oraz dodatkowe koszty opieki medycznej po stronie komparatora.

Wątpliwości budzi również przyjęty horyzont czasowy analizy (2 lata) w kontekście problemu zdrowotnego występującego przez całe życie chorego.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji (nie skalkulowano CER z uwagi na brak wystarczających danych klinicznych dla populacji wnioskowanej).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [REDAKTOWANE] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) wiązać się będzie ze [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o ok.:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej. [REDACTED]

Ponadto w ocenie Agencji w analizie wnioskodawcy przeszacowano koszty zastosowania czynników VIII w populacji docelowej. [REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w SRP i AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W analizie zaproponowano rozwiązanie polegające na [REDACTED]

Oszacowane oszczędności w wysokości [REDACTED] związanych z finansowaniem technologii wnioskowanej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przeanalizowano 6 dokumentów, w których omówiono leczenie chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII: wytyczne polskie (PTHiT 2016), wytyczne światowe (WFH 2020), amerykańskie (3 dokumenty 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. Wytyczne WFH 2020 zalecają preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. W polskich wytycznych PTHiT 2016 podkreślono, że ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania.

Oceniana technologia medyczna (emicizumab) wymieniana jest w wytycznych MASAC 2022, MASAC 2024, WFH 2020 oraz BSH 2020. 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 podskórnie (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. W wytycznych BSH 2020 podkreślono jednak, że nie ma badań RCT porównujących emicizumab ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII.

W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że pomimo skuteczności w zapobieganiu krwawieniom, klinicyści w hemofilii A powinni nadal spodziewać się krwawień przełomowych u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem, co w przypadku hemofilii A bez inhibitorów prawdopodobnie będzie oznaczać konieczność jednoczesnego zastosowania terapii zastępczej czynnikiem VIII.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono cztery rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab), w tym dwie rekomendacje pozytywne (PHARMAC 2023, HAS 2019) i dwie warunkowo pozytywne (CADTH 2020, ZIN 2020). Uwzględniono również ocenę wydaną przez IQWiG w 2019 r. Wyszukane dokumenty dotyczą szerszej populacji niż populacja wnioskowana. Warunki przedstawione w rekomendacjach dotyczyły głównie kosztów leczenia emicizumabem, aby te nie przekraczały kosztów leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII.

Niemiecki IQWiG wskazał w 2019 roku, że dodatkowa korzyść terapeutyczna w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII nie została udowodniona (G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w powyższym wskazaniu).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Hemlibra (emicizumab) w omawianym wskazaniu jest finansowany [REDACTED]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.03.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2312.2023.11.WMO, PLR.4500.2318.2023.11.WMO, PLR.4500.2322.2023.11.WMO, PLR.4500.2323.2023.13.WMO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 68/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.1.27.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”