



Rekomendacja nr 115/2025

z dnia 12 sierpnia 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII (ICD-10: D66)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII (ICD-10: D66)” pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do kosztów stosowania czynników VIII.

Uzasadnienie

Emicizumab jest obecnie refundowany w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, w ramach programu lekowego: B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” oraz w leczeniu pacjentów (dzieci i dorosłych) z hemofilią A z obecnością inhibitora czynnika VIII, w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028.

Oceniane wskazanie obejmuje leczenie emicizumabem chorych we wszystkich grupach wiekowych, z ciężką lub umiarkowaną hemofilią A o ciężkim fenotypie krwotocznym w ramach wnioskowanego, nowego programu lekowego dotyczącego choroby niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII.

Aktualnie w analizowanej populacji dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem: koncentratów czynnika VIII osoczopochodnych, koncentratów czynnika VIII rekombinowanych oraz koncentratów czynnika VIII rekombinowanych o przedłużonym działaniu.

Analizę kliniczną przeprowadzono głównie w oparciu o cztery badania dotyczące produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab): HAVEN 3, HAVEN 4, HAVEN 6 i HAVEN 7. Nie odnaleziono natomiast wysokiej jakości badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii z przyjętymi w analizie komparatorami.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną, oceniana terapia nie jest opłacalna kosztowo, oszacowany ICUR dla porównania z innymi czynnikami VIII (w analizie oktokog alfa) wynosi około [] i przekracza próg opłacalności określony w ustawie o refundacji (217 641 zł/QALY).

Uwzględniono także, że objęcie leku finansowaniem w ramach analizowanego programu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego – zgodnie z przeprowadzoną analizą wpływu na budżet przewidywane dodatkowe wydatki to ok.: [] w I roku oraz ok. [] w II roku refundacji (z RSS).

Po zapoznaniu się ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości, biorąc pod uwagę wysokie koszty leku, znaczny wpływ na budżet płatnika, przy tym niewystarczający RSS i ograniczenia analizy klinicznej, refundację emicizumabu w zaproponowanym programie lekowym uznaje się za zasadną jedynie pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do kosztów stosowania czynników VIII.

Przedmiot wniosku

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

- Hemlibra (emicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326059008; cena zbytu netto: []

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1305.0, Emicizumab.

Problem zdrowotny

Hemofilia A to choroba genetyczna, której skutkiem jest niedobór lub brak czynnika VIII (FVIII). Choroba objawia się predyspozycją do krwawień samoistnych i pourazowych.

Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1 na 12 300 mieszkańców (80 - 85% wszystkich chorych ma rozpoznanie hemofilii A). Szacuje się, że częstość występowania hemofilii A wynosi około 1 na 10 000 urodzeń płci męskiej.

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D.66 (dziedziczny niedobór czynnika VIII), w 2024 roku, wynosiła 658 osób w populacji pediatrycznej i 1 613 osób populacji dorosłych.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano: profilaktykę krwawień czynnikiem krzepnięcia VIII.

Wybór komparatora uzano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Produkt leczniczy Hemlibra (emicizumab) jest wskazany do stosowania, we wszystkich grupach wiekowych, 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 ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia hemofilii A niepowikłanej inhibitorem.

Produkt leczniczy Hemlibra (emicizumab) jest aktualnie refundowany w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” oraz w leczeniu pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII, w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Uwzględniono badania obejmujące populację docelową wnioskowanego programu lekowego:

- dwa badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży z hemofilią A z inhibitorami FVIII (HAVEN 3) i z/bez inhibitorów FVIII (HAVEN 4);
- jedno badanie z udziałem osób ze wszystkich grup wiekowych u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A bez inhibitorów FVIII (HAVEN 6);

- jedno badanie z udziałem niemowląt ≤ 12 . miesiąca życia z ciężką wrodzoną hemofilią A bez inhibitora (HAVEN 7).

W badaniu z randomizacją (HAVEN 3) chorych stosujących czynniki krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”, przydzielono do trzech grup: grupa A – emicizumab (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 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).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach HAVEN 3 i HAVEN 4 stanowił roczny wskaźnik krwawień (ABR), natomiast w badaniu HAVEN 6 pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował ocenę profilu bezpieczeństwa leczenia.

Do analizy klinicznej włączono ponadto 6 badań obserwacyjnych i 8 opracowań wtórnych (celem dwóch z nich tj. Muniz 2023 oraz Reyes 2019 było porównanie leczenia profilaktycznego EMI względem profilaktyki czynnikiem VIII).

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w AWA i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

W badaniu HAVEN 3, 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 (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 nieinterwencyjnym: $RR=0,32$ (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.

W analizie zbiorczej wyników badań HAVEN 3 i HAVEN 4 dla pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, w około 5-letnim okresie leczenia EMI, dla krwawień ogółem ABR wynosił 2,1 (95% CI: 1,73; 2,54) natomiast dla leczonych krwawień wynosił 1,4 (95% CI: 1,10; 1,74).

W populacji chorych z umiarkowaną i łagodną hemofilią A (badanie HAVEN 6), w podgrupie pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne przed stosowaniem emicizumabu, ABR wynosił 12,2 (95% CI: 6,15; 24,05), natomiast po rozpoczęciu leczenia emicizumabem wynosił 2,2 (95% CI: 1,49; 3,12).

W populacji u niemowląt ≤ 12 miesięcy z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (badanie HAVEN 7) dla wszystkich krwawień ABR wyniósł 2,0 (95% CI: 1,49; 2,66) a dla leczonych krwawień wyniósł 0,4 (95% CI: 0,30; 0,63).

Skuteczność praktyczna

W badaniach obserwacyjnych Escobar 2023, Escobar 2023a nie odnotowano wyższości EMI nad FVIII w odniesieniu do redukcji wskaźnika ABR (nie odnotowano istotnych różnic w średnim ABR przed i po zmianie leczenia).

W badaniu Mashiah 2024, w porównaniu EMI względem wcześniejszej terapii FVIII nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ABR ogółem, leczonych i nieleczonych krwawień, natomiast ABR był istotnie statystycznie niższy w przypadku krwawień do stawów i krwawień samoistnych.

W badaniu Levy-Mendelovich 2024 mediana ABR nie zmieniła się (wynosiła 1) w okresie obserwacji wynoszącym około 19 miesięcy. Nie było możliwe zestawienie wyników pre-test i post-test z uwagi na brak wystarczających danych.

W badaniach McCary 2020 i van der Zwet 2024 wskazano na istotną redukcję średniego ABR dla leczonych krwawień w porównaniach przed i po zastosowaniu EMI.

Opracowania wtórne

W opracowaniach wskazano na wyższą skuteczność leczenia profilaktycznego emicizumabem w porównaniu do leczenia profilaktycznego FVIII w zakresie całkowitego ABR (vs FVIII przed leczeniem EMI, metaanaliza badań dla EMI, Muniz 2023) i zmniejszenia liczby leczonych krwawień (vs FVIII, metaanaliza sieciowa badań dla EMI i badań dla FVIII, Reyes 2023).

Bezpieczeństwo

W badaniu HAVEN 3 odnotowano wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Najczęściej występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (25% chorych stosujących EMI w grupie A, 20% chorych w grupie B, 13% chorych w grupie C i około 32% w grupie D). W badaniu nie odnotowano przypadków mikroangiopatii zakrzepowej lub zdarzeń zakrzepowych.

W analizie zbiorczej wyników badań HAVEN 3 i HAVEN 4, zdarzenia niepożądane ogółem występowały odpowiednio u 98,0% i 100% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano łącznie u ok. 23% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u ok. 38% chorych w badaniu HAVEN 3 i 35% w badaniu HAVEN 4. Najczęściej występującymi zdarzeniami związanymi z leczeniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (28,8%), ból głowy (2,6%), wysypka (1,6%), świąd (1,0%) i nudności (1,0%).

Wśród chorych z umiarkowaną lub łagodną hemofilią A bez inhibitora, w badaniu HAVEN 6, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyniosła 82,4%. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11,8% chorych z umiarkowaną postacią choroby (u 13,9% chorych ogółem). Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy (ok. 17%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ok. 17%) oraz ból stawów (ok. 15%).

W badaniu HAVEN 7 obejmującym niemowlęta z ciężką hemofilią A bez inhibitora u około 16% pacjentów odnotowano wystąpienie ≥ 1 zdarzenia niepożądanego związanego z emicizumabem (reakcje w miejscu wstrzyknięcia stopnia 1.). U żadnego chorego zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do zmian w leczeniu EMI.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL

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 danych w postaci badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktualnie stosowanym leczeniem (czynniki VIII).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Przedstawiono propozycje mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Emicizumab vs czynniki VIII rekombinowane

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł [REDACTED]

Wartość ICUR przekracza próg opłacalności (217 641 zł/QALY) z ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi: [REDACTED]

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań mają wpływ głównie ograniczone dane kliniczne stanowiące dane wejściowe do modelu analizy ekonomicznej.

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.)

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Szacowana cena zbytu netto produktu leczniczego Hemlibra, przy której koszt nie jest wyższy niż koszt komparatora (oktokog alfa) wynosi: [REDACTED]

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

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

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na [REDACTED] pacjentów w I roku i [REDACTED] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) we wnioskowanym wskazaniu, z uwzględnieniem RSS, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [REDACTED] (koszt produktu leczniczego wynosi odpowiednio [REDACTED])

Z kolei w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, wzrost wydatków płatnika szacowany jest na ok. 98,35 mln zł w I roku i 358,74 mln zł w II roku refundacji.

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

Ograniczenia

Ograniczeniem przedstawionych wyników jest niepewność związana z wielkością populacji docelowej oraz udziałem w rynku dostępnych w programie leków i technologii ocenianej. [REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na wyniki oszacowań AE i BIA, wskazuje się na konieczność obniżenia ceny leku.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA i SRP.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono pięć wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki i leczenia hemofilii A tj. wytyczne polskie PTOHD 2022, wytyczne międzynarodowe – WFH 2020, ISTH 2024, BSH 2020 (Wielka Brytania) i MASAC 2022/2024 (USA).

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na konieczność prowadzenia długoterminowej, personalizowanej profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A w każdym wieku oraz na przewagę profilaktyki nad epizodycznym leczeniem krwawień. Rekomendowanym postępowaniem jest stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia, przede wszystkim rekombinowanego FVIII, a w niektórych okolicznościach także koncentratów osoczipochodnych. Alternatywą jest stosowanie emicizumabu. Wytyczne zwracają uwagę na kluczową rolę profilaktyki w zachowaniu zdrowia, w tym funkcji stawów oraz unikaniu powikłań krwawień, również zagrażających życiu. Emicizumab jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężką hemofilią A (BSH 2020) i u pacjentów o ciężkim fenotypie choroby (WFH 2020).

W wytycznych nie zdefiniowano ciężkiego fenotypu u pacjentów z umiarkowaną postacią hemofilii A.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pięć rekomendacji pozytywnych (HAS 2019, HAS 2023, TLV 2018 i 2022, PHARMAC 2023), trzy rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2020, ZIN 2020 i 2023), jedną rekomendację negatywną (TLV 2019) oraz dwie oceny korzyści przeprowadzone przez IQWiG (IQWiG 2019 i 2023). Trzy z ww. rekomendacji obejmowały ocenę hemofilii A z inhibitorami czynnika VIII, siedem dotyczyło ciężkiej hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII, natomiast trzy uwzględniały populację o umiarkowanej hemofilii A z ciężkim fenotypem krwawienia.

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

W ocenie IQWiG wskazano na brak udowodnionej dodatkowej korzyści terapeutycznej względem wybranych komparatorów (G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu dla ocenianych wskazań).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Hemlibra (emicizumab) jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.07.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.922.2025.13.WMO, PLR.4500.923.2025.13.WMO, PLR.4500.924.2025.13.WMO, PLR.4500.925.2025.13.WMO, PLR.4500.926.2025.13.WMO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII (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 108/2025 z dnia 11 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII (ICD-10: D66)”.

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr DAS.423.1.2.2025 Wniosek o objęcie refundacją leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII (ICD-10: D66)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2025 z dnia 11 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII (ICD-10: D66)”.