



Warszawa, dnia 21 listopada 2025 r.

Znak sprawy: DAS.422.2.3.2025

Pani

Katarzyna Kacperczyk

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowna Pani Minister,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem z dnia 14 lipca 2025 r. (znak: DLT.405.87.2025.AM), wydane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2024 poz. 146, z późn. zm.) i dotyczące wydania opinii w sprawie zasadności wprowadzenia nowych terapii, w oparciu o wykazaną efektywność medyczną i kosztową w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu, uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie.

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 107/2025 z dnia 21 listopada 2025 r. w sprawie zasadności włączenia do modułu programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” produktu leczniczego Hemibra (emicizumab) dla pacjentów z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A bez inhibitora, wraz ze wskazaniem kryteriów włączenia.

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.

Podsumowanie dowodów naukowych

W analizie klinicznej uwzględniono dwa badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży z hemofilią A z inhibitorami FVIII (HAVEN 3) i z/bez inhibitorów FVIII (HAVEN 4) oraz jedno badanie z udziałem osób ze wszystkich grup wiekowych, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A bez inhibitorów FVIII (HAVEN 6).

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

podskórną w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg m.c raz na tydzień; grupa B - EMI stosowany podskórną 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 podskórną w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg m.c./tydzień (jak w grupie A).

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

Do analizy klinicznej włączono ponadto 3 badania obserwacyjne 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 opracowaniu analitycznym Agencji oraz materiałach podmiotu odpowiedzialnego.

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).

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%).

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Odnalezione wytyczne (PTOHD 2022, WFH 2020, ISTH 2024, BSH 2020, MASAC 2022/2024) 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 osoczopochodnych. 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.

Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych

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).

Ocena ekonomiczna i wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z przedstawioną analizą użyteczności kosztów (CUA), oceniana technologia nie jest opłacalna kosztowo. Szacowany współczynnik ICUR wynosi [redacted] i znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Szacowana cena zbytu netto produktu leczniczego Hemlibra, przy której koszt nie jest wyższy niż koszt komparatora wynosi: [redacted]

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na: [redacted]

Według oszacowań Agencji objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w analizowanej populacji, będzie związane ze wzrostem wydatków o [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS. Szacowane w scenariuszu nowym koszty leku wynoszą: [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Przy interpretacji wyników analizy wpływu na budżet, należy zwrócić uwagę, że RSS w zaproponowanym przez wnioskodawcę kształcie, [redacted] może nie zabezpieczać całkowitego wpływu na budżet płatnika, w przedstawionym w analizach zakresie. Szczegółowy opis zawarto w opracowaniu analitycznym Agencji.

Podsumowanie

Prezes Agencji biorąc pod uwagę wnioski z przeprowadzonych analiz, stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację nr 115/2025 wydaną w sierpniu 2025 r, pozytywnie ocenia zasadność włączenia do modułu programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy program leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2024-2028” produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) dla pacjentów z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A bez inhibitora.

Zwraca się jednak uwagę na wysoki koszt technologii ocenianej i znaczny wpływ na budżet płatnika związany z finansowaniem produktu leczniczego Hemlibra. Mając na uwadze warunek pozytywnej, ww. rekomendacji nr 115/2025, wskazuje się, że należy dążyć do dalszego obniżenia kosztów stosowania profilaktyki emicizumabem.

Prezes Agencji nie zgłasza uwag do zaproponowanych przez Radę Programu kryteriów włączenia do terapii, jednocześnie sugeruje rozważenie ograniczenia populacji do pacjentów dorosłych (lek obecnie objęty jest refundacją w populacji pediatrycznej w ramach programu lekowego). Uzupełniająco, definicję ciężkiego fenotypu krwotocznego w przypadku umiarkowanej postaci choroby, zaleca się przyjąć zgodnie z definicją uwzględnioną w funkcjonującym programie lekowym B.15. tj. jako ogólną liczbę krwawień w ciągu 12 miesięcy ≥ 5 i/lub liczbę krwawień do stawów ciągu 12 miesięcy ≥ 3 .

Z wyrazami szacunku

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Załączniki:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2025 z dnia 17 listopada 2025 roku w sprawie wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”.
2. Raport nr: DAS.422.2.3.2025 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: dla pacjentów z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A bez inhibitora, wraz ze wskazaniem kryteriów włączenia (w przypadku zasadności włączenia).