



Ocena zasadności włączenia produktu leczniczego
Alhemo (koncizumab)
do modułu programu polityki zdrowotnej
„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię
i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”
Raport Agencji

OTAP.422.2.2.2025

Data ukończenia: 17.03.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novo Nordisk Pharma sp. z o.o.).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ABR	roczny wskaźnik krwawień (annualized bleeding rate)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
aPCC	koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (activated Prothrombin Complex Concentrate)
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BPA	czynnik omijający inhibitor (bypassing agent)
BU	jednostka Bethesda (Bethesda unit)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CON	koncizumab – wnioskowana technologia lekowa
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMI	emicizumab
ETD	szacowana różnica efektu leczenia (estimated treatment difference)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIX	czynnik krzepnięcia IX
FVIII	czynnik krzepnięcia VIII
FXa	czynnik krzepnięcia Xa
G-Ba	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HA lub HB	hemofilia A lub B
HAS	Haute Autorité de Santé
HAwI	hemofilia A powikłana obecnością inhibitora czynnika krzepnięcia VIII
HBwI	hemofilia B powikłana obecnością inhibitora czynnika krzepnięcia IX
HRQoL	jakość życia związania ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITI	indukcja tolerancji immunologicznej (Immune Tolerance Induction)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MASAC/NBDF	Medical and Scientific Advisory Council/National Bleeding Disorders Foundation
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
Nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHC	Nordic Hemophilia Council

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPLH	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię I Pokrewne Skazy Krwotoczne
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PSCH	Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOiHD	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
rFVIIa	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa
RR	ryzyko względne
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWD/RWE	dane/dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TFPI	inhibitor szlaku czynnika tkankowego (tissue factor pathway inhibitor)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
3.4. Analiza danych Narodowego Centrum Krwi	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.1.2. Ocena badań	24
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności CON vs brak profilaktyki	26
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa CON vs brak profilaktyki	29
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności dla CON vs EMI oraz CON vs aPCC	30
4.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla CON vs EMI oraz CON vs aPCC	32
5. Ocena analizy ekonomicznej	33
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	33
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	33
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	34
5.2.2. Wyniki analizy progowej	35
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	35
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	37
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	37
6. Ocena analizy wpływu na budżet	39
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	39
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	39
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	40
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	40
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	41

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	42
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	45
7.	Uwagi do proponowanych kryteriów kwalifikacji, do narodowego programu	49
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	50
9.	Źródła	54
10.	Załączniki	57

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z 14.07.2025
Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię DLT.405.87.2025.AM
wniosku wraz z analizami

Przedmiot zlecenia (art. 31n pkt 5) ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych:

- wydanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia produktu leczniczego Alhemo z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem, wraz z wskazaniem kryteriów włączenia (w przypadku zasadności włączenia), w ramach modułu programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Alhemo (koncizumab), 15 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
 - Alhemo (koncizumab), 60 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
 - Alhemo (koncizumab), 150 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
 - Alhemo (koncizumab), 300 mg/3 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
- Wnioskowane wskazanie:
 - profilaktyka krwawień u pacjentów od 12 r.ż. z hemofilią A lub B z obecnością inhibitora

Proponowana cena hurtowa brutto:

- Alhemo (koncizumab), 15 mg/1,5 ml - [REDACTED]
- Alhemo (koncizumab), 60 mg/1,5 ml - [REDACTED]
- Alhemo (koncizumab), 150 mg/1,5 ml - [REDACTED]
- Alhemo (koncizumab), 300 mg/3 ml - [REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Dania

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Alhemo (koncizumab), we wskazaniu: hemofilia A lub B powikłana inhibitorem w ramach modułu programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka (RRS, ang. risk sharing scheme).

Problem zdrowotny

Hemofilia A i B powikłane inhibitorem (HAWl/HBwl) to ciężkie wrodzone skazy krwotoczne, w których organizm wytwarza przeciwciała neutralizujące podawane czynniki krzepnięcia, co znacząco utrudnia leczenie krwawień. Inhibitory rozwijają się u ok. 20-30% pacjentów z ciężką hemofilią A oraz rzadziej u chorych na hemofilię B, ale ich obecność wymaga bardziej złożonej terapii. Hemofilia A występuje częściej niż hemofilia B, która stanowi ok. 20% przypadków hemofilii, a obie choroby wynikają odpowiednio z niedoboru czynnika VIII lub IX. Obecność inhibitora powoduje nieskuteczność standardowej substytucji czynnikiem i wymaga stosowania leków omijających inhibitor (m.in. rFVIIa, aPCC) lub innych terapii takich jak emicizumab.

Hemofilia dotyczy ok. 1 na 10 tys. urodzeń, a globalnie żyje z nią ok. 400 tys. osób. Profilaktyka krwawień pozostaje podstawą opieki i zgodnie z wytycznymi polega na regularnym podawaniu koncentratów czynników lub terapii nie-zastępczych, co zmniejsza roczną liczbę krwawień nawet z ponad 40 do poniżej 2 epizodów rocznie. W hemofilii B rozwój inhibitora jest rzadszy, lecz jego wystąpienie wiąże się z większym ryzykiem reakcji alergicznych i trudnościami w prowadzeniu terapii. Wczesna i odpowiednio dobrana profilaktyka pozostaje kluczowa dla ograniczenia krwawień, zapobiegania artropatii oraz umożliwienia pacjentom prowadzenia możliwie aktywnego życia.

W Polsce, częstość występowania hemofilii A i B została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. Przy czym w 2021 r. łączna liczba chorych, którzy zostali zaopatrzeni w produkty lecznicze w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 wynosiła odpowiednio: dla hemofilii A – 1449 i dla hemofilii B – 255. Z kolei zgodnie z najnowszym raportem opublikowanym przez WFH 2022, odsetek pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem stanowił 6% w przypadku HAWl oraz 1% w przypadku HBwl (tj. 175 pacjentów z HAWl i 5 pacjentów z HBwl).

Alternatywne technologie medyczne

Technologie alternatywne dla leku Alhemo (koncizumab, CON) w HAWl; emicizumab (EMI) i koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC); w HBwl to aPCC. Wybór komparatorów zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym. Natomiast mając na uwadze dane NCK oraz opinię prof. Zająć-Spychały, oprócz ww. technologii alternatywnych należy również wskazać zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa (rFVIIa), zarówno w HAWl, jak i HBwl.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię dr hab. n. med. Olgi Zająć-Spychały, Kierownik Regionalnego Ośrodka Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych dla Dzieci przy Specjalistycznym Zespole Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu oraz Bogdana Gajewskiego, Prezesa Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię (PSCH).

Profesor Zająć-Spychały wskazuje, że docelowa populacja pacjentów z HAWl wynosi ok. 90-110 osób przy 4-6 nowo zdiagnozowanych przypadków rocznie. W przypadku HBwl liczba pacjentów stanowiących populację docelową sięga 3-7 osób, a co roku diagnozę otrzymuje 1-2 pacjentów. Ekspert szacuje, że w przypadku refundacji koncizumabu byłby on stosowany u 25% chorych z HAWl i 100% z HBwl. Jako istotne klinicznie punkty końcowe ekspert wskazuje: zmianę wyniku parametru ABR (MCID: redukcja do 2-3 krwawień na rok w porównaniu do leczenia na żądanie; porównywalna liczba krwawień w stosunku do rutynowej profilaktyki) oraz obecność u pacjenta tzw. stawów docelowych (MCID: wycofanie stawów docelowych u >50% pacjentów w porównaniu do rutynowej profilaktyki). Zgodnie z opinią ekspert, emicizumab oraz rFVIIa są obecnie stosowane u 99-100% pacjentów odpowiednio z HAWl oraz HBwl. Co więcej, emicizumab stanowi jedyną opcję nieczynnikiem dostępną dla pacjentów z HAWl. W przypadku chorych z HBwl obecnie nie jest dostępna żadna nieczynnikiem technologia lekowa. Terapia aPCC jest niezalecana z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej, zgodnie z opinią ekspert stosuje się ją u 1% chorych. Obecnie stosowana profilaktyka wiąże się ponadto z koniecznością założenia u części pacjentów wkłucia centralnego, co niesie za sobą ryzyko zakażeń

i niewłaściwego podania leku przez rodzica w przypadku pacjenta pediatrycznego. Udostępnienie koncizumabu może przynieść szczególne korzyści dla chorych z HBwI oraz tych z HAwI, którzy wymagają intensywnej ochrony przeciwkrwotocznej i dla których kontrola hemostazy zapewniana przez emicizumab jest niewystarczająca. Stosowanie koncizumabu u wszystkich pacjentów powinno się jednak wiązać z edukacją o sposobie działania leku, niezbędną do właściwego zrozumienia postępowania na wypadek krwawienia.

Z kolei, Prezes PSCH podkreśla, że populacją pacjentów z największą niezaspokojoną potrzebą medyczną są chorzy z hemofilią B powikłaną inhibitorem FIX. Możliwości leczenia tych osób są bardzo ograniczone; po nieudanej procedurze ITI brak jest skutecznej terapii, a koncentraty FIX nie mogą być stosowane z uwagi na ryzyko anafilaksji. Zapewnienie dostępu do koncizumabu może wiązać się z uzyskaniem istotnej poprawy w zakresie jakości życia, ograniczenia ciężkich powikłań pokrwotocznych i częstości hospitalizacji, a także ochrony przed krwawieniem w sytuacjach zagrożenia życia. Zaznacza jednak, że refundacja koncizumabu może wiązać się z wyzwaniami organizacyjnymi (konieczność indywidualizacji dawkowania; brak powszechnie dostępnych i szybkich testów określających poziom koncizumabu w osoczu; brak procedur postępowania w stanach nagłych) oraz klinicznymi (ograniczone dane dotyczące mechanizmu i bezpieczeństwa stosowania, w tym ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych; zróżnicowana odpowiedź pacjentów na leczenie).

W toku prac analitycznych ekspertów poproszono dodatkowo o udzielenie informacji na temat liczby chorych z hemofilią A i B przechodzących indukcję tolerancji immunologicznej (ITI), odsetka pacjentów, u których procedura ta kończy się niepowodzeniem, a także o czynnikach wykluczających pacjenta z podjęcia próby eradykacji inhibitora lub aspektach ITI zniechęcających do jej podjęcia. W odpowiedzi na dodatkowe pytanie prof. Zając-Spychała wskazuje, że do czynników dyskwalifikujących z ITI należą: brak dostępu żylnego, ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne (szczególnie u osób z hemofilią B – ryzyko wystąpienia ciężkiej anafilaksji lub zespołu nerczycowego) oraz brak współpracy pacjenta/opiekuna. Niepodjęcie eradykacji inhibitora uniemożliwia profilaktyczne lub terapeutyczne stosowanie czynników krzepnięcia, co niesie ryzyko nieskuteczności leczenia przy powtarzających się krwawieniach lub nasilonym krwotoku. Ekspertka wskazuje, że niepowodzenie ITI dotyczy 20-40% pacjentów z HAwI (zależnie od wieku i wyjściowego miana inhibitora), a skuteczność ITI u pacjentów z HBwI jest znacznie mniejsza, a dodatkowo próba wywołania tolerancji jest obciążona u tych pacjentów ryzykiem poważnych powikłań (anafilaksja, zespół nerczycowy). W odpowiedzi na ww. pytanie prezes PSCH przekazuje, iż w Polsce ITI poddaje się niemal wszystkie dzieci z ciężką i umiarkowaną postacią HAwI. Ekspert podkreślił także, że do momentu refundacji terapii niesubstytucyjnej koszt ITI był pokrywany przez producenta czynnika krzepnięcia przyjmowanego przez pacjenta.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu systematycznego dla wnioskowanej technologii lekowej, tj. koncizumabu (CON) w zakresie rutynowej profilaktyki krwawień u osób dorosłych i młodzieży od 12 r.ż. z HAwI lub HBwI, włączono randomizowane badanie kliniczne – RCT Explorer7 (dla porównania CON vs brak profilaktyki), trzy opracowania wtórne – Pasca 2022, Olasupo 2024, Siddiqui 2025 oraz porównanie pośrednie metodą Buchera CON z komparatorami, jak i [REDACTED]

Wyniki opracowań wtórnych (Pasca 2022, Olasupo 2024, Siddiqui 2025) wskazują, że CON uznaje się za skuteczny i bezpieczny, chociaż dowody w nich uwzględnione mają niską pewność, a autorzy podkreślają konieczność dalszych badań i monitorowania długoterminowego. Wszystkie przeglądy potwierdzają redukcję krwawień i akceptowalny profil bezpieczeństwa, ale wskazują również na ograniczenia metodologiczne i potrzebę dalszej weryfikacji.

Wyniki dla porównania bezpośredniego CON vs brak profilaktyki wg RCT Explorer7

Badanie Explorer7 wykazało, że CON istotnie redukuje liczbę krwawień u pacjentów z HAwI/HBwI ≥ 12 r.ż. Stosowanie profilaktyki CON zarówno w populacji HAwI, jak i HBwI wiązało się z istotną statystycznie redukcją ABR (o ok. 86%) w przypadku leczonych krwawień spontanicznych i pourazowych (wskaźnik ABR= 0,14; 95%CI: 0,07; 0,29; $p < 0,01$). Zbliżone wyniki zaobserwowano, gdy podtypy hemofilii analizowano oddzielnie (HAwI i HBwI), jednak badanie nie miało mocy statystycznej pozwalającej wykazać wyższość w zależności od podtypu hemofilii B (zbyt mała liczebność próby).

Wyniki fazy przedłużonej RCT Explorer7 wskazują, że szacowana ABR w przypadku krwawień wymagających leczenia utrzymuje się na niskim poziomie w dłuższym okresie obserwacji, a jego średnia waha się od 1,1 do 2,3 w 56 tyg. obserwacji (w zależności od rodzaju krwawienia).

Prawdopodobieństwo braku krwawień wymagających leczenia ogółem było istotnie statystycznie wyższe w grupie CON vs brak profilaktyki (OR=23,4; 95%CI: 2,6; 208,8). Należy jednak zwrócić uwagę na szeroki przedział ufności, który mógł być spowodowany małą liczebnością próby badawczej.

Wyniki jakości życia wg kwestionariusza SF-36v2, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pod względem dolegliwości bólowych ($p=0,109$) oraz funkcjonowania fizycznego ($p=0,347$), ale korzyści w wielu domenach psychospołecznych (ogólny stan zdrowia, vitalność, zdrowie psychiczne, obciążenie leczeniem). Z kolei, szacowana różnica efektu leczenia (ETD) w 24. tyg. między pacjentami stosującymi CON vs brak profilaktyki wynosiła -22,6 pkt. (95%CI: -42,5; -2,7 pkt.; $p=0,028$) dla wyniku ogólnego Haem-A-QoL (istotna klinicznie i statystycznie). Podobnie jak w przypadku kwestionariusza SF-36v2, odnotowano korzystne dla CON wyniki głównie dla domen psychospołecznych (jak np. samopoczucie czy postrzeganie siebie).

Wyniki dla porównań pośrednich CON vs EMI oraz CON vs aPCC

Dla porównania pośredniego CON vs EMI w populacji HAWl przedstawiono wyniki opracowane metodą Buchera w oparciu o badania Explorer7 oraz HAVEN-1. W przypadku porównania pośredniego CON vs aPCC przedstawiono wyniki opracowane metodą Buchera w oparciu o badania Explorer7 oraz FEIBA-NF. Ze względu na zbyt niską liczebność pacjentów z HBwl, odstąpiono od wykonania analizy pośredniej dla tego podtypu choroby.

Brak istotnych różnic między CON a EMI w populacji HAWl, w żadnym z analizowanych punktów końcowych dot. krwawień. W przypadku porównania CON vs aPCC w populacji HAWl stosowanie CON wiązało się z istotnie większą redukcją zarówno leczonych krwawień ogółem ($RR=0,32$; 95%CI: 0,10; 0,99), jak i krwawień spontanicznych ($RR=0,20$; 95%CI: 0,07; 0,61).

W zakresie jakości życia odnotowano klinicznie istotnie lepszą poprawę wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL wśród pacjentów stosujących CON vs aPCC (szczególnie w domenie wyniku ogólnego i domen dot. samopoczucia, leczenia, postrzegania siebie oraz sportu i rekreacji). Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy CON a EMI.

Bezpieczeństwo

Wyniki dla porównania bezpośredniego CON vs brak profilaktyki wg RCT Explorer7

Profil bezpieczeństwa CON jest akceptowalny, z przewidywalnymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs) i rzadkimi incydentami zakrzepowymi po zmianie protokołu badania. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między CON a brakiem profilaktyki dla AEs, ciężkich AEs oraz AEs prowadzących do przerwania terapii oraz zgonu.

Najczęstszymi AEs wśród pacjentów przyjmujących CON ogółem (tj. we wszystkich grupach RCT Explorer7, $N=127$, w tym w grupie 1, która przeszła po 24 tyg. braku profilaktyki na CON) były: bóle stawów (u 10%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (u 7%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (u 6% pacjentów).

W przypadku występujących reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, zdarzenia te były częstsze w grupie CON, tj. dla każdego z 5 leczonych pacjentów wystąpił jeden dodatkowy przypadek ww. AEs związanego z leczeniem, którego nie byłoby w grupie kontrolnej ($NNH=5$; 95%CI: 2; 37).

Wyniki porównań pośrednich dla CON vs EMI oraz CON vs aPCC

Brak istotnych różnic między analizowanymi technologiami, zarówno w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) ogółem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, zgonu, jak również AEs szczególnego zainteresowania. W kontekście AEs występujących u $\geq 5\%$ pacjentów (tj. ból stawów czy infekcja górnych dróg oddechowych) również nie odnotowano istotnych różnic, dane te były tylko dostępne dla porównania CON z EMI.

Ograniczenia analizy klinicznej

Jakość dowodów obarczona jest istotnymi ograniczeniami: otwarty charakter RCT, niewielka próba oraz przerwa w leczeniu w badaniu z powodu zdarzeń zakrzepowych; brak RWE/RWD, heterogeniczność badań w ramach porównań pośrednich i brak adekwatnych bezpośrednich RCT z uwzględnieniem komparatorów (brak możliwości porównań CON vs aPCC w HBwl z powodu bardzo małej liczby pacjentów). Wyniki wymagają dalszej weryfikacji w dłuższej obserwacji.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CON w porównaniu z aPCC w HAWl

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w CMA porównującymi CON vs EMI (Hemlibra) dla populacji HAWl w rocznym horyzoncie czasowym. [redacted]

Wnioskodawca przedstawił analizę konsekwencji kosztów dla horyzontu czasowego wynoszącego 12 miesięcy poprzez zestawienie kosztów stosowania oraz efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i aPCC w HBwl. Zgodnie z oszacowaniami całkowity koszt stosowania CON wynosi [redacted]

aPCC wynoszą [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem w przypadku wniosku refundacyjnego zachodziłyby okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Progową cenę zbytu netto dla stosowania CON oraz aPCC w HAWl wnioskodawca oszacował na [redacted].

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, porównujących na podstawie CMA technologię wnioskowaną z EMI, cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Alhemo nie jest wyższy niż koszt stosowania komparatora, została oszacowana [redacted] w okresie z uwzględnieniem dawki nasycającej oraz w okresie ciągłej dawki podtrzymującej podczas stosowania w HAWl.

Cena zbytu netto oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie analizy CCA przy której koszt stosowania CON w HBwl nie jest wyższy od aPCC, to odpowiednio [redacted] w okresie z uwzględnieniem dawki nasycającej oraz w okresie ciągłej dawki podtrzymującej.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

[redacted]

Z uwagi na możliwość dostosowania indywidualnej dawki podtrzymującą leku w wysokości 0,15 mg/kg, 0,20 mg/kg oraz 0,25 mg/kg w zależności od wartości stężenia kconcizumabu w osoczu, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia w ramach dodatkowej analizy wrażliwości. Dawkę CON oszacowano na 0,212 mg/kg na podstawie średniej ważonej dawki podtrzymującej stosowanej przez pacjentów w badaniu Explorer7. Zgodnie z oszacowaniami uwzględniającymi dostosowanie dawki koszt stosowania CON w porównaniu z aPCC w analizie CUA i CCA [redacted] natomiast w porównaniu z EMI całkowity koszt stosowania CON [redacted].

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Alhemo w populacji HAWl ze środków publicznych nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o 4,46 mln zł w I roku, 4,60 mln zł w II roku i 3,70 mln zł w III roku refundacji, natomiast w populacji HBwl nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o 14,01 mln zł w I roku oraz 14,04 mln zł rocznie w II i III roku refundacji.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniające [REDAKTOWANE] dawkowanie CON oszacowane na podstawie danych z badania Explorer7, masy ciała pacjentów z hemofilią A/B obliczonych na podstawie danych NCK oraz – w dodatkowym wariancie – liczebności pacjentów oszacowane na podstawie danych NCK. [REDAKTOWANE]

Uwagi do kryteriów kwalifikacji do narodowego programu

Rada Narodowego Programu Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych zaproponowała uwzględnienie wśród kryteriów włączenia do leczenia koncezumabem: niepowodzenie ITI lub przeciwwskazania do jej podjęcia oraz nieskuteczność dotychczasowego leczenia lub brak możliwości podjęcia standardowej terapii z uwagi na brak dostępu naczyniowego. Rada Programu postuluje także zakwalifikowanie do leczenia pacjentów z HAwI i HBwI, którzy zakończyli udział w badaniu klinicznym, w którym byli leczeni koncezumabem i w momencie kwalifikacji do badania klinicznego spełniali kryteria aktualnego programu. Nie jest jednak jasne, czy kryteria włączenia należy spełnić łącznie.

Badanie Explorer7 potwierdza zgodność z częścią kryteriów Rady – wykluczano m.in. pacjentów w trakcie lub przed ITI oraz osoby z odchyleniami laboratoryjnymi, chorobami zakrzepowo-zatorowymi czy leczone emicizumabem w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Wytyczne kliniczne (NHC 2025, MASAC/NBDF 2025) dopuszczają stosowanie koncezumabu u pacjentów z HBwI po nieudanym ITI lub przeciwwskazaniach do FIX oraz podkreślają konieczność edukacji dot. postępowania w przypadku krwawień przełomowych i ryzyka zakrzepowego.

Na poziomie refundacyjnym w innych krajach, zwrócono uwagę głównie na pacjentów z HBwI po nieudanym ITI lub leczonych dotychczas czynnikami omijającymi oraz pacjentów z HAwI nietolerujących emicizumabu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne odnoszące się do zastosowania CON w populacji z HAwI, tj. pozytywną duńską Medicinrådet 2025 (skierowaną do pacjentów nietolerujących EMI), negatywną francuską HAS 2025 (w populacji ≥ 12 lat z HAwI FVIII) oraz niemiecką G-Ba 2025 wykazującą brak dodatkowej korzyści klinicznej CON. W przypadku populacji z HBwI, odnalezione rekomendacje miały charakter pozytywny (HAS 2025, Medicinrådet 2025 oraz G-Ba 2025 [wskazując na znaczną korzyść kliniczną]) lub warunkowo pozytywny (szwedzkie TLV 2025, u pacjentów z niepowodzeniem ITI).

Rekomendacje pozytywne dla populacji HBwI (wyjątek: Medicinrådet 2025 dla HAwI) uzasadniono wykazaną korzyścią kliniczną CON i zaspokojeniem potrzeby medycznej w grupie pacjentów o ograniczonych możliwościach terapii. W negatywnych rekomendacjach dla HAwI wskazano na niską wiarygodność dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo CON, wysoki koszt stosowania leku oraz dostępność alternatywnych technologii lekowych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 1. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	- Alhemo 15 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu - Alhemo 60 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu - Alhemo 150 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu - Alhemo 300 mg/3 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kod ATC	B02BX10 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie)
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Koncizumab jest przeciwciałem przeciwko inhibitorowi szlaku czynnika tkankowego (anty-TFPI). Inhibitor szlaku czynnika tkankowego (TFPI) jest inhibitorem czynnika Xa (FXa). Wiązanie koncizumabu z TFPI zapobiega hamowaniu FXa przez TFPI. Zwiększona aktywność FXa przedłuża wstępną fazę krzepnięcia i umożliwia wytworzenie wystarczającej ilości trombiny w celu utrzymania skutecznej hemostazy. Koncizumab działa niezależnie od czynnika VIII i czynnika IX.
Wskazanie zgodne ze zleceniem	profilaktyka krwawień u pacjentów od 12 r.ż. z hemofilią A lub B z obecnością inhibitora, w ramach „Narodowego programu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2024-2028”
Proponowane kryteria włączenia i wyłączenia z terapii Przewodniczącego Rady Programu	Kryteria włączenia do terapii: - profilaktyka krwawień u pacjentów od 12 r.ż. z hemofilią A lub B z obecnością inhibitora, u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia, - brak skuteczności dotychczasowej terapii lub niemożliwa standardowa terapia z uwagi na brak dostępu naczyniowego, - pacjenci z hemofilią A lub B z obecnością inhibitora, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych koncizumabem i w momencie kwalifikacji do badania klinicznego spełniali kryteria aktualnego programu. Kryteria wyłączenia z terapii: - brak skuteczności leczenia, - wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą, - wyleczenie pacjenta z hemofilii, - wystąpienie chorób lub stanów które w opinii lekarza uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia, - brak współpracy i nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących podawania i schematu leczenia oraz okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony pacjenta lub jego prawnych opiekunów, - wyłączenie na życzenie pacjenta na dowolnym etapie, - zgon pacjenta.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	13 grudnia 2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Alhemo jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej: - z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) powikłaną inhibitorem czynnika VIII; - z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII, czynnik VIII < 1%) niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII; - z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX) powikłaną inhibitorem czynnika IX; - z umiarkowaną/ciężką hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX, czynnik IX ≤ 2%) niepowikłaną inhibitorem czynnika IX.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	- Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs); - Lek oznaczony „▼” w ulotce informacyjnej produktu, tj. objęty dodatkowym monitorowaniem przez EMA. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny.
Status refundacyjny	brak finansowania ze środków publicznych

Źródło: ChPL Alhemo, Opis programu narodowego, pismo Przewodniczącego Rady Programu

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase: <https://www.tripdatabase.com/>;
- Guidelines International Network: <http://www.g-i-n.net/>;
- Guideline Central: <https://www.guidelinecentral.com/guidelines/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD): <https://ptohd.pl/artykuly/standardy/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów: <https://pthit.pl/>;
- World Federation of Hemophilia (WFH): <https://guidelines.wfh.org/>;
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): <https://www.isth.org/page/GuidanceDocuments>;
- British Society for Haematology (BSH): <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines>;
- National Bleeding Disorders Foundation (NBDF's) Medical and Scientific Advisory Council (MASAC): <https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents>;
- Medline (via Pubmed) przy użyciu haseł dotyczących jednostki chorobowej i rodzaju publikacji: guidelines, management, recommendations, treatment.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.12.2025 r. Uwzględniono najbardziej aktualne wytyczne europejskie i amerykańskie, z ostatnich 3 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Wytyczne zagraniczne, które zostały wydane przed datą rejestracji wnioskowanej technologii (13.12.2024 r.), nie uwzględniają ww. terapii w swoich zaleceniach.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTOHD 2025	Obecność inhibitora pozostaje jednym z najpoważniejszych powikłań leczenia substytucyjnego FVIII i wymaga ścisłego monitorowania oraz zmodyfikowanego podejścia terapeutycznego. Zalecenia powstały w drodze konsensusu eksperckiego i dotyczą zastosowania indukcji tolerancji immunologicznej (ITI, ang. Immune Tolerance Induction) w populacji pediatrycznej z hemofilią A powikłaną inhibitorem (HAWI) czynnika VIII. <u>Częstotliwość badań na obecność inhibitora</u> • co 10 dni ekspozycji do 50. dnia ekspozycji, a następnie co 3 miesiące (mies.) do 150. dnia ekspozycji oraz później co 6-12 mies., a także przed każdym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku wystąpienia krwawień u pacjenta stosującego profilaktykę i przyjmującego standardowe dawki czynnika VIII (FVIII); <u>Kryteria klasyfikacji inhibitora</u> • niski (<5 BU/mL), tzw. LR, ang. low responders; • wysoki (≥5 BU/mL), tzw. HR, ang. high responders; • możliwe są inhibitory przemijające (ang. transient inhibitors; spontaniczne ustąpienie <0,6 BU/mL bez zmiany ekspozycji na FVIII); <u>Warunki skutecznej eliminacji inhibitora</u> • FVIII t_{1/2} >6 h, odzysk in vivo >66%, miano ≤0,6 BU/mL); <u>Zalecenia dot. ITI i postępowania po jej niepowodzeniu</u> • ITI należy rozpocząć jak najszybciej przy mianie inhibitora >0,6 BU/mL i nie przerywać terapii na dłużej niż 2 tygodnie. • W przypadku podejrzenia inhibitora przemijającego należy przyjąć strategię „watch and wait” kontynuując profilaktykę FVIII 30-40 IU/kg/d 3×/tydz. lub co drugi dzień przez 6 mies.; jeśli inhibitor utrzymuje się, należy rozpocząć ITI. • W przypadkach niskiego miana inhibitora (<5 BU/mL) należy rozpocząć ITI niskodawkowe (50 IU/kg/dawka co drugi dzień lub 3×/tydz.) z jednoczesną profilaktyką krwawień emicizumabem w przypadku krwawień przełomowych. • W przypadku wysokiego miana inhibitora (≥5-200 BU/mL) należy rozpocząć ITI niskodawkowe (50 IU/kg co drugi dzień lub 3×/tydz.) z jednoczesną profilaktyką krwawień emicizumabem. • Brak spadku miana o ≥20% w 6 mies. (z wył. pierwszych 3 mies.) lub wzrost miana podczas ITI niskodawkowego warunkuje wdrożenie ITI wysokodawkowego, tj. 100 IU/kg/dzień wraz z jednoczesną profilaktyką emicizumabem. • Miano inhibitora >200 BU/mL (na starcie lub w trakcie ITI niskodawkowego) warunkuje wdrożenie ITI wysokodawkowego 100 IU/kg/dzień wraz z jednoczesną profilaktyką emicizumabem. • Należy monitorować miano inhibitora podczas ITI co miesiąc.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Dostęp naczyniowy: dla schematów ITI niskodawkowego co drugi dzień/3×tyg. preferowany jest dostęp obwodowy; jeśli dostęp jest utrudniony lub ITI jest podawane codziennie, należy rozważyć implantację cewnika do żyły centralnej (CVC). W przypadku niepowodzenia ITI zaleca się przerwanie ITI i kontynuowanie profilaktyki krwawień przy użyciu emicizumabu zgodnie z ChPL Hemlibra. - W przypadku ponownego pojawienia się inhibitora po jego skutecznej eliminacji dalsza eliminacja nie jest zalecana. Zamiast tego wskazana jest długoterminowa profilaktyka krwawień przy użyciu emicizumabu. - W szczególnych sytuacjach klinicznych, takich jak przeciwwskazania medyczne do implantacji cewnika do żyły centralnej w celu podawania ITI lub obecność chorób współistniejących, które uniemożliwiają regularne i systematyczne dożylnie podawanie FVIII, należy rozważyć rezygnację z ITI i ewentualne zastępcze wdrożenie długoterminowej profilaktyki krwawień przy użyciu emicizumabu. - Jeśli miano inhibitora FVIII nie zmniejszy się o co najmniej 20% maksymalnego wykrytego miana inhibitora FVIII w ciągu dowolnych 6 mies. (z wyłączeniem pierwszych 3 mies. po rozpoczęciu ITI), lub jeśli miano inhibitora podczas stosowania wysokodawkowego schematu ITI przez co najmniej 6 mies. wzrośnie, ITI można uznać za nieskuteczną i rozpocząć długoterminową profilaktykę krwawień przy użyciu emicizumabu. - Po udanej ITI należy wznowić profilaktykę krwawień zgodnie z protokołem „Profilaktyka krwawień u dzieci z hemofilią A i B”. W przypadku, gdy u pacjentów ma zostać wdrożona profilaktyka krwawień przy użyciu emicizumabu zgodnie z ChPL Hemlibra, należy kontynuować podawanie FVIII w niskiej dawce 20-30 j./kg raz w tygodniu w celu utrzymania tolerancji immunologicznej na FVIII. <u>Profilaktyka krwawień u pediatrycznych pacjentów z HAwł ogółem:</u> - Zaleca się profilaktykę krwawień emicizumabem u każdego dziecka z HAwł w trakcie ITI i długoterminowo przy niepowodzeniu ITI lub re-pojawieniu się inhibitora. - Podawanie emicizumabu należy rozpocząć od 4 dawek nasycających 3 mg/kg podawanych raz w tygodniu, następnie podając dawkę podtrzymującą 1,5 mg/kg raz w tyg. lub 3 mg/kg co 2 tyg., lub 6 mg/kg co 4 tyg. <i>Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>
PTOiHD 2022	Rekomendacje opracowane pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej przygotowano na podstawie aktualnych wytycznych międzynarodowych (stan na 2022 r.). Zalecenia dotyczą postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B. <u>Zalecenia dot. ITI</u> - Celem długofalowym jest eliminacja inhibitora przez ITI, która jest skuteczna u ok. 80% pacjentów z hemofilią A i u ok. 25-30% chorych z hemofilią B. Obecnie za sukces ITI przyjmuje się niewykrywalne miano inhibitora (<0,6 BU/ml), odzysk FVIII w osoczu ≥66% wartości należnej, prawidłowy czas półtrwania FVIII (≥6 godz.). - U pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem (HBwI) procedura ITI jest zbliżona do stosowanej u chorych na hemofilię A, ale możliwość wystąpienia powikłań w postaci reakcji anafilaktycznej lub zespołu nerczycowego jest wyższa. <u>Leczenie doraźne</u> - Stosowanie koncentratów FVIII lub FIX, nawet w dużych dawkach, jest nieskuteczne u pacjentów z wysokim mianem inhibitora. - W razie wystąpienia krwawienia zaleca się stosowanie leczenia omijającego, w tym: koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) w dawce 50-100 j./kg m.c. co 8-12 godz. lub rFVIIa w dawce 90 -120 µg/kg m.c. co 2-4 godz. lub rFVIIa 270 µg/kg m.c. w dawce jednorazowej. - W razie niepowodzenia leczenia jednym z wymienionych leków możliwe jest zastosowanie obu preparatów jednocześnie lub sekwencyjnie, jeden po drugim. <u>Profilaktyka</u> - U chorych z trwale utrzymującym się inhibitorem, po niepowodzeniu ITI oraz u chorych, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do ITI lub nie wyrazili zgody na ten rodzaj terapii, a także w trakcie ITI, jeśli u pacjentów występują nawracające krwawienia można zastosować leczenie profilaktyczne przy użyciu aPCC lub rFVIIa. - Profilaktykę z zastosowaniem aPCC należy rozpocząć od dawki 50 j./kg m.c. podawanej 3 razy w tygodniu przez okres 12 tygodni. Jeśli odpowiedź na aPCC jest niezadowolająca (tj. zmniejszenie częstości krwawień o <50% i/lub brak znaczącej poprawy jakości życia), to należy zwiększyć dawkę preparatu do 85 j./kg m.c. 3 razy w tygodniu (lub co drugi dzień, zależnie od konieczności) przez kolejnych 12 tygodni, po czym ponownie ocenić stan kliniczny pacjenta. Jeżeli mimo zwiększenia dawki i częstości podawania leku nie uzyskuje się pożądanego odpowiedzi klinicznej, należy rozważyć inną strategię leczenia. - Ponadto, pacjenci z ciężką HAwł o wysokim mianie, po niepowodzeniu ITI, mają dostęp do leczenia emicizumabem. <i>Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytoczne zagraniczne	
NHC 2025 (kraje nordyckie)	Nordic Hemophilia Council (NHC) publikuje kompleksowe wytyczne dot. diagnostyki i leczenia zaburzeń krzepnięcia, w tym hemofilii i choroby von Willebranda (aktualizacja wrzesień 2025). <u>Zalecenia ogólne w zakresie profilaktyki hemofilii</u> - Profilaktyka pierwotna jest zalecana w przypadku ciężkiej hemofilii od ok. 1 roku życia, zanim wystąpią krwawienia do stawów. - Pacjenci z umiarkowaną hemofilią z poziomem czynnika krzepnięcia 1-2 IU/dl powinni otrzymać profilaktykę pierwotną. Profilaktykę należy kontynuować w wieku dorosłym oraz u pacjentów w podeszłym wieku. - Zaleca się stosowanie produktów rekombinowanych zamiast osoczipochodnych, gdy są dostępne. W rodzinach z wysokim ryzykiem wystąpienia inhibitorów wybór terapii należy omówić. - Jeśli terapia jest refundowana, rFVIII-Fc-VWF-XTEN (rekombinowany czynnik VIII o ultra-wydłużonym czasie półtrwania) jest zalecany dla większości pacjentów z hemofilią A leczonych koncentratami czynnika, zwłaszcza gdy dochodzi do krwawień przełomowych lub pojawiają się trudności z przestrzeganiem profilaktyki przy stosowaniu innych produktów FVIII. Emicizumab jest zalecany do profilaktyki u pacjentów z HAwI. Jeśli terapia jest refundowana, zaleca się omówienie możliwości stosowania profilaktyki emicizumabem u pacjentów bez inhibitorów. Zaleca się dostosowanie odstępów dawkowania tak, aby zużywać całe fiołki emicizumabu, jeśli jest to możliwe. - FIX EHL jest zalecany dla większości pacjentów z hemofilią B, zwłaszcza gdy występują krwawienia przełomowe podczas profilaktyki standardowym FIX lub problemy z przestrzeganiem terapii. Jeśli terapia jest refundowana, koncizumab jest zalecany do profilaktyki u pacjentów z HBwI. - Jeśli terapia jest refundowana, marstacymab może być rozważany w przypadku trudnego dostępu żylnego u pacjentów z hemofilią B lub u pacjentów z hemofilią A z ADA przeciw emicizumabowi. <u>Profilaktyka u pacjentów z HAwI</u> - Preferowana profilaktyka emicizumabem (opcja pierwszego wyboru) u pacjentów z HAwI, u których profilaktyka FVIII jest niewystarczająca. Może być stosowany zarówno w trakcie ITI, jak i po niepowodzeniu ITI. Emicizumabu nie należy rutynowo łączyć z aPCC, a jeśli już, to w dawkach nieprzekraczających 100 U/kg/dobę, ze względu na ryzyko wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii (TMA) i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Drugą linią profilaktyki w HAwI, jeśli są dostępne, mogą być tzw. terapie rebalansujące, np.: koncizumab, rFVIIa w dawkach 90-270 µg/kg raz dziennie dożylnie. Poprawę hemostatyczną należy oceniać jako zmniejszenie liczby istotnych krwawień o ≥ 50%. - W przypadku braku możliwości – rozważa się rFVIIa (aPCC tylko wyjątkowo). <u>Profilaktyka u pacjentów z HBwI</u> Pierwszym wyborem w profilaktyce HBwI są: rFVIIa w dawce 90-270 µg/kg raz dziennie dożylnie oraz – jeśli dostępne – terapie rebalansujące, np. koncizumab. - Drugą opcją jest aPCC, natomiast aPCC zawiera czynnik IX, dlatego nie może być podawany pacjentom, u których wystąpiły reakcje alergiczne na FIX lub zespół nerczycowy. - Profilaktyka zależna od możliwości tolerancji FIX i reakcji alergicznych. Alternatywnie rFVIIa. <u>Zalecenia dot. ITI w HAwI</u> - U pacjentów z łagodną/umiarkowaną hemofilią A należy wziąć pod uwagę możliwość samoistnej remisji inhibitora (≈20%), dlatego przed rozpoczęciem specyficznego leczenia ukierunkowanego na indukcję tolerancji warto rozważyć strategię „watch and wait” (obserwacji i odroczenia leczenia). - Dzieci i dorośli z potwierdzonym inhibitorem LR leczeni profilaktycznie FVIII powinni kontynuować regularną terapię FVIII, aby indukować tolerancję, przy równoczesnym powtarzaniem oznaczaniu miana inhibitora oraz ocenę powrotu do zdrowia. - U pacjentów z utrzymującymi się inhibitorami lub krwawieniami można rozważyć emicizumab. - Dzieci i dorośli z inhibitorem HR powinni stosować emicizumab w celu kontroli krwawień podczas ITI. - Należy omówić zasadność ITI z pacjentem i rodziną, ponieważ jest to jedyna obecnie metoda eliminująca odpowiedź immunologiczną i umożliwiającą dostęp do wszystkich opcji terapeutycznych w przyszłości. - Z uwagi na udokumentowaną skuteczność emicizumabu w kontroli krwawień u pacjentów z HAwI, konieczność ITI powinna być oceniana indywidualnie. Należy wziąć pod uwagę m.in.: obciążenie terapią, koszty, konieczność założenia portu naczyniowego, ograniczone dane dotyczące trwałości efektu ITI. - ITI można rozpocząć natychmiast, niezależnie od miana inhibitora. - ITI u pacjentów stosujących emicizumab: zaleca się schemat niskodawkowy, stosując FVIII SHL lub EHL, np. 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu jako podejście początkowe. Ultra-długodziałające preparaty FVIII, jak efanezoktokog alfa, mogą mieć potencjalne korzyści, ale brakuje obecnie danych klinicznych potwierdzających ich skuteczność w ITI. - ITI u pacjentów nieotrzymujących emicizumabu: wysokodawkowy schemat FVIII wydaje się skracać czas do uzyskania ujemnego miana inhibitora. Ponieważ krwawienia występują głównie w tym okresie, zaleca się: 100-200 j.m./kg FVIII codziennie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Brak spójnych danych wskazujących wyższość jednego typu produktu nad innym. W przypadku niepowodzenia ITI należy rozważyć dodanie immunosupresji. • Zmiana schematu ITI lub jego przerwanie powinna być brana pod uwagę, jeśli przez 4-6 mies. nie obserwuje się istotnego spadku miana inhibitora lub poprawy klinicznej. • U pacjentów z hemofilią A z utrwalonym inhibitorem HR, u których ITI zakończyło się niepowodzeniem, należy z ostrożnością ocenić ponownie strategię dalszego leczenia. • Po skutecznej ITI dawki FVIII należy stopniowo redukować do schematu profilaktyki standardowej. U pacjentów stosujących emicizumab brakuje obecnie danych, które pozwoliłyby określić optymalną strategię redukcji FVIII po uzyskaniu tolerancji. <u>Zalecenia dot. ITI w HBwI</u> • Głównym celem terapii u wszystkich pacjentów z hemofilią B – zarówno dzieci, jak i dorosłych – powinno być wyeliminowanie inhibitora i indukcja tolerancji. • Dzieci i dorośli z potwierdzonym inhibitorem LR, u których nie występują reakcje alergiczne na FIX, mogą kontynuować regularne leczenie czynnikiem IX w celu indukcji tolerancji. • Oprócz oznaczeń inhibitora ważna jest również ocena odzysku FIX, ponieważ pacjenci z hemofilią B mogą mieć niskie miano inhibitora, ale bardzo krótki czas półtrwania czynnika. • U pacjentów z utrwalonym inhibitorem HR, bez objawów alergii, można stosować: 100-200 j.m./kg FIX dziennie. • Immunosupresja powinna być rozważana jako terapia pierwszego wyboru u wszystkich pacjentów z hemofilią B z alergią na FIX oraz u pacjentów z wysokim mianem inhibitora, np.: rytuksymab, protokół Beutela, szczególnie gdy współistnieje alergia na FIX. • U pacjentów z hemofilią B, u których ITI (z immunosupresją lub bez) zakończyło się niepowodzeniem lub u których występuje alergia na FIX, ITI można przerwać, a następnie rozważyć zastosowanie terapii rebalansujących w trybie rozszerzonego dostępu (ang. compassionate use). • Po skutecznej ITI dawki czynnika należy stopniowo zmniejszać, przechodząc do regularnej profilaktyki. <i>Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>
MASAC/NBDF 2025 (USA)	<u>Nowe zalecenia dot. terapii rebalansujących u chorych na hemofilię</u> • Koncezumab może być rozważany jako rutynowa profilaktyka w celu zapobiegania lub zmniejszenia częstości epizodów krwawienia u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią A lub B, zarówno z inhibitorami, jak i bez inhibitorów. UWAGA: Koncezumab podaje się raz dziennie podskórnie, za pomocą wielodawkowego wstrzykiwacza (pen), w oparciu o dawkowanie zależne od masy ciała. Koncezumab podawany jest w dawce nasycającej 1 mg/kg w dniu 1, a następnie w dawce podtrzymującej 0,2 mg/kg raz dziennie począwszy od dnia 2. Dawki podtrzymujące mogą wymagać dostosowania na podstawie monitorowania stężenia koncezumabu w osoczu. Pierwsze oznaczenie poziomu leku powinno być wykonane po 4., a przed 8 tyg. stabilnej terapii podtrzymującej. W miarę gromadzenia doświadczeń z praktyki codziennej zalecenia dotyczące monitorowania laboratoryjnego mogą wymagać aktualizacji. Dodatkowe informacje można znaleźć w ChPL. Koncezumab może powodować podwyższenie stężenia fibryny D-dimer oraz fragmentu protrombiny 1+2, lecz nie wpływa na standardowe laboratoryjne badania krzepnięcia, takie jak PT/INR i aPTT. Przy przechodzeniu z innych produktów na koncezumab należy uwzględnić okres półtrwania poprzedniej terapii, aby zapewnić jej pełne „wypłukanie”, np. 12 godzin – rFVIIa, 48 godzin – aPCC, 24 godziny – produkt FVIII lub FIX o standardowym okresie półtrwania (SHL). Brak danych dotyczących przejścia z terapii mimetykiem FVIII lub terapii obniżającej antytrombinę na koncezumab. Pełny okres wypłukania dla emicizumabu wynosi 6 miesięcy. Po zakończeniu stosowania fitusiranu, czas utrzymywania się aktywności antytrombiny poniżej 60% (mającej istotny wpływ na hemostazę) wynosi również ok. 6 miesięcy. Wraz z rozszerzaniem się dostępnych nowych terapii hemofilii należy każdorazowo brać pod uwagę okres półtrwania i czas wypłukania danego leku przy planowaniu przejścia na koncezumab w profilaktyce. • Koncezumab stosuje się w celach profilaktycznych, a nie do leczenia epizodów krwawienia. UWAGA: Osoby z hemofilią otrzymujące profilaktykę koncezumabem powinny mieć opracowany plan postępowania w przypadku krwawień przełomowych, przygotowany we współpracy ze swoim ośrodkiem leczenia hemofilii. Ze względu na ograniczone doświadczenie w okresie okołoperacyjnym, ogólnie zaleca się wstrzymanie koncezumabu co najmniej 4 dni przed większym zabiegiem. Koncezumab może zostać wznowiony 10-14 dni po operacji w tej samej dawce podtrzymującej, bez ponownego podania dawki nasycającej. Koncezumab może być kontynuowany podczas niektórych drobnych zabiegów/procedur. • Pacjenci powinni być edukowani w zakresie ryzyka, objawów i sygnałów ostrzegawczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. UWAGA: Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią objawy zakrzepicy. Żyłne i tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u 1,9% (6/320) pacjentów, z których wszyscy mieli dodatkowe czynniki ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Trzy z tych zdarzeń wystąpiły w marcu 2020 r., co doprowadziło do czasowego wstrzymania programu badań klinicznych. Po obniżeniu dawki koncezumabu i zaostrzeniu protokołu monitorowania nie odnotowano kolejnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Jednoczesne stosowanie systemowych leków przeciwfibrinolitycznych nie było badane i zwykle powinno być unikane. Można rozważyć miejscowe stosowanie środków przeciwfibrinolitycznych. <i>Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ISTH 2024 (globalne)	Zalecenia dot. profilaktyki i leczenia hemofilii A i B w oparciu o panel ekspercki i przegląd literatury. Przedmiotowe zalecenia nie odnoszą się do HBwI. - U osób z ciężką postacią hemofilii powikłanej inhibitorem sugeruje się stosowanie profilaktyki zamiast leczenia doraźnego krwawień (zalecenie warunkowe, ⊕⊕○○). - U osób z ciężką postacią HAwI, zaleca się stosowanie profilaktyki z wykorzystaniem EMI zamiast BPA (zalecenie warunkowe, ⊕○○○). - U osób z ciężką hemofilią A i wysokim mianem inhibitora, które będą rozpoczynać terapię ITI, sugeruje się stosowanie koncentratów FVIII w niskich lub wysokich dawkach (zalecenie warunkowe, ⊕○○○). - U osób z ciężką HAwI, które poddawane są zabiegom inwazyjnym wymagającym leczenia przy użyciu BPA, sugeruje się stosowanie rFVIIa lub aPCC (zalecenie warunkowe, ⊕○○○). - U osób z ciężką HAwI, u których występują krwawienia do stawów, sugeruje się leczenie rFVIIa za pomocą trzech dawek 90 µg/kg podawanych co 3 godziny lub jednorazowej dawki 270 µg/kg (zalecenie warunkowe, ⊕○○○). <i>Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> <i>Wytyczne używają standardu GRADE w zakresie zaleceń.</i> ⊕○○○ - dowody o bardzo niskiej pewności ⊕⊕○○ - dowody o niskiej pewności ⊕⊕⊕○ - dowody o umiarkowanej pewności ⊕⊕⊕⊕ - dowody o wysokiej pewności
MASAC/NBDF 2024 (USA)	- Do leczenia i/lub zapobiegania epizodom krwawienia u pacjentów z HAwI/HBwI zostały zatwierdzone BPA (aPCC/rFVIIa) i emicizumab (tylko w przypadku hemofilii A). - Leki te nie są wzajemnie wymienne. Wybór produktu zależy od wielu czynników, w tym rodzaju odpowiedzi na antygen, aktualnego miana inhibitora, lokalizacji krwawienia, wcześniejszej odpowiedzi na produkty czy dostępności nowych danych. - W przypadku inhibitorów o wysokim mianie, najlepszą opcją eliminacji inhibitora jest ITI. - Stosowanie każdego z ww. leków wiąże się z ryzykiem zakrzepów. Ważne jest, aby lekarze i pacjenci nie przekraczali zalecanych dawek, aby uniknąć ryzyka zakrzepicy. W szczególności u pacjentów stosujących profilaktykę z użyciem emicizumabu, należy unikać jednoczesnego stosowania aPCC w trakcie i do 6 mies. po zakończeniu terapii emicizumabem. <i>Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 3. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
HAwI: - emicizumab (EMI); - aPCC (koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny); HBwI: - aPCC	TAK	Pacjenci z hemofilią powikłaną inhibitorem mają obecnie dostęp do refundowanego EMI oraz terapii omijającej (BPA) z zastosowaniem aPCC lub rFVIIa (off-label). W populacji wymagającej rutynowej profilaktyki opcją preferowaną, głównie ze względu na wyższą skuteczność w zapobieganiu krwawieniom, jest EMI. Lek ten nie może być jednak stosowany u pacjentów z HBwI, w przypadku których jedyną możliwością rutynowej profilaktyki pozostają BPA.	Wybór komparatorów zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że komparatorem dla wnioskowanej technologii powinien być również rFVIIa (eptakog alfa), mimo stosowania off-label, co potwierdza opinia prof. Zając-Spychały. Analiza danych NCK wskazuje, że rFVIIa był stosowany w profilaktyce krwawień przez 2, 2 i 3 pacjentów w wieku od 12 lat z ciężką HAwI odpowiednio w latach 2023-2025 r oraz przez 1 pacjenta z HBwI w 2025 roku (patrz rozdział 3.4 Analiza danych Narodowego Centrum Krwi).

3.4. Analiza danych Narodowego Centrum Krwi

W toku prac analitycznych analitycy Agencji wystąpili do Narodowego Centrum Krwi z prośbą o udostępnienie danych dotyczących liczby pacjentów z hemofilią A i B leczonych w Narodowym Programie Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych. Otrzymane dane, pochodzące z systemu teleinformatycznego SMPT, obejmowały pełne lata 2023-2025 i dotyczyły liczby pacjentów, ich wieku, masy i typu hemofilii wraz z fenotypem krwotocznym, stosowanej przez nich technologii lekowej wraz ze wskazaniem, daty wygenerowania i odbioru zlecenia, ilości wydanej substancji oraz jej kosztu. W odpowiedzi NCK zaznaczono, że Centrum posiada dane o liczbie pacjentów poddanych ITI, jednak nie dysponuje informacją o powodzeniu procedury, tj. eradykacji inhibitora.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca wskazał, że rFVIIa (eptakog alfa) jest dostępny we wnioskowanym wskazaniu, tj. zapobieganiu krwawieniom, jako off-label oraz ujął jego koszt w leczeniu doraźnym w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet. Nie uwzględnił jednak możliwości stosowania rFVIIa off-label w profilaktyce i nie przyjął go jako komparatora. Dane NCK wskazują, że rFVIIa jest stosowany off-label, w profilaktyce domowej krwawień u 2-3 pacjentów z ciężką HAWl oraz (w 2025 roku) u 1 pacjenta w wieku pow. 12 lat z HBwl. Również ekspertka, prof. Zając-Spychała, podała, że rFVIIa jest stosowany w profilaktyce krwawień u pacjentów z populacji docelowej, zaznaczając, że stosowanie innego czynnika omijającego (aPCC), jest obecnie niezalecane i stosowane u minimalnego odsetka pacjentów. Zgodnie z pozyskanymi danymi NCK, w latach 2023-2025 profilaktycznie aPCC stosowało 9-4 pacjentów od 12 r.ż. z HAWl oraz 1 pacjent z HBwl. Ponadto u części pacjentów z niskim mianem inhibitora kontynuuje się profilaktykę czynnikiem krzepnięcia.

Tabela 4. Liczebność pacjentów z ciężką HAWl i HBwl na podstawie danych NCK za lata 2023-2025

Populacja	HAWl			HBwl		
	2023	2024	2025	2023	2024	2025
Pacjenci ogółem	88	90	74	9	8	9
Pacjenci stosujący profilaktykę	29	27	22	2	3	3
Pacjenci ≥ 12 r.ż.	76	71	59	2	5	5
Pacjenci ≥ 12 r.ż. poddani ITI	3	1	2	1	-	-
Pacjenci ≥ 12 r.ż. stosujący profilaktykę	25	23	20	2	3	3
Pacjenci ≥ 12 r.ż. stosujący profilaktykę czynnikami krzepnięcia	14	12	13	1	2	2
Pacjenci stosujący EMI*, NPLH	73	85	86	-		
Pacjenci stosujący aPCC**	17	17	9	1	1	1
Pacjenci stosujący aPCC – profilaktyka	13	13	6	1	1	1
Pacjenci ≥ 12 r.ż. stosujący aPCC – profilaktyka	9	9	4	1	1	1
Zużycie aPCC [mln j]**	7,11	3,76	3,15	0,50	0,54	0,65
Pacjenci stosujący FVIIa**	23	32	22	3	4	4
Pacjenci stosujący FVIIa – profilaktyka	2	2	3	-	-	1
Pacjenci ≥ 12 r.ż. stosujący FVIIa – profilaktyka	2	2	3	-	-	1

*brak danych o wieku pacjentów oraz fenotypie hemofilii (łagodny, umiarkowany, ciężki)

**leczenie domowe (profilaktyka i leczenie krwawień) – grupy uwzględnione przez wnioskodawcę w obliczaniu zużycia aPCC oraz przyjęte przez analityków Agencji dla określenia wielkości populacji pacjentów otrzymujących rFVIIa

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	rutynowa profilaktyka krwawień u osób dorosłych i młodzieży od 12 r.ż. chorych na HAwI lub HBwI.	nie określono	-
Interwencja	koncizumab (CON) podawany podskórnie, raz dziennie w schemacie zgodnym z ChPL	nie określono	-
Komparatory	HAwI: - emicizumab (EMI) w dawkowaniu zgodnym z ChPL; - koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) w dawkowaniu zgodnym z ChPL; HBwI: - aPCC w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	nie określono	Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 3.3 niniejszego opracowania Agencji.
Punkty końcowe	- punkty końcowe dot. rocznego wskaźnika krwawień (ABR): - epizody krwawienia spontanicznego i pourazowego, - epizody krwawienia spontanicznego, - epizody krwawienia do stawów, - epizody krwawienia do stawu docelowego, - wszystkie epizody krwawień; - jakość życia; - hospitalizacje; - profil bezpieczeństwa, w tym zdarzenia niepożądane (AEs) ogólne (w tym poważne zdarzenia niepożądane, SAE, ang. serious adverse events), AEs szczególnego zainteresowania (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, reakcja nadwrażliwości, reakcja w miejscu wstrzyknięcia) oraz AEs szczegółowe występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	nie określono	-
Typ badań	badania eksperymentalne z randomizacją lub bez, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CON względem komparatorów, a w przypadku ich braku - badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami lub badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo CON;	- opisy pojedynczych przypadków; - dowody naukowe opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych; - badania jednoramienne dla komparatorów	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- przeglądy systematyczne, w których uwzględniono CON; - badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania typu RWD) oceniające efektywność rzeczywistą CON; - raporty z badań klinicznych; - doniesienia konferencyjne uwzględniano wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.		
Inne kryteria	publikacje w języku polskim lub angielskim	badania opublikowane w języku innym niż język polski/angielski	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wnioskowanej technologii lekowej, tj. koncizumabu (CON) w zakresie rutynowej profilaktyki krwawień u osób dorosłych i młodzieży od 12 r.ż. z HAwI lub HBwI, do analizy klinicznej włączono:

- **2 RCT dla porównania CON vs brak profilaktyki:**
 - **RCT Explorer7** (Matsushita 2023 oraz Jimenez Yuste 2022, Mathisas 2023, Shapiro 2022, Tran 2024, Castaman 2023);
 - **RCT Explorer4** jako badanie uzupełniające, niespełniające kryteriów włączenia do analizy (Shapiro 2019, Mancuso 2022, Lee 2019, Shapiro 2022);
 - *Z przyp. analityków Agencji:* w związku z innymi kryteriami włączenia, charakterem uzupełniającym badania oraz dostępnością bardziej aktualnych danych, odstąpiono od szczegółowego opisywania wyników tego RCT, zwracając przy tym uwagę, że szczegółowy opis znajduje się w analizie wnioskodawcy (rozdz. 4 i 5 oraz Aneks E.1);
- **trzy przeglądy systematyczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo CON** oraz innych terapii w leczeniu pacjentów z HAwI i HBwI, w tym również pacjentów z inhibitorami (Pasca 2022, Olasupo 2024 oraz Siddiqui 2025):
 - **przegląd Pasca 2022** oceniony przez wnioskodawcę jako krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR 2 dot. podsumowania wszystkich dostępnych publikacji w zakresie stosowania CON u pacjentów z hemofilią A i B (opublikowanych w latach 2012–2021);
 - *Komentarz analityków Agencji:* W opinii analityków Agencji, przegląd ten nie spełnia jednak wymogów przeglądu systematycznego. Dokument Pasca 2022 jest narracyjnym przeglądem literatury, który porządkuje istniejące dane o CON, ale nie stosuje rygorystycznej, odtwarzalnej metodologii wymaganej dla systematycznych przeglądów (np. wyszukiwanie dowodów tylko w jednej bazie danych – Medline, brak rejestracji w PROSPERO / brak protokołu, brak jasnej struktury PICO czy kryteriów włączenia i wyłączenia badań);
 - **przegląd systematyczny Olasupo 2024** oceniony przez wnioskodawcę jako wysokiej jakości wg AMSTAR 2 dot. oceny efektów (klinicznych, ekonomicznych, zgłaszanych przez pacjentów i zdarzeń niepożądanych) terapii innych niż czynniki krzepnięcia w zapobieganiu krwawieniom i powikłaniom związanym z krwawieniem u osób z wrodzoną hemofilią A lub B jak np. CON, emicizumab czy fitusiran;
 - **przegląd systematyczny Siddiqui 2025** oceniony przez wnioskodawcę jako krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR 2 dot. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa CON stosowanego profilaktycznie u osób z hemofilią A lub B, z inhibitorami i bez inhibitorów – na podstawie dostępnych randomizowanych badań klinicznych (w tym Explorer4).

W najbardziej aktualnym przeglądzie systematycznym **Siddiqui 2025** potwierdza się, że CON jest skuteczny i bezpieczny u pacjentów z HAwI/HBwI, zapewniając istotną redukcję krwawień i brak

sygnałów ciężkich zdarzeń niepożądanych (AEs, w tym zakrzepów. Immunogenność występuje, natomiast nie ma znaczenia klinicznego, tj. przeciwciała nie neutralizują działania leku, jak również nie wpływają na istotne punkty końcowe. W przeglądzie podkreśla się potrzebę monitorowania długoterminowego leku, ale dostępne dane pozostają pozytywne dla większości analizowanych punktów końcowych.

Przegląd systematyczny **Olasupo 2024 (Cochrane'a)** wykazał, że nieczynnikowe terapie profilaktyczne jak emicizumab, fitusiran czy CON, skutecznie zmniejszają liczbę krwawień u osób z HAwI/HBwI w porównaniu z tzw. leczeniem „na żądanie”. Wnioskowana technologia, tj. CON, oceniana w dwóch badaniach u osób z inhibitorami, zmniejsza roczną liczbę krwawień (ABR), w tym spontanicznych i stawowych, oraz zwiększa odsetek pacjentów bez krwawień. Jednak pewność dowodów dla CON w porównaniu do pozostałych analizowanych terapii była niska lub bardzo niska ze względu na brak zaślepienia, niewielkie próby i istotne problemy metodologiczne. Profil bezpieczeństwa CON został uznany jako akceptowalny, tj. liczba ciężkich AEs nie różniła się od grupy kontrolnej, choć częściej obserwowano łagodne AEs. Wyniki tego przeglądu również wskazują na potrzebę dalszych badań celem potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa.

Z kolei narracyjny przegląd **Pasca 2022** podsumował 13 badań dot. CON (w tym Explorer4), wskazując, że CON skutecznie zwiększa tworzenie trombiny i obniża częstość krwawień u pacjentów z hemofilią A i B, w tym z inhibitorami. Zgodnie z nim, leczenie jest generalnie dobrze tolerowane, choć odnotowano sporadyczne zdarzenia zakrzepowe, wymagające modyfikacji dawkowania. Terapia podskórna jest potencjalnym przełomem szczególnie dla pacjentów z hemofilią B oraz dzieci, natomiast autor przeglądu wskazuje na potrzebę dalszych badań (w szczególności 3 fazy) i monitorowania bezpieczeństwa długoterminowego.

- 2 RCT dla komparatorów, tj. **HAVEN-1** (dla EMI vs brak profilaktyki) i **FEIBA-NF** (dla aPCC vs brak profilaktyki), których wyniki posłużyły do wykonania **porównania pośredniego metodą Buchera** przez wnioskodawcę w zakresie CON vs ww. komparatory;
- oraz w celu uzupełnienia niniejszej analizy uwzględniono [REDACTED]

Analitycy Agencji przeprowadzili również wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*concizumab, Alhemo*) i wnioskowanego wskazania (*prophylaxis, hemophilia A or B*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 5 marca 2026 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych.

Nie odnaleziono też badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (RWE/RWD) wnioskowanej terapii.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RCT Explorer7 <i>(NCT04083781, Matsushita 2023, Jimenez Yuste 2022, Mathisas 2023, Shapiro 2022, Tran 2024, Castaman 2023)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S	Typ: otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie IIIa fazy Liczba ośrodków: 70 ośrodków, z 27 krajów, w tym z Polski (4 ośrodki) Randomizacja: tak, 1:2 Zaslepienie: nie, badanie otwarte Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości) Liczba ramion: 4 Okres obserwacji (OB): 24-32 tyg. fazy głównej* + 128-136 tyg. fazy przedłużonej + 7 tyg. dodatkowej obserwacji * Leczenie CON zostało chwilowo wstrzymane w marcu 2020 r. przez komisję ds. bezpieczeństwa sponsora i FDA, w związku z wystąpieniem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych niezakończonych zgonem u 3 pacjentów otrzymujących CON. Kontynuowano leczenie dorażne lub terapie alternatywne wg uznania badacza. Dokonano aktualizacji protokołu badania i wznowiono leczenie, jednak nie wprowadzono żadnych zmian w kryteriach wyłączenia z badania.	Grupa interwencji (grupa 2): • koncizumab (CON, n=33) podskórnie, raz dziennie, • schemat dawkowania: dawka nasycająca 1 mg/kg masy ciała (m.c.), następnie 0,20 mg/kg m.c. dziennie; Grupa kontrolna (grupa 1): • brak profilaktyki – leczenie dorażne sprzed badania (n=19); <u>Grupy dodatkowe – populacja nierandomizowana:</u> • grupa 3: pacjenci z badania Explorer4, kontynuujący leczenie profilaktyczne CON (n=21) • grupa 4: pacjenci, którzy przyjmowali wcześniej profilaktykę lekami omijającymi, natomiast w ramach badania przyjmują terapię profilaktyczną CON (n=60); W RCT Explorer7 dozwolono stosowanie leczenia dorażnego krwawień przebiegających – rFVIIa, aPCC oraz ByClot. Utracone obserwacje: w randomizowanych grupach CON vs brak profilaktyki, odpowiednio 15% vs 26% [po 5 pacjentów], głównie z powodu wycofania zgody lub zgonu pacjenta w trakcie badania	Kryteria włączenia: • pacjenci z HAwI i HBwI; • wiek ≥ 12 lat; • masa ciała ≥ 25 kg w trakcie skringingu; • recepta lub leczenie lekami omijającymi w ciągu 24 tyg. poprzedzających skringing (w przypadku pacjentów, którzy nie zostali przeniesieni z badania Explorer4). Kryteria wykluczenia, m.in.: • nadwrażliwość na substancję badaną; • udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym [5 okresów półtrwania / 30 dni przed skringingiem], wyjątek: pacjenci z RCT Explorer4; • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, w tym: płytki krwi $\leq 100 \times 10^9/l$; fibrynogen poniżej dolnej granicy normy podczas skringingu; dysfunkcja wątroby: ALT $> 3 \times$ powyżej górnej granicy normy (GGN) i/lub AST $> 3 \times$ powyżej GGN; w połączeniu z bilirubiną całkowitą $> 1,5$ powyżej GGN; dysfunkcja nerek: eGRF ≤ 30 ml/min/1.73mkw. dla kreatyniny w surowicy, w trakcie skringingu; • znane dziedziczne/nabyte zaburzenia krzepnięcia krwi inne niż wrodzona hemofilia; • choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie lub aktualne objawy/leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej lub wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych zgodnie z opinią badacza; • ogólnoustrojowy stan zapalny wymagający leczenia; • leczenie emicizumabem w ciągu 180 dni przed skringingiem; • trwające lub planowane leczenie ITI; • jakiegokolwiek zaburzenia wg badacza, które mogą zagrażać bezpieczeństwu pacjenta lub przestrzeganiu protokołu.	Pierwszorzędowy: • roczna częstość krwawień (ABR, ang. annualized bleeding rate) definiowana jako porównanie leczonych epizodów krwawienia samoistnego (spontanicznego) i pourazowego w grupie 1 i grupie 2 Pozostałe (kluczowe): • liczba leczonych spontanicznych krwawień; • liczba krwawień dostawowych i do stawu docelowego; • jakość życia (SF-36v2); • bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, AEs).

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4 i aneksie E.1, AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa terapii koncizumabem (CON) w rutynowej profilaktyce krwawień u osób dorosłych i młodzieży od 12 r.ż. z HAWl lub HBwl, wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library z datą odcięcia: 12 stycznia 2024 r. a następnie 5 maja 2025 r. Przeszukano również Google Scholar, rejestry badań klinicznych, strony internetowe agencji regulatorowych, NovoNordisk oraz abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy RCTs oraz przeglądów systematycznych zgodnie z rekomendowanymi narzędziami.

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej dwóch RCT Explorer7 i Explorer4 odnoszących się do stosowania CON zgodnie z Cochrane RoB2. Dla ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego w badaniach Explorer7 i Explorer4 oceniano ogółem jako niskie. Zarówno projekt badań, jak i ich przebieg oraz raportowanie są prawidłowe i przejrzyste, co potwierdza trafność wyników. Jednak trzeba mieć na uwadze, że w oba ww. RCTs miały charakter otwarty a osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma podawanej interwencji.

W przypadku uwzględnionych badań wtórnych, oceniono je przy pomocy narzędzia AMSTAR-2, odpowiednio jako krytycznie niskiej jakości – przegląd Pasca 2022, wysokiej jakości – przegląd Olasupo 2024 oraz średniej jakości – przegląd Siddiqui 2025. Należy podkreślić, że przegląd Pasca 2022 nie jest przeglądem systematycznym, więc jego jakość nie powinna być oceniana wg AMSTAR-2. Do oceny jakości tego rodzaju przeglądów służą narzędzia takie jak np. SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles). Jednak mając na uwadze, kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy, przegląd ten nie powinien zostać uwzględniony.

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

Nie odniesiono się do ograniczeń uwzględnionych w analizie badań pierwotnych.

Komentarz analityków Agencji

Badanie Explorer7 dostarcza istotnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa koncizumabu (CON), ale jego wyniki należy interpretować z uwzględnieniem wymienionych poniżej ograniczeń:

- otwarty charakter badania, tj. brak zaślepienia w badaniu może zwiększać ryzyko błędu systematycznego, szczególnie w przypadku punktów końcowych zależnych od subiektywnej oceny pacjenta (PROs);
- przerwa w leczeniu z powodu zdarzeń zakrzepowych: w marcu 2020 r. badanie przerwano z powodu 3 epizodów zakrzepowych (w tym 1 w badaniu Explorer7), po czym po wznowiono podawanie CON w wyniku zmiany protokołu badania (np. zmiana dawkowania CON);
 - autorzy badania zaznaczają, że wpływ tej przerwy na wyniki badania nie jest w pełni możliwy do wykluczenia mimo wykonanych analiz wrażliwości;
- dane dot. PROs mogą być trudne w interpretacji ze względu na niewielką liczbę pacjentów dostarczającą komplet danych do oceny w grupach randomizowanych, licznych braków danych czy konieczności zastosowania analiz post-hoc;
- niewielka grupa randomizowana (N=52), pozostali pacjenci zostali przydzieleni do grup nierandomizowanych 3 i 4;
- badanie nie było zaprojektowane do analiz wg podgrup hemofilii (HAWl vs HBwl), dlatego też wyniki prezentowane oddzielnie dla tych grup należy interpretować ostrożnie;
- analiza główna w zakresie oceny skuteczności klinicznej/bezpieczeństwa CON vs brak profilaktyki obejmowała 24-32 tyg., z perspektywy ciągłej profilaktyki okres ten może się wydawać zbyt krótki mając na uwadze ocenę bezpieczeństwa długoterminowego, stabilizację kontroli krwawień czy też ocenę wpływu na stan stawów czy jakość życia pacjenta;

- w zakresie oceny PROs, istnieje również ryzyko tzw. błędu odtwarzania (ang. recall bias) oraz obciążenia odpowiedzią (ang. response burden) ze względu na dużą liczbę kwestionariuszy do wypełnienia (ok. 8), co mogło mieć wpływ na liczbę otrzymanych odpowiedzi i ich jakość.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- „Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów, przy czym w przypadku tej jednostki chorobowej wszystkie oceniane leki porównywano względem leczenia doraźnego (brak leczenia profilaktycznego), a przeprowadzona analiza porównawcza Buchera została opracowana na podstawie wysokiej jakości badań klinicznych, stosunkowo homogenicznych, dlatego spełnia wymagania zdefiniowane w wytycznych AOTMiT.
- Wyniki analizy homogeniczności wskazują na pewne rozbieżności pomiędzy badaniami, co wpływa na poziom wiarygodności uzyskanych wyników porównania pośredniego. Szczególną heterogeniczność zaobserwowano w badaniach dotyczących CON i aPCC, zwłaszcza w zakresie metod raportowania oraz definicji punktów końcowych. Z tego względu wyniki porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością. Niemniej jednak, w obecnej sytuacji stanowi ono jedyną dostępną metodę porównania ocenianej interwencji z komparatorami. Zaprezentowane wnioskowanie jest logicznie spójne z innymi analizami i doniesieniami naukowymi.
- Przeprowadzenie analizy skuteczności CON w porównaniu do aPCC dla populacji HBwI było niemożliwe ze względu na niską liczebność pacjentów tej podgrupy w badaniu FEIBA-NF. HB jest chorobą znacznie rzadziej występującą niż HA, stąd trudności z przeprowadzeniem badania obejmującego odpowiednią liczebnie próbę pacjentów. W związku z powyższym dotychczasowe stosowanie aPCC w tej populacji opiera się na założeniu analogicznej skuteczności jak w HA. W badaniu dla CON niespełna 50% stanowili pacjenci z HBwI, stąd można uznać że CON jest pierwszym preparatem o potwierdzonej skuteczności w profilaktyce obu typów hemofilii (HAwI, HBwI).
- Wyniki dotyczące jakości życia oraz bezpieczeństwa terapii w przypadku analizowanej interwencji oraz komparatorów przedstawiono wyłącznie w populacji mieszanej (HAwI/HBwI) ze względu na brak raportowania w zidentyfikowanych źródłach wyników w podziale ze względu na typ hemofilii. Niemniej wyniki w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności uzyskane w populacji mieszanej były spójne z wynikami w podgrupach względem hemofilii, dlatego wydaje się, że analogiczna sytuacja będzie dotyczyć jakości życia i profilu bezpieczeństwa.
- Nie odnaleziono żadnych badań typu RWD dla ocenianej interwencji, co należy tłumaczyć niedawną rejestracją leku”.

Komentarz analityków Agencji

W ramach przedstawionej analizy klinicznej nie odnaleziono porównań bezpośrednich dla CON vs analizowane komparatory. Wykonano natomiast porównania pośrednie metodą Buchera z uwzględnieniem badań Explorer7 (dla CON), HAVEN-1 (dla EMI) i FEIBA-NF (dla aPCC) uwzględniając ramię porównawcze jakim był brak profilaktyki.

Trzeba mieć na uwadze, że wykonane porównania pośrednie wiążą się z pewnymi ograniczeniami jak np. zróżnicowanie metodologiczne badań, w tym odmienne definicje i sposoby raportowania krwawień, różne długości obserwacji czy małe próby badawcze. Dlatego ich wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy również podkreślić, że w przypadku populacji z HBwI i CON vs aPCC, liczebność próby była zbyt niska, aby porównanie ich skuteczności było możliwe.

Uwzględniono też wyniki badania Explorer7 dla porównania bezpośredniego CON z brakiem profilaktyki, jednak to badanie również wiązało się z pewnymi ograniczeniami. Szczegółowo przedstawione w rozdz. 4.1.1.2 niniejszego opracowania.

W zakresie opracowań wtórnych uwzględniono 3 przeglądy, natomiast przegląd Pasca 2022 w opinii analityków nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego (jest to narracyjny przegląd literatury).

Nie odnaleziono danych rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE/RWD), które mogłyby potwierdzić skuteczność praktyczną wnioskowanego leku.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W danym rozdziale opracowania Agencji przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii lekowej, tj. koncizumabu (CON) w profilaktyce HAWl/HBwl na podstawie **RCT Explorer7** względem braku profilaktyki oraz **wyniki porównań pośrednich wnioskodawcy** dla CON względem analizowanych komparatorów, tj. emicizumabu (EMI) oraz aPCC w oparciu o zastosowaną metodę Buchera (na podstawie RCTs Explorer7, HAVEN-1 i FEIBA-NF)

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności CON vs brak profilaktyki

Badanie **Explorer7** jest otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym III fazy stanowiącym porównanie bezpośrednie koncizumabu (CON) z brakiem profilaktyki wśród pacjentów z HAWl lub HBwl, powyżej 12 roku życia. Przedstawione poniżej dane pochodzą z publikacji głównej badania Matsushita 2023, opublikowanych wyników w ramach ClinicalTrials.gov oraz z publikacji Tran 2024 i abstraktów konferencyjnych (Jimenez Yuste 2022, Mathisas 2023, Shapiro 2022, Castaman 2023).

W fazie głównej badania (24-32 tyg.), pacjenci zostali zrandomizowani (2:1) do dwóch grup (grupy 1 i 2) lub przydzieleni do dwóch dodatkowych grup niepodlegających randomizacji (grupy 3 i 4). Po zakończeniu fazy głównej pacjenci kontynuowali udział w badaniu w ramach fazy przedłużonej (128-136 tyg.), w której uczestnicy z grupy kontrolnej mogli otrzymać również terapię CON. Następnie prowadzona była faza obserwacji (7 tyg.).

Punkt odcięcia dla analizy pierwotnej/głównej zdefiniowano jako datę, w której wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej – brak profilaktyki (grupa 1 w analizowanych publikacjach) ukończyli co najmniej 24 tyg. leczenia lub wycofali się z niego oraz datę, w której wszyscy pacjenci z grupy interwencji – CON (grupa 2) ukończyli co najmniej 32 tyg. leczenia lub wycofali się z niego.

W grupie interwencji (grupa 2), pacjenci otrzymywali CON podawany podskórnie, raz dziennie, w schemacie dawkowania: dawka nasycająca 1 mg/kg m.c., a następnie 0,20 mg/kg m.c. dziennie. W grupie kontrolnej (grupa 1), pacjenci kontynuowali leczenie doraźne sprzed badania.

Pacjenci dodatkowych grup niepodlegających randomizacji (tj. grupa 3 i 4) otrzymywali leczenie z zastosowaniem CON zgodnie z ww. schematem dawkowania. Do grup tych kwalifikowani byli uczestnicy badania Explorer4, kontynuujący leczenie profilaktyczne CON (grupa 3) oraz pacjenci wcześniej stosujący profilaktykę krwawień z zastosowaniem leków omijających (grupa 4).

W badaniu dozwolono stosowanie leczenia doraźnego krwawień przebijających z wykorzystaniem rFVIIa, aPCC oraz ByClot.

Należy podkreślić, że w marcu 2020 r. leczenie preparatem CON w RCT Explorer7 zostało wstrzymane przez komisję ds. bezpieczeństwa sponsora, zgodnie z zaleceniem niezależnej komisji monitorującej dane. Decyzję podjęto w związku z wystąpieniem 3 incydentów zakrzepowo-zatorowych w grupie stosującej CON (niezakończonych zgonem, jeden przypadek w badaniu Explorer7 i 2 przypadki w Explorer8 dot. innej populacji). Agencja FDA nakazała wówczas wstrzymanie dalszego podawania leku, natomiast leczenie doraźne kontynuowano a pacjenci z grupy CON otrzymywali alternatywne terapie wg uznania badacza. Po analizie wszystkich danych wznowiono leczenie CON oraz wdrożono dodatkowe środki mające na celu ograniczenie ryzyka i aktualizowano protokół badania, m.in. o nowy schemat dawkowania tj. dawka nasycająca 1 mg/kg, następnie 0,20 mg/kg s.c. codziennie z możliwością dostosowania po 5-8 tyg. do 0,15-0,25 mg/kg wg stężenia CON (podwyższenie, gdy <200 ng/ml; obniżenie, gdy >4000 ng/ml). Zaktualizowano też zalecenia postępowania w krwawieniach przełomowych (m.in. „najniższe zarejestrowane dawki” rFVIIa/aPCC, ograniczenia interwałów). Ze względu na brak wspólnych czynników ryzyka u trzech pacjentów z zakrzepicą nie wprowadzono żadnych zmian w kryteriach wykluczenia z badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był roczny wskaźnik krwawień (ABR) definiowany jako porównanie leczonych epizodów krwawienia samoistnego (spontanicznego) i pourazowego w grupie 1 i grupie 2. Oceniano też liczbę leczonych krwawień spontanicznych, dostawowych oraz do stawu docelowego, jakość życia pacjenta i profil bezpieczeństwa.

Analizę wyników przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set), tj. wśród wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę CON oraz wśród wszystkich pacjentów z grupy kontrolnej – brak profilaktyki.

Charakterystyka populacji w RCT Explorer7

Spośród 141 możliwych do kwalifikacji pacjentów, włączono 133 osoby: 80 z HAwI i 53 z HBwI. W wyniku randomizacji przydzielono 19 pacjentów do grupy 1 – brak profilaktyki oraz 33 pacjentów do grupy 2 leczonej CON. Pozostałych 81 pacjentów przydzielono odpowiednich grup leczenia CON (grupa 3, n=21 oraz grupa 4, n=60).

Większość badanych ogółem stanowiły osoby dorosłe w grupie wiekowej 18-64 lat (ok. 67%). Populacja dzieci i młodzieży (wiek: 12-17 lat) wynosiła blisko 32%, a pozostały odsetek to osoby starsze w grupie wiekowej 65-84 lat. W analizowanych grupach zrandomizowanych, w przypadku braku profilaktyki (grupa 1) dominowały osoby dorosłe (68% vs 32%), a w grupie interwencji CON (grupa 2) zaobserwowano odwrotną tendencję (45% vs 55%). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie doraźne. Dominowali głównie pacjenci pochodzenia kaukaskiego (59%) i azjatyckiego (28%).

Skuteczność kliniczna w RCT Explorer7

Roczna częstość krwawień (ABR)

Wyniki RCT Explorer7, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego wskazują, że stosowanie profilaktyki CON zarówno w populacji HAwI, jak i HBwI wiąże się z **istotną statystycznie redukcją ABR w przypadku leczonych krwawień spontanicznych i pourazowych (wskaźnik ABR= 0,14; 95%CI: 0,07; 0,29; p<0,01)**.

ABR leczonych epizodów krwawień spontanicznych, dostawowych i do stawów docelowych były **również niższe w grupie CON** niż w grupie kontrolnej bez profilaktyki, przy czym **wskaźniki ABR były zbliżone** do wartości wskaźnika ABR dla pierwszorzędnego punktu końcowego.

Wskaźnik ABR był **również niższy w grupie CON vs brak profilaktyki w zakresie wszystkich epizodów krwawień** (leczonych i nieleczonych; wskaźnik **ABR=0,33; 95%CI: 0,17; 0,64**). Podobne wyniki zaobserwowano, gdy podtypy hemofilii analizowano oddzielnie (HAwI i HBwI), jednak badanie nie miało mocy statystycznej pozwalającej wykazać wyższość w zależności od podtypu hemofilii (wyniki nieistotne statystycznie dla HBwI, biorąc pod uwagę małą liczebność próby badawczej).

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wskaźnik ABR w populacji mieszanej (HAwI i HBwI) i w podgrupach względem typu hemofilii w Explorer7

Punkt końcowy	Populacja	Okres interwencji [tyg.]	RCT Explorer7					
			CON (grupa 2)		brak profilaktyki (grupa 1)		CON vs brak profilaktyki	
			N	estymowana średnia ABR [95% CI]	N	estymowana średnia ABR [95% CI]	wskaźnik ABR [95% CI]	p
Leczone epizody krwawienia spontanicznego i pourazowego	HAwI + HBwI	32 / 24 ^a	33	1,7 [1,0; 2,9]	19	11,8 [7,0; 19,9]	0,14 [0,07; 0,29]	<0,001
	HAwI	32 / 24	18	1,6 [0,9; 2,8]	9	18,3 [10,2; 32,9]	0,09 [0,04; 0,18]	bd
	HBwI	32 / 24	15	2,2 [0,8; 6,5]	10	7,2 [2,6; 20,1]	0,31 [0,1; 1,36]	bd
Leczone epizody krwawienia spontanicznego	HAwI + HBwI	32 / 24	33	1,3 [0,7; 2,3]	19	9,4 [5,2; 17,0]	0,14 [0,06; 0,30]	bd
	HAwI	32 / 24	18	0,8 [0,4; 1,6]	9	13,7 [7,4; 25,2]	0,06 [0,03; 0,13]	bd
	HBwI	32 / 24	15	2,2 [0,8; 6,6]	10	5,8 [2,1; 16,5]	0,39 [0,09; 1,74]	bd
Leczone epizody krwawienia do stawów	HAwI + HBwI	32 / 24	33	1,4 [0,8; 2,5]	19	9,1 [5,1; 16,1]	0,15 [0,07; 0,32]	bd
	HAwI	32 / 24	18	1,5 [0,8; 2,9]	9	15,8 [7,3; 34,1]	0,09 [0,04; 0,23]	bd
	HBwI	32 / 24	15	1,6 [0,5; 4,8]	10	5,3 [2,0; 13,7]	0,31 [0,07; 1,30]	bd
Leczone epizody krwawienia do stawu docelowego	HAwI + HBwI	32 / 24	33	0,1 [0,0; 0,9]	19	1,1 [0,3; 5,2]	0,12 [0,02; 0,84]	bd
	HAwI	32 / 24	18	0,0 [0,0; 1,0]	9	0,0 [0,0; 1,0]	0,04 [0,00; 0,56]	bd
	HBwI	32 / 24	15	0,6 [0,1; 3,4]	10	0,9 [0,2; 4,3]	0,70 [0,08; 5,79]	bd
Wszystkie epizody krwawienia	HAwI + HBwI	32 / 24	33	4,4 [2,8; 6,9]	19	13,3 [7,9; 22,5]	0,33 [0,17; 0,64]	bd
	HAwI	32 / 24	18	4,4 [2,8; 6,9]	9	13,3 [7,9; 22,5]	0,33 [0,17; 0,64]	bd
	HBwI	32 / 24	15	4,6 [2,1; 10,0]	10	8,6 [3,8; 19,6]	0,53 [0,17; 1,64]	bd

a) Punkt odcięcia dla analizy pierwotnej/głównej zdefiniowano jako datę, w której wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej – brak profilaktyki (grupa 1 w analizowanych publikacjach) ukończyli co najmniej 24 tyg. leczenia lub wycofali się z niego oraz datę, w której wszyscy pacjenci z grupy interwencji – CON (grupa 2) ukończyli co najmniej 32 tyg. leczenia lub wycofali się z niego.

Ponadto, wpływ przerwy w leczeniu związanej ze wstrzymaniem badania przez komisję ds. bezpieczeństwa, w marcu 2020 r., oceniono w analizach wrażliwości. Wskazują one, że wyniki analizy pierwotnej nie były zależne od tej przerwy. Szczegółowe informacje znajdują się w aneksie A.1. AKL wnioskodawcy.

Z kolei, wyniki fazy przedłużonej RCT Explorer7 wskazują, że szacowana ABR w przypadku krwawień wymagających leczenia utrzymuje się na niskim poziomie w dłuższym okresie obserwacji, a jego średnia waha się od 1,1 do 2,3 w 56 tyg. obserwacji (w zależności od rodzaju krwawienia). Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1.1.

Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia wymagającego leczenia

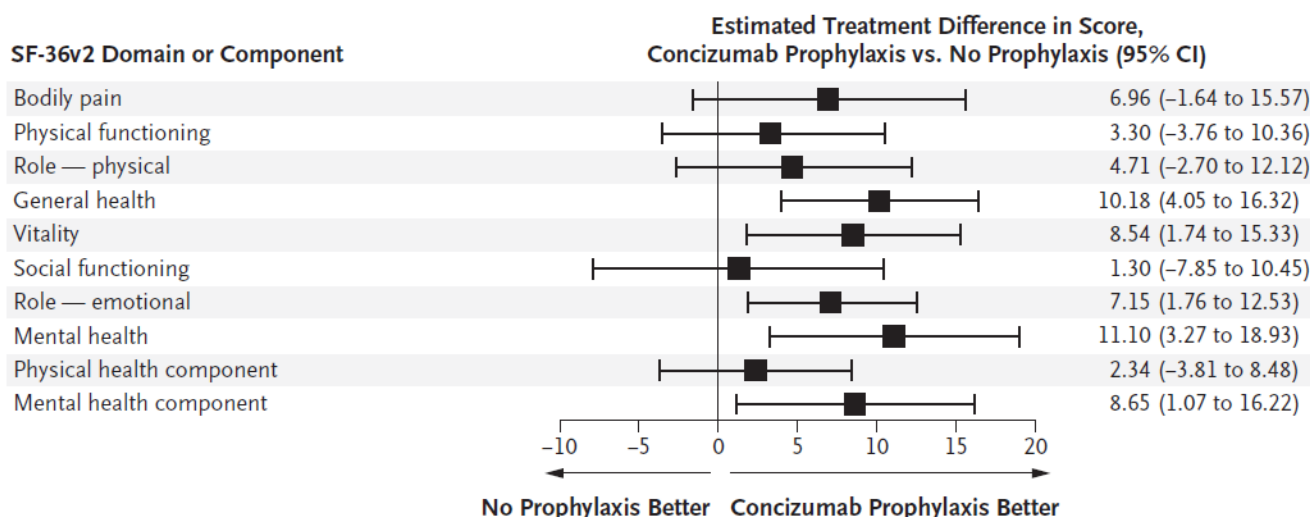
Pacjenci leczeni **CON** mieli statystycznie istotnie większe szanse na brak konieczności leczenia epizodów krwawienia w ciągu pierwszych 24 tyg. po randomizacji w porównaniu z pacjentami bez profilaktyki (OR=23,4; 95%CI: 2,6; 208,8). Należy jednak zwrócić uwagę na szeroki przedział ufności, który mógł być spowodowany małą liczebnością próby badawczej. Przedział ten może wskazywać na niepewność, co do dokładnej wartości efektu, natomiast wszystkie wartości w nim zawarte wskazują na korzyść CON. W grupie interwencji CON, 64% pacjentów (21/33) nie doświadczyło krwawień, podczas gdy w grupie kontrolnej było to 11% (2/19).

Ocena jakości życia

Ocena jakości życia wg SF-36v2

Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi RCT Explorer7 były zmiany w zakresie dolegliwości bólowych (ból fizyczny) i wyników funkcjonowania fizycznego w 36-elementowej skróconej ankiecie zdrowotnej (ang. 36-Item Short-Form Health Survey, version 2; SF-36v2), od rozpoczęcia leczenia do 24. tyg. obserwacji w przypadku porównania CON z brakiem profilaktyki.

Wyniki oceny jakości życia wg SF-36v2 wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami CON vs brak profilaktyki pod względem dolegliwości bólowych ($p=0,109$) oraz funkcjonowania fizycznego ($p=0,347$)**. Odnotowano natomiast istotne statystycznie zmiany na korzyść CON w zakresie domen takich jak: ogólny stan zdrowia, vitalność, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, zdrowie psychiczne oraz komponent zdrowia psychicznego. Szczegółowe wyniki przedstawia wykres poniżej.



Rysunek 1. Jakość życia wg SF-36v2 dla porównania CON vs brak profilaktyki, w RCT Explorer7

Wykres pochodzi z: Matsushita 2023. Analizowane domeny wg przedstawionej kolejności to: dolegliwości bólowe, funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ogólny stan zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, zdrowie psychiczne, komponent zdrowia fizycznego oraz komponent zdrowia psychicznego. ETD, z ang. estimated treatment difference to szacowana różnica efektu leczenia. Wyższy wynik odpowiada lepszej jakości życia.

Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusze hematologiczne – eksploracyjne punkty końcowe

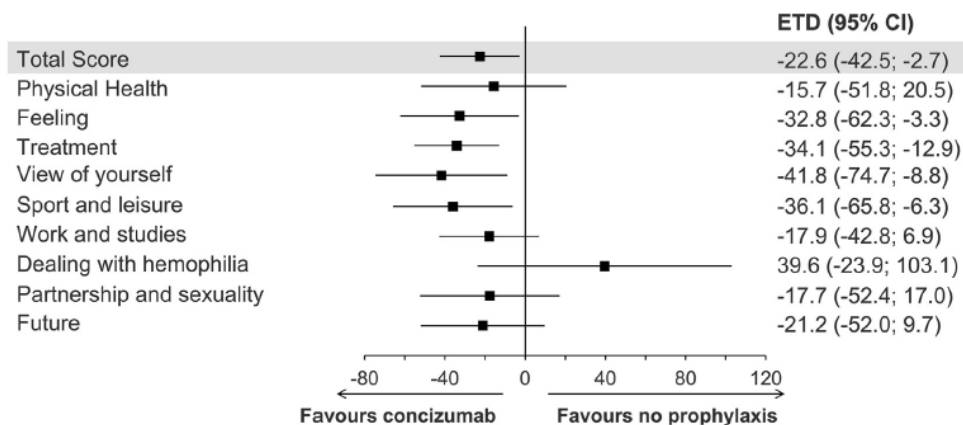
Zgodnie z wynikami w zakresie eksploracyjnych punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów (tzw. PROs; wg Tran 2024), zastosowanie CON vs brak profilaktyki, wiązało się z poprawą w niektórych domenach jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), obciążenia leczeniem oraz preferencji terapeutycznych u osób z HAW i HBwl.

W kwestionariuszu Haem-A-QoL¹, skierowanym do praktycznie dorosłych pacjentów (≥ 17 r.ż.) niższe wyniki odpowiadają lepszej HRQoL. Szacowana różnica efektu leczenia (ETD) w 24. tyg. między pacjentami stosującymi

¹ Haem-A-QoL (Hemophilia-Specific Quality of Life Questionnaire for Adults; wg Tran 2024) – specyficzny dla hemofilii kwestionariusz oceniający HRQoL w ciągu ostatnich 4 tyg. u dorosłych (≥ 17 lat); zawiera 46 pozycji obejmujących 10 domen, które odzwierciedlają fizyczne, emocjonalne i społeczne aspekty HRQoL. Obliczany jest wynik całkowity oraz wyniki dla następujących domen: zdrowie fizyczne,

CON a grupą bez profilaktyki wynosiła **-22,6 pkt. (95%CI: -42,5; -2,7 pkt.; p=0,028) dla wyniku ogólnego Haem-A-QoL**. Różnica ta była **istotna statystycznie i klinicznie**. W przypadku analizowanej domeny „zdrowie fizyczne”, ETD nie osiągnęło istotności statystycznej mimo widocznego trendu na korzyść CON (-15,7 pkt.; 95%CI: -51,8; 20,5; p=0,371). Z kolei, wyniki ETD w domenach „samopoczucie”, „leczenie”, „postrzeganie siebie” oraz „sport i wypoczynek” wskazywały na istotną statystycznie korzyść CON vs brak profilaktyki. W pozostałych domenach (praca i nauka, radzenie sobie z hemofilią, przyszłość, partnerstwo i seksualność), ETD nie wykazała przewagi żadnej ze stron. Wyniki w zakresie domeny „planowanie rodziny” nie zostały uwzględnione ze względu na brak wystarczających danych.

Szczegóły przedstawia wykres poniżej.



Rysunek 2. Jakość życia wg Haem-A-QoL dla porównania CON vs brak profilaktyki, w RCT Explorer7

Wykres pochodzi z: Tran 2024. Analizowane domeny wg przedstawionej kolejności to: zdrowie fizyczne, samopoczucie, leczenie, postrzeganie siebie, sport i wypoczynek, praca i nauka, radzenie sobie z hemofilią, partnerstwo i seksualność oraz przyszłość. ETD, z ang. estimated treatment difference to szacowana różnica efektu leczenia. Niższe wyniki odpowiadają lepszej HRQoL.

W przypadku analizy danych dot. obciążenia wnioskowanym leczeniem wykorzystano kwestionariusz Hemo-TEM², gdzie niższy wynik odpowiada mniejszemu obciążeniu. Wynik ogólny kwestionariusza wskazywał, że **obciążenie leczeniem zgłaszane przez pacjentów było klinicznie i statystycznie istotnie niższe w grupie CON vs brak profilaktyki (ETD=-19,9 pkt.; 95%CI: -34,3; -5,6)**. Zaobserwowano też istotnie lepsze wyniki na korzyść CON w przypadku obszarów związanych z trudnościami z iniekcją (ETD=-32,8 pkt.), zakłóceniami życia codziennego (ETD=-22,3 pkt.) oraz wpływem emocjonalnym (ETD=-21,1 pkt.). Brak istotnych różnic w obszarach związanych ze zdrowiem fizycznym czy uciążliwością leczenia.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa CON vs brak profilaktyki

Wyniki RCT Explorer7 w zakresie oceny bezpieczeństwa wnioskowanej profilaktyki koncezumabem (CON) wskazują na jej dobry profil. **Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między CON a brakiem profilaktyki dla zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs) (RR=1,44; 95%CI: 0,79; 2,61), a także ciężkich AEs (SAEs), AEs prowadzących do przerwania terapii oraz zgonu.**

Nie odnotowano związku między przyczynami zgonu a wdrożoną profilaktyką. W trakcie analizy pierwotnej porównującej CON vs brak profilaktyki wystąpiły dwa zgony w grupie CON (odnotowane w trakcie przerwy w leczeniu) i jeden w grupie bez profilaktyki.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy profilaktyką CON a brakiem profilaktyki w zakresie AEs specjalnego zainteresowania, w tym dla zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR=1,76; 95%CI: 0,08; 41,29), reakcji nadwrażliwości (RR=1,76; 95%CI: 0,08; 41,29) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (RR=7,65; 95%CI: 0,45; 128,67). Jednak w przypadku ww. **reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, reakcje te były częstsze w grupie CON, tj. dla każdego z 5 leczonych pacjentów wystąpił**

samopoczucie, postrzeganie siebie, sport i wypoczynek, praca i nauka, radzenie sobie z hemofilią, leczenie, przyszłość, planowanie rodziny oraz partnerstwo i seksualność. Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100 pkt., przy czym niższe wartości oznaczają lepszą jakość życia.

² The Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM; Tran 2024) ocenia obciążenie wynikające z leczenia hemofilii przy użyciu 5-stopniowej skali (od „nigdy” do „zawsze” lub od „wcale” do „bardzo”) w różnych obszarach jak trudności związane z iniekcjami, wpływ/zdrowie fizyczny/e, uciążliwość leczenia, zakłócenia codziennego życia oraz wpływ/zdrowie emocjonalny/e. Niższe wyniki wskazują na mniejsze obciążenie leczeniem.

jeden dodatkowy przypadek ww. AEs związanego z leczeniem, którego nie byłoby w grupie kontrolnej (NNH=5; 95%CI: 2; 37).

Najczęstszymi AEs wśród pacjentów przyjmujących CON ogółem (tj. we wszystkich grupach RCT Explorer7, N=127, w tym w grupie 1, która przeszła po 24 tyg. braku profilaktyki na CON) były: **bóle stawów** (u 10%), **rumień w miejscu wstrzyknięcia** (u 7%) oraz **infekcje górnych dróg oddechowych** (u 6% pacjentów).

Tabela 8. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla porównania CON vs brak profilaktyki, w RCT Explorer7

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Okres interwencji [tyg.]	RCT Explorer7					
		CON (grupa 2)		brak profilaktyki (grupa 1)		CON vs brak profilaktyki	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%CI] ^a	p
AEs ogółem	32 / 24	33	20 (61)	19	8 (42)	1,44 [0,79; 2,61]	bd
SAEs ogółem	32 / 24	33	6 (18)	19	3 (16)	1,15 [0,32; 4,08]	bd
AEs prowadzące do przerwania leczenia	32 / 24	33	2 (6)	19	0 (0)	2,94 [0,15; 58,24]	bd
Zgon	32 / 24	33	2 (6) ^b	19	1 (5) ^c	1,15 [0,11; 11,87]	bd

a) Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie danych z publikacji głównej Matsushita 2023.

b) Dwóch pacjentów otrzymujących CON zmarło podczas przerwy w leczeniu, ponad 7 tyg. po odstawieniu początkowego schematu: jeden miał krwawkę w okolicach szyjnych oraz na dnie jamy ustnej, zgłaszany razem z niedrożnością dróg moczowych, okluzją naczyń siatkówki i zakrzepicą żyły głównej dolnej, a drugi miał krwawienie z przewodu pokarmowego (pacjent miał wcześniej historię krwawień z przewodu pokarmowego).

c) U jednego pacjenta z grupy 1, tj. braku profilaktyki, który nie przeszedł na leczenie CON, wystąpił śmiertelny przypadek nieinfekcyjnego zapalenia tkanki płucnej (ang. pneumonitis).

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1.3.

4.2.3. Wyniki analizy skuteczności dla CON vs EMI oraz CON vs aPCC

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię – koncizumab (CON) z emicizumabem (EMI) oraz z koncentratem aktywnych czynników zespołu protrombiny (aPCC), zostały przedstawione wyniki porównań pośrednich przygotowanych przez wnioskodawcę metodą Buchera³ dla populacji HAwI lub mieszanej (HAWI/HBWI ze względu na zbyt niską liczebność pacjentów z HBWI) oraz

Dla porównania pośredniego CON vs EMI w populacji HAwI przedstawiono wyniki opracowane metodą Buchera w oparciu o badania Explorer7 oraz HAVEN-1. W przypadku porównania pośredniego CON vs aPCC przedstawiono wyniki opracowane metodą Buchera w oparciu o badania Explorer7 oraz FEIBA-NF. Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy homogeniczności wskazywały na umiarkowane różnice między badaniami, co umożliwiło dokonanie porównania pośredniego CON z komparatorami w zakresie zgodnych punktów końcowych.

Analiza skuteczności klinicznej CON w zapobieganiu krwawieniom vs EMI i aPCC w populacji HAwI

W porównaniu pośrednim metodą Buchera **nie zaobserwowano istotnych różnic między CON a EMI w populacji HAwI**, w żadnym z analizowanych punktów końcowych dot. krwawień. Z kolei, w przypadku porównania **CON vs aPCC** odnotowano, że **w populacji HAwI stosowanie CON wiązało się z istotnie większą redukcją zarówno leczonych krwawień ogółem (RR=0,32; 95%CI: 0,10; 0,99), jak i krwawień spontanicznych (RR=0,20; 95%CI: 0,07; 0,61).**

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

³ Metoda Buchera to statystyczny sposób oszacowania różnicy skuteczności lub bezpieczeństwa między dwiema interwencjami, gdy nie ma badań head-to-head, poprzez wykorzystanie ich wyników względem wspólnego komparatora (w tym przypadku „braku profilaktyki”), przy założeniu klinicznej i metodologicznej podobieństwa badań.

Tabela 9. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera CON vs EMI/aPCC w odniesieniu do zdarzeń dot. krwawień w populacji z HAwI

Punkt końcowy	Wynik porównania RR [95%CI]	
	CON vs aPCC ^a	CON vs EMI
Leczone epizody krwawienia ogółem	0,32 [0,10; 0,99] ^b	0,69 [0,23; 2,06]
Leczone epizody krwawienia spontanicznego	0,20 [0,07; 0,61] ^b	0,75 [0,27; 2,09]
Leczone epizody krwawienia do stawów	0,35 [0,10; 1,18] ^b	0,82 [0,14; 4,72]
Leczone epizody krwawienia do stawu docelowego	-	0,80 [0,02; 27,90]
Wszystkie epizody krwawienia	1,18 [0,41; 3,43]	1,65 [0,65; 4,18]

a) Ok. 8% pacjentów badania FEIBA-NF stanowiły osoby z HBwI.

b) W badaniu FEIBA-NF raportowano epizody krwawienia bez informacji na temat wymaganego leczenia; przeprowadzono porównanie pomimo różnic w definicji punktu końcowego.

Analiza skuteczności klinicznej CON w zapobieganiu krwawieniom vs aPCC w populacji HAwI/HBwI

W porównaniu pośrednim metodą Buchera zaobserwowano numerycznie niższe ryzyko wystąpienia epizodów krwawień, w tym leczonych krwawień ogółem, krwawień spontanicznych oraz krwawień do stawów, w przypadku profilaktyki CON vs aPCC w populacji mieszanej, tj. HAwI/HBwI, jednak **wyniki te nie były istotne** statystycznie. W przypadku punktu końcowego „wszystkie epizody krwawienia” odnotowano wyższe ryzyko w grupie CON.

Tabela 10. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera CON vs aPCC w odniesieniu do zdarzeń dot. krwawień w populacji z HAwI/HBwI

Punkt końcowy	Wynik porównania RR [95%CI]
	CON vs aPCC
Leczone epizody krwawienia ogółem	0,50 [0,17; 1,50] ^a
Leczone epizody krwawienia spontanicznego	0,47 [0,15; 1,50] ^a
Leczone epizody krwawienia do stawów	0,58 [0,18; 1,82] ^a
Wszystkie epizody krwawienia	1,18 [0,41; 3,43]
Brak epizodów krwawienia	0,78 [0,03; 18,85]

b) W badaniu FEIBA-NF raportowano epizody krwawienia bez informacji na temat wymaganego leczenia; przeprowadzono porównanie pomimo różnic w definicji punktu końcowego

Ocena jakości życia pacjentów stosujących CON vs EMI/aPCC w populacji mieszanej (HAwI/HBwI)

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera wskazywały na **klinicznie istotnie lepszą skuteczność w zakresie poprawy jakości życia pacjentów** wg kwestionariusza Haem-A-QoL dla leczonych CON vs aPCC, w zakresie wyniku ogólnego (MD=-26,0 pkt.; 95%CI: -48,87; -3,12) oraz domen: samopoczucia (MD=-45,0 pkt.; 95%CI: -81,88; -8,12), leczenia (MD=-30,3 pkt.; 95%CI: -57,42; -3,18), postrzegania siebie (MD=-54,5 pkt.; 95%CI: -90,83; -18,17) oraz sport i rekreacja (MD=-41,9 pkt.; 95%CI: -78,70; -5,10). W przypadku pozostałych domen nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami. **Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy CON a EMI** w przypadku jakości życia pacjentów.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.2.3.

4.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla CON vs EMI oraz CON vs aPCC

Wyniki analizy bezpieczeństwa w oparciu o metodę Buchera wskazują na brak różnic pomiędzy analizowanymi technologiami, zarówno w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) ogółem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, zgonu, jak również AEs szczególnego zainteresowania. Trzeba mieć jednak na uwadze szerokie przedziały ufności w zakresie interpretowanych punktów końcowych.

W kontekście AEs występujących u $\geq 5\%$ pacjentów (tj. ból stawów czy infekcja górnych dróg oddechowych) również nie odnotowano istotnych różnic, dane te były tylko dostępne dla porównania CON z EMI.

Szczegółowe informacje zawiera tabela poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa CON vs aPCC/EMI w populacji HAwI/HBwI, w ramach porównania pośredniego metodą Buchera

Zdarzenia niepożądane (AEs)		Wynik porównania RR [95%CI]	
		CON vs aPCC	CON vs EMI
SAEs ogółem		1,20 [0,26; 5,60]	0,99 [0,21; 4,68]
AEs prowadzące do przerwania leczenia		2,63 [0,05; 143,11]	1,47 [0,02; 99,79]
Zgon		3,11 [0,07; 142,74]	2,13 [0,02; 207,75]
AEs szczególnego zainteresowania	zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	1,59 [0,01; 242,44]	bd
	reakcja nadwrażliwości	0,53 [0,01; 44,72]	bd
	reakcja w miejscu wstrzyknięcia	bd	2,50 [0,08; 79,00]
AEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	ból stawów	bd	3,87 [0,09; 165,50]
	infekcja górnych dróg oddechowych	bd	0,19 [0,01; 7,32]

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

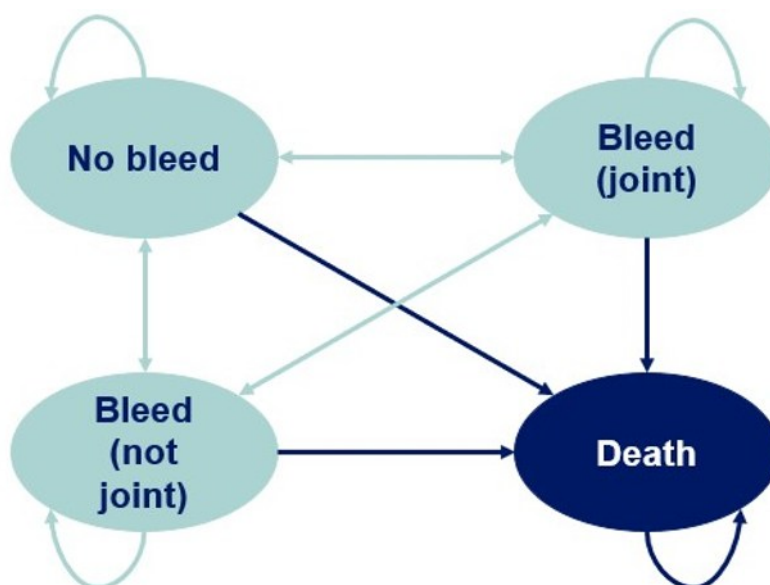
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności produktu leczniczego Alhemo (koniczumab, CON) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów ≥ 12 roku życia z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika krzepnięcia VIII lub hemofilią B powikłaną inhibitorem czynnika krzepnięcia IX.

Wnioskodawca przedstawił porównanie CON z:

- koncentratem aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) w HAwI – wybrana technika analityczna to analiza użyteczności-kosztów,
- emicizumab (EMI) w HAwI – wybrano analizę minimalizacji kosztów,
- koncentratem aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) w HBwI – wybrana technika analityczna to analiza konsekwencji - kosztów,

Wnioskodawca przedstawił w analizach wyniki z perspektywy NFZ (tożsamy ze wspólną) w dożywotnim (63-letnim) horyzoncie czasowym w przypadku CUA oraz rocznym horyzoncie czasowym w przypadku CMA i CCA. Analiza CCA przedstawia zestawienie kosztów różniących oraz wyników zdrowotnych dla ocenianej interwencji i komparatora bez wyznaczania wartości inkrementalnych. Schemat modelu wykorzystanego w analizie CUA wnioskodawcy zaprezentowano poniżej.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiający stany zdrowia uwzględnione w CUA

W analizie minimalizacji kosztów oraz analizie kosztów-konsekwencji nie modelowano wystąpienia krwawień.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczną CON w CUA przyjęto na podstawie badania Explorer7 (wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności wyłącznie dla populacji HAwI, wyniki dla populacji HBwI nie miały istotności statystycznej). W przedstawionych analizach uwzględniono m. in. koszty leków, koszty leczenia doraźnego w przypadku wystąpienia krwawienia, koszty monitorowania pacjentów. Użyteczności stanów zdrowia w CUA przyjęto na podstawie publikacji Scalone 2006 i Gringeri 2013 dla HAwI, Berntorp 2022 dla HBwI oraz Neufeld 2012, Mahlangu 2019 i Johnston 2021 dla spadku użyteczności związanych z występowaniem krwawienia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza użyteczności-kosztów – CON vs aPCC w HAwI

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej CON vs aPCC

Parametr	CON	aPCC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]	-	
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]	-	
ICUR [zł/QALY]	-	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CON w porównaniu z aPCC

W analizowanym porównaniu

Analiza minimalizacji kosztów – CON vs EMI w HAwI

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów względem emicizumabu (Hemlibra) dla populacji HAwI.

Analiza konsekwencji-kosztów – CON vs aPCC w HBwI

Wnioskodawca przedstawił analizę konsekwencji kosztów poprzez zestawienie kosztów stosowania oraz efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i aPCC (tabela poniżej).

Tabela 13. Zestawienie kosztów stosowania i wyników zdrowotnych CON vs aPCC w populacji HBwI

Parametr	CON – z uwzględnieniem dawki nasycającej	CON – w okresie ciągłej dawki podtrzymującej	aPCC
Całkowity koszt różniący [zł]			
Koszt stosowania profilaktyki [zł]			
QALY			

Szczegółowe wyniki poszczególnych analiz przedstawione zostały w AE wnioskodawcy – rozdz. 4.3.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem w przypadku wniosku refundacyjnego zachodziłyby okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Progową cenę zbytu netto dla stosowania CON oraz aPCC w HAWI wnioskodawca oszacował na [REDACTED]. Ceny dostępnych opakowań produktu Alhemo zostały obliczone przez analityków Agencji z zastosowaniem oszacowanej przez wnioskodawcę CZN za jeden mg preparatu i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Progowe ceny zbytu netto dla porównania CON vs aPCC [zł]

Opakowanie Alhemo	Progowa CZN
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, porównujących na podstawie CMA technologię wnioskowaną z EMI, cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Alhemo nie jest wyższy niż koszt stosowania komparatora, została oszacowana [REDACTED] w okresie z uwzględnieniem dawki nasycającej oraz w okresie ciągłej dawki podtrzymującej podczas stosowania w HAWI.

Wnioskodawca na podstawie analizy CCA oszacował cenę zbytu brutto [REDACTED], przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od komparatora. Dla porównania CON i aPCC to odpowiednio [REDACTED] w okresie z uwzględnieniem dawki nasycającej oraz w okresie ciągłej dawki podtrzymującej, natomiast oszacowana cena zbytu netto to odpowiednio [REDACTED] w okresie z uwzględnieniem dawki nasycającej oraz w okresie ciągłej dawki podtrzymującej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, wiek początkowy pacjentów, wysokość stopy dyskontowej, użyteczności stanów zdrowia, koszty leczenia krwawień i hospitalizacji, dawkę przyjmowanych leków, masę ciała pacjentów. [REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	CUA (CON vs aPCC w HAwI), CMA (CON vs EMI w HAwI), CCA (CON vs aPCC w HBwI)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni w CUA oraz roczny w CMA i CCA
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną (dot. CUA, CMA, CCA) i probabilistyczną analizę wrażliwości (dot. CUA)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Techniki analityczne, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe.

Jako ograniczenia wnioskodawca wymienia m. in.:

- Wykorzystanie w analizie ekonomicznej modelu globalnego, w którym przyjęto uproszczone założenia.
- Wskaźnik częstości krwawień w przypadku braku profilaktyki, w oparciu o który wyznaczono częstość krwawień w porównywanych ramionach, przyjęto na podstawie danych z badania Explorer 7. Częstość krwawień w populacji pacjentów w Polsce może odbiegać od wyniku uzyskanego w tym badaniu.
- W analizie nie uwzględniono polskich danych dotyczących spadków użyteczności stanów zdrowia. Dane umożliwiające zastosowanie polskich taryf dla użyteczności stanów zdrowia ograniczały się jedynie do bazowej wartości użyteczności.
- Dawkowanie poszczególnych preparatów stosowanych w profilaktyce krwawień wyznaczono na podstawie danych przedstawionych w odpowiednich ChPL poszczególnych preparatów. Dawkowanie preparatów stosowanych w leczeniu doraźnym określono na podstawie badania FEIBA-NF. Rzeczywiste zużycie BPA w Polsce w leczeniu krwawień może odbiegać od przyjętej wartości.
- Pominęto koszty podawania leków oraz pozostałe koszty medyczne i niemedyczne, a koszty hospitalizacji z powodu ciężkiego krwawienia ujęto wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

Analitycy Agencji zwrócili również uwagę na brak uwzględnienia w CUA kosztów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wnioskodawca tę decyzję argumentuje brakiem różnic w profilu bezpieczeństwa porównywanych terapii. Ponadto koszt świadczenia „hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin)” wykorzystany w analizie wrażliwości oparto na danych z roku 2023 i może być zdezaktualizowany.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

16				

Dodatkowa analiza wrażliwości

Z uwagi na możliwość dostosowania indywidualnej dawki podtrzymującej leku w wysokości 0,15 mg/kg, 0,20 mg/kg oraz 0,25 mg/kg w zależności od wartości stężenia koncizumabu w osoczu, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia w ramach dodatkowej analizy wrażliwości. Dawkę CON oszacowano na 0,212 mg/kg na podstawie średniej ważonej dawki podtrzymującej stosowanej przez pacjentów w badaniu Explorer7

Tabela 17. Wyniki CUA dla porównania CON vs aPCC w HAWl [zł] po uwzględnieniu dawki CON 0,212 mg/kg

Parametr	CON	aPCC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 18. Wyniki CMA – porównanie CON vs EMI w HAWl [zł] po uwzględnieniu dawki CON 0,212 mg/kg

Parametr	Leczenie z uwzględnieniem dawki nasycającej		Ciągła dawka podtrzymująca	
	CON	EMI	CON	EMI
Koszt profilaktyki				
Monitorowanie				
Koszty całkowite				
Progowa cena zbytu netto za 1 mg CON				

19

Tabela 20. CCA CON vs aPCC w populacji HBwl [zł] po uwzględnieniu dawki CON 0,212 mg/kg

Parametr	CON – z uwzględnieniem dawki nasycającej	CON – w okresie ciągłej dawki podtrzymującej	aPCC
Całkowity koszt różniący [zł]			
Koszt stosowania profilaktyki [zł]			
QALY			

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 stycznia 2026 roku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli i dzieci od 12 r.ż. z hemofilią A i B powikłaną inhibitorem stosujący rutynowe leczenie w ramach profilaktyki krwawień.

Liczebność populacji docelowej oraz udziały aktualnie stosowanych interwencji wnioskodawca wyznaczył kompilując dane historyczne dot. zużycia preparatów stosowanych w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem – koncentratu aktywnych czynników zespołu protrombiny (aPCC) i emicizumabu (EMI). Uwzględnione zostały dane przekazane przez wnioskodawcę dot. trwających aktualnie badań klinicznych dla CON, w których uczestniczą pacjenci z populacji docelowej.

Udziały w rynku

Udział CON w przypadku jego refundacji określono w oparciu o historyczny udział EMI w profilaktyce krwawień w populacji HAWI. W analizie przyjęto, że rozpowszechnienie CON stanowić będzie połowę (50%) historycznego rozpowszechnienia EMI w pierwszych 3 latach refundacji. Przyjęto ponadto, że wszyscy pacjenci leczeni obecnie CON w ramach badania klinicznego Explorer 7, w przypadku refundacji CON będą kontynuowali terapię tym preparatem.

W przypadku populacji HBWI ze względu na bardzo nieliczną populację przyjęto, że rozpowszechnienie wyniesie 100% od początku wprowadzenia refundacji CON.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty profilaktyki oraz koszty monitorowania. W populacji pacjentów z HAWI uwzględniono ponadto koszty leczenia doraźnego krwawień. Poniżej przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę średnie koszty na pacjenta.

Tabela 21. Średnie koszty leczenia na pacjenta [zł]

Technologia	Profilaktyka I rok	Profilaktyka II rok	Leczenie doraźne (HAWI)	Monitorowanie
CON				
EMI				
aPCC				

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	HAWl			HBwl		
	I rok (zakres min; max)	II rok (zakres min; max)	III rok (zakres min; max)	I rok (zakres min; max)	II rok (zakres min; max)	III rok (zakres min; max)
pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku						
pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*						
pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym						

* pacjenci leczeni w ramach badania klinicznego Explorer 7 – obecnie żaden z pacjentów nie otrzymuje CON finansowanego przez płatnika publicznego

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy dla HAWl [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
koszty wnioskowanego leku			
koszty sumaryczne			
Scenariusz nowy			
koszty wnioskowanego leku			
koszty pozostałe			
koszty sumaryczne			
Koszty inkrementalne			
koszty wnioskowanego leku			
koszty pozostałe			
koszty sumaryczne	-4 457 699	-4 601 316	-3 700 967

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Alhemo w populacji HAWl ze środków publicznych nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o 4,46 mln zł w I roku, 4,60 mln zł w II roku oraz 3,70 mln zł w III roku refundacji.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy dla HBwl [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
koszty wnioskowanego leku	■	■	■
koszty sumaryczne	■	■	■
Scenariusz nowy			
koszty wnioskowanego leku	■	■	■
koszty pozostałe	■	■	■
koszty sumaryczne	■	■	■
Koszty inkrementalne			
koszty wnioskowanego leku	■	■	■
koszty pozostałe	■	■	■
koszty sumaryczne	-14 010 160	-14 043 552	-14 043 553

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Alhemo w populacji HBwl ze środków publicznych nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o 14,01 mln zł w I roku oraz 14,04 mln zł rocznie w II i III roku refundacji.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Przeprowadzono obliczenia dla 6 scenariuszy, w tym minimalny i maksymalny wariant oszacowania populacji docelowej. Dodatkowo oceniono wpływ zmian w zakresie udziałów leków oraz dawkowania preparatów.

Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) w wariantach skrajnych, zestawione z wynikami analizy podstawowej, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analiz wrażliwości wpływu na budżet – koszty inkrementalne [mln zł]

Wariant	HAwl			HBwl		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■
minimalna liczebność populacji docelowej	■	■	■	■	■	■
maksymalna liczebność populacji docelowej	■	■	■	■	■	■
25% historycznego rozpowszechnienia EMI	■	■	■	■	■	■
100% historycznego rozpowszechnienia EMI	■	■	■	■	■	■
alternatywny model zastępowania EMI	■	■	■	■	■	■
alternatywne dawki preparatów	■	■	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Populacja docelowa wskazana przez wnioskodawcę jest spójna z liczbą pacjentów wskazaną przez eksperta klinicznego dr hab. med. Olgę Zając-Spychałę tj. 90-110 pacjentów z HAWl i 3-7 pacjentów z HBwl. Jednocześnie ekspertka wskazuje na zbliżony, do ustalonego przez wnioskodawcę, udział koncizumabu w leczeniu pacjentów, w sytuacji jego refundacji, tj. 25% dla HAWl i 100% dla HBwl.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	nd	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy

Prognozowaną liczbę pacjentów z populacji docelowej ze wskazaniem HAWl w kolejnych latach obliczono na podstawie historycznych danych z bazy NCK – w oparciu o dane z przetargów oraz dane publikowane przez AOTMiT. Każda prognoza oparta na danych historycznych jest obarczona ryzykiem błędu (błąd prognozy). Jakość dostępnych danych – szczególnie w przypadku prognozy liczby osób stosujących aPCC – jest ograniczona. Jednocześnie zauważyć należy, że proporcje pacjentów stosujących poszczególne interwencje (EMI i aPCC) wg przeprowadzonej prognozy dla roku 2024 są zbieżne z proporcjami opisującymi populację pacjentów leczonych w tym roku przez 5 ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym przeprowadzonym w styczniu 2025 roku.

Prognozowaną liczbę pacjentów z populacji docelowej ze wskazaniem HBwl określono na podstawie informacji przekazanych przez Zamawiającego. Znacząca niepewność związana z tym parametrem oceniana była w ramach analizy wrażliwości. Ze względu na fakt, że w tej populacji CON jest znacząco tańszy niż stosowany aktualnie w tej grupie pacjentów aPCC, wątpliwości dotyczące oszacowania dokładnej liczebności tej bardzo nielicznej populacji mają wpływ na wielkość generowanych oszczędności w scenariuszu nowym.

Prognozowana liczba pacjentów leczonych EMI opiera się na danych z przetargów publicznych. (...) także taka prognoza nie jest pozbawiona ryzyka błędu. Ponownie podkreślić jednak należy, że ponieważ wyznaczony w analizie ekonomicznej koszt.

Dawkowanie analizowanych preparatów jest zależne od masy ciała pacjentów, której zmienność jest trudna do przewidzenia. Ponadto w przypadku 2 z uwzględnianych w analizie preparatów – CON i aPCC - zakres dawek terapeutycznych, jakie mogą stosować pacjenci, jest bardzo szeroki, co dodatkowo zwiększa niepewność w zakresie kosztów terapii.

Preparaty stosowane u pacjentów z HAwI i HBwI nabywane są na zasadzie przetargów realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Nie sposób przewidzieć, czy w kolejnych latach ceny jednostkowe poszczególnych preparatów nie ulegną istotnej zmianie, podobnie jak miało to już miejsce w przeszłości. Cena jednostkowa EMI za mg od roku 2023 spadła z 396 zł do 245 zł za mg, podczas gdy cena aPCC wzrosła w tym czasie z 3,78 zł do 4,08 zł za mg, co wskazuje na realną niepewność podstawowych parametrów obliczeń.

Prognoza rozpowszechnienia preparatu Alhemo w profilaktyce krwawień u pacjentów z populacji docelowej w przypadku rozpoczęcia jego refundacji oparta została na historycznych danych o stosowaniu emicizumabu. Założenie to ma swoje uzasadnienie w podobnym profilu obu tych preparatów, nadal jednak zaproponowana estymacja ma charakter częściowo arbitralny.

W analizie uwzględniono wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem profilaktyki długoterminowej i leczenia doraźnego krwawień (wyłącznie w populacji HAwI). Nie uwzględniono wydatków na profilaktykę okołoperacyjną/zabiegową. Element ten ma jednak – jak się wydaje – charakter kosztów nieróżniących.

Komentarz analityków Agencji

Wobec braku dostępu do najnowszych danych NCK wnioskodawca oparł oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych zawartych w raportach AOTMiT, odpowiedzi na interpelacje poselskie zawierające informacje NCK oraz informacji przetargowych. Dane te w dużej mierze dotyczyły okresu kilku poprzednich lat i nie stanowiły wykazu rzeczywistej liczby pacjentów lub zużycia substancji czynnych. Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę na nieprawidłową interpretację informacji przetargowych. Wnioskodawca na podstawie ogłoszenia o zamówieniu ZPP.ZP.411.146.2024 przyjął, że w październiku 2024 roku liczba osób leczonych EMI w ramach NPLH wynosi 82; tę samą liczbę przyjęto jako wielkość populacji leczonej w 2025 roku i na jej podstawie oszacowano liczebność w latach późniejszych. Zgodnie z zapisami ww. ogłoszenia łączna wielkość podstawowego zamówienia na EMI w minimalnej (gwarantowanej) ilości wynosi 666 000 mg dla 82 pacjentów, przy założeniu zakupu 444 000 mg w 2025 i 222 000 mg w 2026 roku. Wydaje się, że liczby 82 nie należy traktować jako liczby pacjentów stosujących emicizumab w latach 2024-2025, a minimalną łączną liczbę pacjentów w ciągu 2 lat, którzy będą leczeni w NPLH. Również dla zamówienia ZPP-47/21 wskazana liczba 42 pacjentów mogących skorzystać z zakupionego emicizumabu dotyczy lat 2021-2022. Wykazaną w zamówieniu liczbę pacjentów w wariantach podstawowym zakupu przyjęto dla wszystkich lat, dla których pozyskiwano informacje z przetargów. Co więcej, wnioskodawca nie wykorzystał w oszacowaniach maksymalnej ilości leku i liczby leczonych pacjentów wskazanych w ww. zamówieniach. Należy zwrócić ponadto uwagę, że od lipca 2024 roku dzieci z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem mogą otrzymywać EMI w ramach programu lekowego B.15., co mogło wpłynąć na zmniejszenie ilości leku zamawianej dla NPLH.

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji z ciężką HAwI uwzględniając chorych przyjmujących EMI oraz aPCC, natomiast w przypadku HBwI założono, że wszyscy pacjenci stosują aPCC. Dane wykorzystane do oszacowań pochodziły z historycznych danych NCK, odpowiedzi ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów oraz informacji zawartych w raportach WFH. Nie uwzględniono jednak grupy osób z oboma typami hemofilii stosujących FVIIa (stanowiący, tak jak aPCC, czynnik omijający), którego koszt w leczeniu doraźnym krwawień uwzględniono w analizie ekonomicznej i który – zgodnie z danymi przekazanymi przez NCK – przez pacjentów z oboma typami hemofilii w warunkach domowych, zarówno w ramach profilaktyki, jak i leczenia krwawień.

W przedłożonym modelu uwzględniono średnie masy ciała pacjentów w odpowiednich przedziałach wiekowych dla populacji brytyjskiej, pochodzące z bazy British National Formulary. Nie wskazano, czy dane te dotyczyły populacji chorych na hemofilię A/B. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi AOTMiT należy uwzględnić dane dla populacji polskiej, jeśli takie dane są dostępne. W przedłożonych analizach nie zaznaczono, czy poszukiwano informacji dot. masy ciała pacjentów z populacji docelowej, w tym pochodzących z Polski. Średnie masy ciała pacjentów z hemofilią A/B, obliczone na podstawie danych NCK były zauważalnie niższe dla populacji w wieku 12-14 lat i nieznacznie wyższe dla osób od 16 roku życia.

Należy zaznaczyć także, że wnioskodawca nie dysponował aktualnymi danymi dotyczącymi struktury wiekowej populacji, szacując odsetek osób w wieku od 12 r.ż. na podstawie raportu WFH.

Wnioskodawca przedstawił wpływ refundacji marstacymabu na budżet płatnika w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wydaje się, że z uwagi na specyfikę postępowania w hemofilii (m.in. zastosowanie niektórych leków zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu krwawień), koszty opieki, konieczność prowadzenia stałej profilaktyki oraz organizację leczenia (w ramach NPLH lub programu lekowego) przyjęty horyzont analizy jest niewystarczający do pełnego zobrazowania konsekwencji pozytywnej decyzji refundacyjnej. W opinii Agencji optymalnym okresem analizy w rozważanym wskazaniu jest 5 lat.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że refundacja leku Alhemo przyniesie

Należy mieć jednak na uwadze znaczące różnice w schemacie dawkowania obu leków, tj. aktualnie refundowany w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii EMI (tylko w HAWI) stosowany jest średnio raz na dwa tygodnie, w dawce 3 mg/kg (alternatywnie raz na tydzień lub co 4 tygodnie, do decyzji lekarza), natomiast CON jest stosowany codziennie, w dawce 0,2 mg/kg.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W obliczeniach własnych Agencji uwzględniono średnie masy ciała pacjentów z hemofilią A i B obliczone na podstawie danych udostępnionych przez NCK. [REDACTED]

Ponadto – analogicznie do obliczeń własnych Agencji w ocenie analizy ekonomicznej – uwzględniono dawkę CON w wysokości 0,212 mg/kg, oszacowaną na podstawie danych z badania Explorer 7. [REDACTED]

Wyniki obliczeń własnych po uwzględnieniu ww. zmian przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: [REDACTED]
dawkę CON na podstawie badania Explorer 7 oraz średnie masy ciała wg NCK – populacja z HAWI [zł]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]		
koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy			
koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne			
koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: [REDACTED]
dawkę CON na podstawie badania Explorer7 oraz średnie masy ciała wg NCK – populacja z HBWI [zł]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]		
koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy			
koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszty pozostałe	[REDACTED]		
koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne			
koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszty pozostałe	[REDACTED]		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
koszty sumaryczne			

Analitycy Agencji przeprowadzili także dodatkową wersję oszacowań, w której oprócz opisanych wyżej zmian, w tym uwzględnienia wprowadzili do modelu wnioskodawcy także pozyskane od NCK dane za lata 2023-2025 (zob. rozdz. 3.4 Analiza danych Narodowego Centrum Krwi) dotyczące liczby pacjentów z ciężką HAwI/HBwI w wieku od 12 lat:

- stosujących aPCC (wraz z wielkością zużycia);
- leczonych EMI (tylko HAwI);
- poddanych ITI;
- kontynuujących profilaktykę czynnikową pomimo obecności inhibitora;
- stosujących profilaktycznie rFVIIa off-label.

Z uwagi na wyższą cenę jednostkową aPCC niż rFVIIa, EMI i czynników krzepnięcia analitycy Agencji przyjęli konserwatywnie, że pacjenci stosujący zgodnie z danymi NCK profilaktykę czynnikami krzepnięcia lub rFVIIa w scenariuszu istniejącym stosują aPCC. Przyjęto również (z uwagi na brak danych NCK o skutku ITI), że u każdego pacjenta próba wywołania immunotolerancji zakończyła się niepowodzeniem, co stanowi jedno z kryteriów kwalifikacji do stosowania CON. Założono ponadto – z uwagi na niższy koszt jednostkowy EMI – że pacjenci ci w scenariuszu istniejącym stosują aPCC.

Analiza danych NCK wskazała niższy niż przyjęty przez wnioskodawcę odsetek pacjentów w wieku min. 12 lat – konserwatywnie podtrzymano odsetek uwzględniony w modelu wnioskodawcy do prognozowania liczby osób leczonych EMI w horyzoncie analizy. Do pozostałych obliczeń wykorzystano sprawozdaną przez NCK liczbę pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Zachowano ponadto użyte przez wnioskodawcę mechanizmy prognozowania liczebności pacjentów.

Liczebność populacji docelowej oszacowaną po wprowadzeniu do modelu ww. danych, zestawioną z oszacowaniami wnioskodawcy oraz wyniki obliczeń własnych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet, liczebność populacji (wariant podstawowy) – oszacowania wnioskodawcy oraz Agencji

Oszacowania wnioskodawcy						
Populacja	HAwI			HBwI		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku						
pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*						
pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym						
Oszacowania analityków Agencji						
Populacja	HAwI			HBwI		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku						
pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*						

Oszacowania wnioskodawcy						
Populacja	HAWl			HBwl		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■	■	■

* pacjenci leczeni w ramach badania klinicznego Explorer 7 – obecnie żaden z pacjentów nie otrzymuje CON finansowanego przez płatnika publicznego

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: [REDACTED]
dawkę CON na podstawie badania Explorer 7 oraz dane o liczbie pacjentów i średnie masy ciała wg NCK – populacja z HAWl [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
koszty wnioskowanego leku	■		
koszty sumaryczne`	■	■	■
Scenariusz nowy			
koszty wnioskowanego leku	■	■	■
koszty pozostałe	■	■	■
koszty sumaryczne	■	■	■
Koszty inkrementalne			
koszty wnioskowanego leku	■	■	■
koszty pozostałe	■	■	■
koszty sumaryczne	■	■	■

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: [REDACTED]
dawkę CON na podstawie badania Explorer 7 oraz dane o liczbie pacjentów i średnie masy ciała wg NCK – populacja z HBwl [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
koszty wnioskowanego leku	■		
koszty sumaryczne`	■	■	■
Scenariusz nowy			
koszty wnioskowanego leku	■	■	■
koszty pozostałe	■		
koszty sumaryczne	■	■	■
Koszty inkrementalne			
koszty wnioskowanego leku	■	■	■
koszty pozostałe	■		
koszty sumaryczne	■	■	■



7. Uwagi do proponowanych kryteriów kwalifikacji, do narodowego programu

Rada Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne proponuje następujące kryteria włączenia do terapii koncizumabem (CON):

- profilaktyka krwawień u pacjentów od 12 roku życia z hemofilią A lub B z obecnością inhibitora, u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia,
- brak skuteczności dotychczasowej terapii lub niemożliwa standardowa terapia z uwagi na brak dostępu naczyniowego,
- pacjenci z hemofilią A lub B z obecnością inhibitora, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych koncizumabem i w momencie kwalifikacji do badania klinicznego spełniali kryteria aktualnego programu.

W zakresie kryteriów wyłączenia wskazuje: brak skuteczności leczenia, wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą, wyleczenie pacjenta z hemofilii, pojawienie się chorób lub stanów uniemożliwiających dalszą terapię wg oceny lekarza, brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń dot. leczenia i badań kontrolnych przez pacjenta lub jego opiekunów, decyzja pacjenta o zakończeniu leczenia na dowolnym etapie oraz zgon pacjenta.

Nie jest jednak jasne czy powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

W badaniu Explorer7 dot. porównania skuteczności i bezpieczeństwa CON vs brak profilaktyki w populacji od 12 r.ż. HAwI/HBwI wskazywano, że w profilaktyce CON nie mogły uczestniczyć osoby z trwającym lub planowanym leczeniem ITI, co pozostaje w zgodzie z jednym z kryteriów włączenia zaproponowanym przez Radę NCK. Należy podkreślić, że do ww. badania włączani byli pacjenci bez zarejestrowanych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, uwzględniając oznaczenia płytek krwi, fibrynogenu, AST/ALT, bilirubiny oraz kreatyniny. Wśród kryteriów wyłączenia z profilaktyki wskazywano też m.in. chorobę zakrzepowo-zatorową lub wysokie ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ogólnoustrojowy stan zapalny wymagający leczenia, znane dziedziczne/nabyte zaburzenia krzepnięcia krwi inne niż hemofilia oraz leczenie emicizumabem w ciągu 6 mies. przed włączeniem terapii CON.

Potencjalne kryteria włączenia do leczenia odnaleziono także w przytaczanych rekomendacjach klinicznych oraz refundacyjnych. Wytyczne kliniczne NHC 2025 dopuszczają stosowanie koncizumabu w ramach rutynowej profilaktyki krwawień u pacjentów z HBwI, u których ITI zakończyła się niepowodzeniem lub występuje alergia na FIX. W zaleceniach MASAC/NBDF 2025 wskazuje się na konieczność opracowania przez pacjenta i ośrodek prowadzący, planu postępowania na wypadek wystąpienia krwawienia przełomowego oraz na potrzebę edukowania pacjentów w zakresie ryzyka, objawów i sygnałów ostrzegawczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Warunkowo pozytywną szwedzką rekomendację refundacyjną TLV 2025 wydano wyłącznie dla stosowania koncizumabu u pacjentów z HBwI po nieudanej ITI. W pozytywnej rekomendacji duńskiej Medicinrådet 2025 za zasadną uznano refundację koncizumabu u chorych z HAwI, którzy nie tolerują emicizumabu. W niemieckich opiniach G-Ba 2025 wskazano natomiast, że grupą pacjentów, która odniesie istotną korzyść kliniczną ze stosowania koncizumabu, jest populacja chorych z HBwI, dla których leczenie na żądanie wyłącznie czynnikami omijającymi (aPCC lub eptakog alfa) jest odpowiednią terapią.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Alhemo (koncizumab) we wskazaniu: profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII lub hemofilię B powikłaną inhibitorem czynnika IX, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.12.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *concizumab* lub *Alhemo*. Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne odnoszące się do zastosowania CON w populacji z HAWl, tj. pozytywną duńską Medicinrådet 2025 (skierowaną do pacjentów nietolerujących EMI), negatywną francuską HAS 2025 (w populacji ≥ 12 lat z HAWl FVIII) oraz niemiecką G-Ba 2025 wykazującą brak dodatkowej korzyści klinicznej CON. W przypadku populacji z HBwl, odnalezione rekomendacje miały charakter pozytywny (HAS 2025, Medicinrådet 2025 oraz G-Ba 2025 [wskazując na znaczną korzyść kliniczną]) lub warunkowo pozytywny (szwedzkie TLV 2025, u pacjentów z niepowodzeniem ITI). Rekomendacje pozytywne dla populacji HBwl (wyjątek: Medicinrådet 2025 dla HAWl) uzasadniono wykazaną korzyścią kliniczną CON i zaspokojeniem potrzeby medycznej w grupie pacjentów o ograniczonych możliwościach terapii. W negatywnych rekomendacjach dla HAWl wskazano na niską wiarygodność dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo CON, wysoki koszt stosowania leku oraz dostępność alternatywnych technologii lekowych.

Odnaleziono także decyzję o czasowym wykluczeniu refundacji CON z uwagi na wysoki koszt (ZN 2025), informację o trwaniu postępowania w brytyjskim NICE⁴ oraz decyzję HAS 2025 o zawężeniu wskazań do stosowania leku Alhemo w ramach wczesnego dostępu (dokument nie stanowi rekomendacji finansowej).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Alhemo (koncizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025* (Francja)	profilaktyka występowania epizodów krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią B (wrodzonym niedoborem FIX) z inhibitorami FIX	<u>Rekomendacja pozytywna</u> HAS rekomenduje refundację koncizumabu w profilaktyce krwawień prowadzonej <u>w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych wyłącznie u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią B z inhibitorami FIX.</u> <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę, że koncizumab stanowi nową opcję terapeutyczną dla pacjentów wymagających długoterminowej profilaktyki oraz jego istotną korzyść kliniczną, HAS uważa refundację CON w ww. wskazaniu za zasadną. Zwraca równocześnie uwagę na przedstawienie przewagi CON wyłącznie w porównaniu z brakiem profilaktyki i nieoptymalną jakością ww. porównania, brak dostępnych porównań bezpośrednich z profilaktyką prowadzoną za pomocą leków omijających czynnik krzepnięcia. HAS zaznacza, iż rola koncizumabu w terapii jest niepewna, a wytyczne wydane przed dopuszczeniem CON do obrotu zalecają w pierwszej kolejności stosowanie rFVIII jako leku pierwszego wyboru, a stosowanie aPCC – jedynie w przypadku niepowodzenia terapii rFVIII. HAS uzależnia utrzymanie istotnego statusu wartości klinicznej leku od jego ponownej oceny na podstawie końcowych wyników badania Explorer7 (zakończenie badania przewidywane w lutym 2027 roku), danych rzeczywistej

⁴ Ocena zasadności refundacji produktu leczniczego Alhemo w przedmiotowym wskazaniu w NICE została decyzją z 14.11.2025 r. rozdzielona na dwa procesy dotyczące osobnych wskazań (hemofilia A lub B powikłana inhibitorami oraz bez inhibitorów): NICE GID-TA10972. Concizumab for treating severe haemophilia A or moderate to severe haemophilia B in people 12 years and over without inhibitors [ID5099], <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10972> oraz NICE GID-TA11888. Concizumab for treating haemophilia A or B in people 12 years and over with inhibitors [ID6665] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11888> (dostęp: 31.12.2025).

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		praktyki klinicznej (RWD/RWE) oraz innych nowych dowodów dostępnych w terminie 3 lat od daty wydania opinii. HAS ocenia, że oceniana technologia nie zapewnia postępu terapeutycznego (ASMR V). Prawdopodobieństwo wywarcia dodatkowego wpływu refundacji CON na zdrowie publiczne, z racji na brak udowodnionego wpływu na chorobowość, umieralność oraz jakość życia, częściowe zaspokojenie potrzeby medycznej i brak udowodnionego wpływu na ścieżkę leczenia i/lub funkcjonowanie pacjenta wraz z rodziną, HAS określił na znikome. <i>Data wydania pierwszej decyzji: 2 września 2025 r.</i>
	profilaktyka występowania epizodów krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem FVIII) z inhibitorami FVIII	<u>Rekomendacja negatywna</u> HAS nie rekomenduje refundacji koncizumabu w profilaktyce krwawień <u>w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych</u> u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A z inhibitorami FVIII. <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę: niedostateczną korzyść kliniczną w populacji pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem; dostęp do technologii opcjonalnych (w szczególności preparatu Hemlibra, którego skuteczność wykazano na podstawie bardziej wiarygodnych danych, o ugruntowanej pozycji w praktyce klinicznej), brak porównań klinicznych z komparatorami oraz niepewności związanych z profilem tolerancji CON, a zwłaszcza – ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, HAS uważa refundację w ww. wskazaniu za niezasadną. HAS ocenia, że oceniana technologia nie ma miejsca w strategii terapeutycznej dla pacjentów ≥ 12 r.ż. z HAWI. Z uwagi na negatywną rekomendację HAS odstąpił od oceny postępu terapeutycznego (ASMR). <i>Data wydania decyzji: 2 września 2025 r.</i>
		<u>Decyzja HAS 2025.0271/DC/SEM</u> HAS zmienił odnowione 14 listopada 2024 pozwolenie na wczesny dostęp do preparatu Alhemo, jako terapii „ostatniej szansy” w następujących wskazaniach: - profilaktyka zapobiegająca występowaniu lub zmniejszająca częstość krwawień dla pacjentów w wieku od 12 lat: - z hemofilią A (wrodzonym niedoborem FVIII) z inhibitorami FVIII; - z hemofilią B (wrodzonym niedoborem FIX) z inhibitorami FIX. Zakres wskazania do wczesnego dostępu do wnioskowanej technologii lekowej jako terapii „ostatniej szansy” został zawężony, otrzymując brzmienie: - profilaktyka zapobiegająca występowaniu lub zmniejszająca częstość krwawień u pacjentów w wieku od 12 lat z hemofilią B (wrodzonym niedoborem FIX) z inhibitorami FIX. <i>Data wydania decyzji: 20 listopada 2025 r.</i>
TLV 2025 (Szwecja)*	rutynowa profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią B z inhibitorami, u których przeprowadzona ITI nie wyeliminowała inhibitorów	<u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u> TLV rekomenduje refundację koncizumabu wyłącznie w profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią B powikłaną inhibitorami FIX, u których ITI zakończyła się niepowodzeniem, pod warunkiem zamieszczenia przez podmiot odpowiedzialny wyraźnej informacji o ograniczeniu refundacji we wszystkich materiałach marketingowych oraz innych źródłach informacji dotyczących produktu Alhemo. Wnioskodawca (Novo Nordisk Scandinavia AB) złożył wniosek o refundację Alhemo tylko w ramach rutynowej profilaktyki krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią B z inhibitorami, u których procedura ITI nie doprowadziła do eradykacji inhibitorów FIX. Wnioskodawca przedłożył wyniki badania klinicznego Explorer7 oraz porównanie pośrednie skuteczności klinicznej koncizumabu z odpowiednim, refundowanym w Szwecji w populacji docelowej (jako <i>off-label</i>) i zalecanym w wtyczkach NHC 2025 komparatorem, tj. lekiem NovoSeven (eptakog alfa). <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę: wykazaną dla wnioskowanego wskazania co najmniej porównywalną skuteczność koncizumabu z eptakogiem alfa, niższy koszt stosowania koncizumabu oraz szczególne okoliczności (zasadne ograniczenie populacji docelowej do chorych, dla których nie są dostępne leki stosowane w profilaktyce krwawień; przejrzyste kryteria włączenia do leczenia; spodziewany wpływ na codzienną praktykę kliniczną), TLV uważa warunkową refundację koncizumabu wyłącznie we wskazanej populacji za zasadną. <i>Data wydania decyzji: 21 listopada 2025 r.</i>
Medicinerådet 2025 (Dania)*	rutynowa profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i więcej z hemofilią A	Medicinerådet umieściło preparat Alhemo (koncizumab) bezpośrednio w wtyczkach dot. leczenia hemofilii A. Medicinerådet wskazuje, że można rozważyć stosowanie koncizumabu w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorami

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	(wrodzonym niedoborem FVIII) z inhibitorami FVIII	FVIII w wieku od 12 lat, którzy nie tolerują emicizumabu. Zaleca równocześnie terapię emicizumabem aż do odzyskania tolerancji na FVIII. <i>Uzasadnienie</i> Medicinerådet ocenia, że koncizumab nie jest równoważny względem emicizumabu. Pomimo zapewniania podobnej skuteczności w zapobieganiu krwawień, Medicinerådet zwraca uwagę na: brak doświadczenia w przechodzeniu z terapii EMI na terapię CON; ryzyko zdarzeń zakrzepowych u pacjentów z czynnikami ryzyka lub z urazami kostnymi, nowotworami i sepsą i ograniczone doświadczenie w stosowaniu CON u pacjentów przechodzących poważne zabiegi. Duńska instytucja zaznacza równocześnie, że CON można zastosować zamiast aPCC u pacjentów w wieku od 12 lat, którzy nie tolerują EMI. Medicinerådet ocenia także, że większość pacjentów oraz rodziców pacjentów pediatrycznych będzie preferowało podanie podskórne EMI raz w tygodniu nad codzienne podanie podskórne CON, jednak oba te leki będą stosowane chętniej niż podawany dożylnie i codziennie aPCC. Podkreśla, że terapia EMI i CON, w odróżnieniu od aPCC niebędącymi koncentratami osocza, minimalizuje ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. Zwraca także uwagę na konieczność przechowywania wstrzykiwacza zawierającego koncizumab w warunkach chłodniczych oraz konieczność dostosowywania dawki na podstawie pomiaru stężenia koncizumabu w osoczu – badania, którego obecnie nie wykonuje się rutynowo. <i>Data wydania decyzji: 3 września 2025 r.</i>
	rutynowa profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i więcej z hemofilią B (wrodzonym niedoborem FIX) z inhibitorami FIX	Medicinerådet umieściło preparat Alhemo (koncizumab) bezpośrednio w wytycznych dot. leczenia hemofilii B. Medicinerådet zaleca stosowanie koncizumabu w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorami FIX w wieku od 12 lat, aż do odzyskania tolerancji na FIX. <i>Uzasadnienie</i> Medicinerådet ocenia, że koncizumab może być stosowany w warunkach domowych w ramach profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorów FIX, do momentu eradykacji inhibitorów. Dla tej grupy pacjentów obecnie nie ma dostępnego leczenia profilaktycznego. W warunkach duńskiego systemu ochrony zdrowia postępowanie wobec krwawienia obejmuje podanie dożylnie eptakogu alfa (produkt NovoSeven). Medicinerådet stwierdza, że ww. populacji chorych koncizumab wykazuje klinicznie istotny efekt, przeważający ryzyko zdarzeń niepożądanych, w tym zakrzepowo-zatorowych. Zaznacza równocześnie, że lek uwzględniony w wytycznych leczenia może nie być zalecany do stosowania, jeśli stosunek skuteczności do kosztów terapii będzie niekorzystny. Medicinerådet ocenia także, że większość pacjentów oraz rodziców pacjentów pediatrycznych będzie preferowało podanie podskórne EMI raz w tygodniu nad codzienne podanie podskórne CON, jednak oba te leki będą stosowane chętniej niż podawany dożylnie i codziennie aPCC. Podkreśla, że terapia EMI i CON, w odróżnieniu od aPCC niebędącymi koncentratami osocza, minimalizuje ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. Zwraca także uwagę na konieczność przechowywania wstrzykiwacza zawierającego koncizumab w warunkach chłodniczych oraz konieczność dostosowywania dawki na podstawie pomiaru stężenia koncizumabu w osoczu – badania, którego obecnie nie wykonuje się rutynowo. <i>Data wydania decyzji: 3 września 2025 r.</i>
G-Ba 2025 (Niemcy)	rutynowa profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i więcej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem FVIII) z inhibitorami FVIII	<u>Brak dodatkowej korzyści klinicznej</u> koncizumabu w ramach rutynowej profilaktyki krwawień u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i więcej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem FVIII) z inhibitorami FVIII <i>Uzasadnienie</i> Wnioskodawca nie przedstawił żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących w ww. populacji koncizumab z emicizumabem, uznanym przez G-Ba za prawidłowy komparator. Do oceny przedłożono dane z wieloośrodkowego, częściowo zaślepionego, otwartego badania Explorer7, porównującego rutynową profilaktykę koncizumabem z leczeniem na żądanie środkami omijającymi. Do badania włączono pacjentów płci męskiej w wieku ≥12 lat z wrodzoną hemofilią A lub B o dowolnym stopniu ciężkości, z inhibitorami FVIII lub FIX. Opisane badanie nie jest właściwe do oceny dodatkowej korzyści klinicznej CON z uwagi na brak porównania z odpowiednim komparetorem. <i>Data wydania decyzji: 16 października 2025 r.</i>
	rutynowa profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i więcej z hemofilią B (wrodzonym niedoborem FIX) z inhibitorami FIX	<u>Potencjalna znaczna korzyść kliniczna</u> koncizumabu w ramach rutynowej profilaktyki krwawień u dorosłych i młodzieży z HBwI w wieku 12 lat i powyżej, dla których leczenie na żądanie wyłącznie czynnikami omijającymi (aPCC lub eptakog alfa) jest odpowiednią, dobraną indywidualnie terapią. <i>Uzasadnienie</i>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		Wnioskodawca przedstawił badanie kliniczne Explorer7, porównujące w ww. populacji profilaktyczne stosowanie koncezumabu z kontynuacją leczenia na żądanie za pomocą aPCC lub eptakogu alfa. G-Ba podkreśla, że w badaniu tym prawidłowy komparator stosowano u pacjentów, których uznano za spełniających kryteria stosowania czynników omijających, w związku z czym dodatkową korzyść kliniczną oceniano wyłącznie w tak zdefiniowanej subpopulacji. Wyniki badania Explorer7 wskazały na istotną statystycznie przewagę CON nad leczeniem na żądanie czynnikami omijającymi w zakresie chorobowości, tj. unikania krwawień, krwawień leczonych i leczonych krwawień dostawowych. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego, SAEs i AEs. G-Ba w toku oceny nie brał pod uwagę punktów końcowych dotyczących jakości życia i nasilenia objawów z uwagi na brak wystarczających danych. Na podstawie pozytywnego wpływu na badane punkty końcowe dot. chorobowości i biorąc pod uwagę niepewność co do wiarygodności danych z badania Explorer7, G-Ba ocenia dodatkową korzyść kliniczną CON w opisanej subpopulacji jako potencjalnie znaczną. Brak dowodów na dodatkową korzyść kliniczną w przedmiotowym wskazaniu u dorosłych i dzieci z HBwl, dla których leczenie na żądanie wyłącznie czynnikami omijającymi (aPCC lub eptakog alfa) nie jest odpowiednią, dobraną indywidualnie terapią. <i>Uzasadnienie</i> G-Ba wyróżnił podgrupę pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorami i równocześnie niemogących stosować leczenia na żądanie z użyciem aPCC lub eptakogu alfa. Z uwagi na brak dostępnych danych, G-Ba uznaje, że dodatkowa korzyść kliniczna dla tych pacjentów nie jest udowodniona. <i>Data wydania decyzji: 16 października 2025 r.</i>
ZN 2025 (Królestwo Niderlandów)*	rutynowa profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią A z inhibitorami FVIII lub B z inhibitorami FIX	Brak rekomendacji i decyzji refundacyjnej ZN nie wydało rekomendacji dot. refundacji w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią A z inhibitorami FVIII lub B z inhibitorami FIX, a produkt leczniczy Alhemo <u>nie jest refundowany</u> w Królestwie Niderlandów. Opisane poniżej <u>czasowe wyłączenie z refundacji nie dotyczy stosowania profilaktycznego CON w u osób w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorami.</u> <i>Data ostatniej aktualizacji bazy Horizonscan Geneesmiddeln: 4 grudnia 2025 r.</i> <i>Data ostatniej aktualizacji wykazu leków wyłączonych z pakietu podstawowego: 24 grudnia 2025 r.</i>
	rutynowa profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór FVIII, FVIII <1%) bez inhibitorów FVIII lub z umiarkowaną/ciężką hemofilią B (wrodzony niedobór FIX, FIX ≤2%) bez inhibitorów FIX ⁵	Umieszczenie wnioskowanego produktu na liście leków czasowo wyłączonych z podstawowego pakietu substancji refundowanych z uwagi na wysoki koszt ZN zarekomendowało Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu Królestwa Niderlandów umieszczenie preparatu Alhemo w powyższym wskazaniu na liście leków stosowanych w warunkach szpitalnych, czasowo wyłączonych z refundacji w ramach podstawowego pakietu opieki zdrowotnej (nid. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>)⁵. Rozporządzeniem 4205475-1087147-GMT z 16 września 2025 r (Staatscourant nr 31440) minister umieścił lek Alhemo na ww. liście. <i>Uzasadnienie</i> Wnioskowany produkt spełnia kryterium progu kosztowego wyłączenia z refundacji – szacowany koszt stosowania CON we wnioskowanych wskazaniach przekroczył 20 mln euro w skali roku. <i>Data wydania rekomendacji ZN: 4 września 2025 r.</i> <i>Data ostatniej aktualizacji wykazu leków wyłączonych z pakietu podstawowego: 24 grudnia 2025 r.</i>

*korzystano z tłumaczenia maszynowego na język polski

AEs, zdarzenia niepożądane; aPCC, koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu); CON, koncezumab; EMI, emicizumab; FIX, czynnik krzepnięcia IX; FVIII, czynnik krzepnięcia VIII; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; HAwI, hemofilia A powikłana inhibitorami czynnika krzepnięcia VIII; HBwl, hemofilia B powikłana inhibitorami czynnika krzepnięcia IX; ITI, indukcja tolerancji immunologicznej; NHC, Nordic Hemophilia Council; rFVIII, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII; RWD/RWE, dane/dowody rzeczywistej praktyki klinicznej; SAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane; TLV, Tandvårds-och läkemedelsförmånsverke; ZN, Zorginstituut Nederland

⁵ decyzję o wpisaniu leku na ww. listę podejmuje Minister Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu na podstawie stanowiska ZN. Wyłączenie może dotyczyć leków, których roczny koszt stosowania wynosi ≥20 mln euro dla min. 1 nowego wskazania lub koszt stosowania na 1 wskazanie sięga ≥10 mln euro, a koszt rocznej pacjentoterapii wynosi ≥50 tys. euro. Decyzją ministra lek może zostać włączony do refundacji w ramach pakietu podstawowego po otrzymaniu pozytywnej oceny ZN, określeniu warunków stosowania i korzystnych negocjacjach cenowych. ZN udostępnia informacje o statusie i dodatkowej obserwacji leku w bazie Horizonscan Geneesmiddeln, a o wysokości i warunkach refundacji – na portalu Medicijnkosten.nl.

9. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna (AKL)	Alhemo (koncizumab) w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII lub hemofilię B powikłaną inhibitorem czynnika IX. Analiza kliniczna. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków, 12.01.2026
Analiza ekonomiczna (AE)	Alhemo (koncizumab) w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII lub hemofilię B powikłaną inhibitorem czynnika IX. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków, 12.01.2026
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Alhemo (koncizumab) w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII lub hemofilię B powikłaną inhibitorem czynnika IX. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków, 12.01.2026
Analiza wpływu na budżet (AWB/BIA)	Alhemo (koncizumab) w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII lub hemofilię B powikłaną inhibitorem czynnika IX. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków, 07.07.2025
Odpowiedź na wym. min. 2026	Novo Nordisk Pharma sp. z o.o Warszawa, 20.01.2026 r. Odpowiedzi na uwagi AOTMiT dot. niespełnienia wymagań minimalnych zawarte w piśmie z dnia 18 grudnia 2025 r. OTAP.422.2.2.2025.11.PG

Badania pierwotne i wtórne

	Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 2023 Aug 31;389(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2216455. PMID: 37646676.
	NCT04083781. ClinicalTrials.gov Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors (explorer7). Last update posted: 2025-10-17. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04083781?tab=results (dostęp 31.12.2025)
	Tran H, Mackensen S van, Abraham A, Castaman G, Hampton K, et al. 2024. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. Res Pract Thromb Haemost 17(8):1–11.
RCT Explorer7	Jiménez-Yuste V, Angchaisuksiri P, Castaman G, et al. 2022. LB 01.2 - Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors: efficacy and safety results from the primary analysis of the phase 3 explorer7 Trial. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 6:74–75.
	Castaman G, Abraham A, Angchaisuksiri P, et al. 2023. The Effect of Concizumab Prophylaxis on Target Joints, Resolution and Joint Bleeds in Patients With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors in Phase 3 Clinical Trials. Blood 142(Supplement 1):284-284.
	Mathias M, Linari S, Bruzelius M, Hampton K, et al. 2023. PO140. Longer-term concizumab prophylaxis in patients with haemophilia a or b with inhibitors: ≥1-year (56-week cut-off) efficacy and safety results from the phase 3 explorer7 trial. Haemophilia 21(S1):99.
	Shapiro AD, Abraham A, Linari S, et al. 2022. Health-Related Quality of Life in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors on Concizumab Prophylaxis: Results from the Phase 3 explorer7 Study. Blood 140(Supplement 1):2732–2734.
RCT HAVEN-1	Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. (2017) Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 377(9):809–818.
RCT FEIBA-NF	Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, Grigorian A, Ewenstein B, Wong W -Y. (2014) Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia 20(1):65–72.
Olasupo 2024	Olasupo OO, Noronha N, Lowe MS, Ansel D, Bhatt M, Matino D. Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Feb 27;2(2):CD014544. doi: 10.1002/14651858.CD014544.pub2. PMID: 38411279; PMCID: PMC10897951.
Pasca 2022	Pasca S. Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. J Blood Med. 2022 Apr 16;13:191-199. doi: 10.2147/JBM.S242219. PMID: 35465188; PMCID: PMC9020573.

Siddiqui E, Khalid M, Khan MS, Farhan K, Khan MM, Waafira A. Evaluating the Safety and Efficacy of Concizumab in Hemophilia A/B Patients: A Systematic Review. Clin Appl Thromb Hemost. 2025 Jan-Dec;31:10760296251342968. doi: 10.1177/10760296251342968. Epub 2025 May 14.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

G-Ba 2025	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba). Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Concizumab (haemophilia A, ≥ 12 years, with factor VIII inhibitors) of 16 October 2025. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11978/2025-10-16-AM-RL-XII-Concizumab-D-1187-TrG-EN.pdf (dostęp: 31.12.2025)
	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba). Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Concizumab (haemophilia B, ≥ 12 years, with factor IX inhibitors) of 16 October 2025. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11979/2025-10-16-AM-RL-XII-Concizumab-D-1188-TrG-EN.pdf (dostęp: 31.12.2025)
HAS 2025	HAS – Haute Autorité de Santé. Concizumab. Alhemo, 5 mg/1,5 mL, 60 mg/1,5 mL, 150 mg/1,5 mL, 300 mg/3,0 mL, solution injectable en stylo prérempli, inscription. Adopté par la Commission de la transparence le 2 septembre 2025. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21238-ALHEMO-PIC-INS-AvisDef-CT21238.pdf (dostęp: 31.12.2025)
	HAS – Haute Autorité de Santé. Décision n°2025.0271/DC/SEM du 20 novembre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification et renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ALHEMO (concizumab). https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-11/dir7/alhemo_decision_et_avisct_ct-ap524.pdf (dostęp: 31.12.2025)
ISTH 2024	Rezende, S. M., Neumann, I., Angchaisuksiri, P., et al. 2024. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. Journal of Thrombosis and Haemostasis. https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.026
MASAC/NBDF 2025	National Bleeding Disorders Foundation 2025. Chapter 1: Recommendation on the use and management of anti-tissue factor pathway inhibitors in hemophilia. MASAC Recommendations. Adopted March 2025; Last Review September 2025.
MASAC/NBDF 2024	National Bleeding Disorders Foundation 2024. MASAC Document #290: MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and selected disorders of the coagulation system. Approved September 14, 2024; endorsed October 2, 2024.
Medicinrådet 2025	Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgange vedrørende lægemidler til hæmofili A og B. Direkte indplacering af concizumab til patienter fra 12 år med inhibitor mod hhv. faktor VIII- eller faktor IX-præparater. Version 1.0. 3. september 2025. https://filer.medicinraadet.dk/media/necb4fkk/tillaeg-til-medicinradets-evidensgenn-vedr-laegemidler-til-haemofili-a-og-b-direkte-indplacering-af-concizumab-vers-1-0-x.pdf (dostęp: 31.12.2025)
	Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til hæmofili A. Medicinrådets behandlingsvejledning. Version 1.2. 3. september 2025. https://filer.medicinraadet.dk/media/wfunbjto/opsummering-af-medicinradets-evidensgennemgang-vedrorende-laegemidler-til-haemofili-a-vers-1-2.pdf (dostęp: 31.12.2025)
	Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til hæmofili B. Medicinrådets behandlingsvejledning. Version 1.2. 3. september 2025. https://filer.medicinraadet.dk/media/nzqfbpec/opsummering-af-medicinradets-evidensgennemgang-vedrorende-laegemidler-til-haemofili-b-vers-1-2.pdf (dostęp: 31.12.2025)
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence. GID-TA10972. Concizumab for treating severe haemophilia A or moderate to severe haemophilia B in people 12 years and over without inhibitors [ID5099]. https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10972 (dostęp: 31.12.2025)
	National Institute for Health and Care Excellence. GID-TA11888. Concizumab for treating haemophilia A or B in people 12 years and over with inhibitors [ID6665]. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11888 (dostęp: 31.12.2025)
NHC 2025	Nordic Hemophilia Council (NHC) Hemophilia Guidelines. Website Last Updated September 2025. https://guidelines.nordhemophilia.org/hemophilia/04Prophylaxis.html (dostęp 22.12.2025) oraz https://guidelines.nordhemophilia.org/hemophilia/06Inhibitors.html (dostęp 22.12.2025)
PTOiHD 2025	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Wojdalska M., Urański T., Łaguna P., et al. Recommendations of Expert Group of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology on use of immune tolerance induction (ITI) in pediatric patients with hemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor. Acta Haematologica Polonica 2025 number 2, volume 56 pages 75-78.

PTOiHD 2022	Łaguna, P., Młynarski, W., Urański, T., Kołtan, A., Styczyński, J., & Szczepański, T. 2022. Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Przegląd Pediatriczny, 51(1), 41-54.
TLV 2025	Tandvårds-och läkemedelsförmånsverke. Beslut 1232/2025. Alhemo. https://www.tlv.se/download/18.15af126319a768a457d5af23/1764054455603/bes251121_alhemo_1232-2025.pdf (dostęp: 31.12.2025)
ZN 2025	Zorginstituut Nederland. Advies sluisplaatsing concizumab, donanemab en vimseltinib. 4 september 2025. https://www.horizoncangeneesmiddelen.nl/static/prozin_bijlage/f4db6be1-6c86-4585-9451-a084be0c5bd5-sluisadvies-chmp-juli-2025-concizumab-vimseltinib-donanemab.pdf (dostęp: 31.12.2025)
	Zorginstituut Nederland. Overzicht geneesmiddelen in de sluis. 24.12.2025. https://www.zorginstituutnederland.nl/wat-wij-doen/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis (dostęp: 31.12.2025)

Pozostałe publikacje

ChPL Alhemo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alhemo (ostatnia aktualizacja z 25.09.2025)
Staatscourant Nr. 31440	Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 8 september 2025, kenmerk 4205475-1087147-GMT, houdende wijziging vande Regeling zorgverzekering in verband met de toepassing van de sluis opconcizumab, donanemab en vimseltinib 16 september 2025. https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2025-31440.pdf (dostęp: 31.12.2025)

10. Załączniki

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – dr hab. n. med. Olga Zając-Spychała, Kierownik Regionalnego Ośrodka Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych dla Dzieci przy Specjalistycznym Zespole Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – Bogdan Gajewski, Prezes Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię