



Warszawa, dnia 8 kwietnia 2026 r.

Znak sprawy: OTAP.422.2.2.2025

Pani

Katarzyna Kacperczyk

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowna Pani Minister,

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

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 21/2026 z dnia 8 kwietnia 2026 r. w sprawie zasadności włączenia do modułu programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” produktu leczniczego Alhemo (koncizumab) dla pacjentów z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem, wraz ze wskazaniem kryteriów włączenia.

Problem zdrowotny

Hemofilia to choroba genetyczna, której skutkiem jest niedobór lub brak czynnika VIII (hemofilia A) lub czynnika IX (hemofilia B). Choroba objawia się predyspozycją do krwawień samoistnych i pourazowych. U części pacjentów z hemofilią rozwijają się inhibitory, czyli neutralizujące przeciwciała przeciwko czynnikom krzepnięcia (najczęściej przeciw czynnikowi VIII; ok. 20–30% chorych z ciężką postacią hemofilii A).

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

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 (dziedziczny niedobór czynnika VIII), w 2024 roku, wynosiła 658 osób w populacji pediatrycznej i 1 613 osób populacji dorosłych. Z kolei liczba chorych z rozpoznaniem D67 (dziedziczny niedobór czynnika IX) wynosiła 113 wśród osób poniżej 18 r.ż. oraz 268 wśród dorosłych.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Odnalezione wytyczne (w tym polskie PTOiHD) wskazują, że w ramach długoterminowej profilaktyki krwawień, u pacjentów z hemofilią A lub hemofilią B z przetrwałym inhibitorem (HAWl/HBwl) zaleca się stosowanie:

- emicizumabu (EMI) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego u pacjentów z hemofilią A lub
- leków omijających (BPA), w tym:
 - aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny (aPCC) w dawce 70-100 j./kg m.c. 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień (schemat dawkowania może zostać zmodyfikowany w zależności od osiągniętego efektu klinicznego), lub
 - rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa) w dawce 90 lub 270 mcg/kg/d.

Część najnowszych wytycznych, obok EMI, uwzględnia również koncizumab (UpToDate 2025, MASAC-NBDF 2025, NHC 2025). W jednej z rekomendacji (NHC 2025) wskazano, że koncizumab (CON) powinien być stosowany w II linii postępowania profilaktycznego.

CON wskazywany jest również jako jedna z opcji w leczeniu populacji HBwl (NHC 2025, UpToDate 2025, MASAC-NBDF 2025).

Podsumowanie dowodów naukowych

W analizie klinicznej uwzględniono wieloośrodkowe, otwarte badanie z randomizacją Explorer7 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo profilaktycznego stosowania CON w porównaniu do braku profilaktyki u pacjentów z HAWl i HBwl (wiek ≥ 12 lat). W fazie głównej badania (24–32 tygodnie), pacjenci zostali zrandomizowani (2:1) do dwóch grup (1 i 2) lub przydzieleni do dwóch dodatkowych grup niepodlegających randomizacji (3 i 4). Następnie pacjenci kontynuowali udział w fazie przedłużonej, trwającej 128–136 tygodni, w której uczestnicy z grupy kontrolnej mogli otrzymać terapię CON. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był roczny wskaźnik krwawień ABR (jako liczba leczonych spontanicznych i pourazowych epizodów krwawienia).

Włączono również 2 badania dla komparatorów: HAVEN-1 (EMI) i FEIBA-NF (aPCC) celem przeprowadzenia porównania pośredniego (metoda Buchera). Badanie HAVEN 1, dotyczyło jedynie populacji z HAWl, natomiast w badaniu FEIBA-NF odsetek pacjentów z HBwl był niewielki (n=3). Ponieważ porównanie pośrednie w tej grupie nie było możliwe, przeprowadzono dodatkową analizę skuteczności CON względem aPCC w populacji mieszanej (HAWl/HBwl).

Do analizy włączono ponadto

oraz

3 opracowania wtórne - przeglądy systematyczne oceniające CON (Siddiqui 2025, Pasca 2022, Olasupo 2024).

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w opracowaniu analitycznym Agencji oraz materiałach podmiotu odpowiedzialnego.

Skuteczność

- Porównanie bezpośrednie CON vs brak profilaktyki

Stosowanie profilaktyki CON wiązało się z istotną redukcją ABR leczonych krwawień spontanicznych i pourazowych (ABR ratio = 0,14 [95% CI: 0,07; 0,29]). Korzystny efekt terapii CON względem braku profilaktyki odnotowano także dla pozostałych ocenianych punktów końcowych (liczba leczonych krwawień spontanicznych, krwawień do stawów oraz krwawień do stawu docelowego).

Wyniki oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36v2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenie dolegliwości bólowych oraz funkcjonowania fizycznego. W grupie CON w porównaniu do grupy niestosującej profilaktyki, obserwowano poprawę jakości życia w zakresie niektórych analizowanych domen, m.in. w zakresie ogólnego stanu zdrowia zgodnie z SF-36v2 (ETD¹ = 10,18 [95%CI: 4,05; 16,32]) czy ogólnego wyniku wg Haem-A-QoL (ETD = -22,6 [95%CI: -42,5; -2,7]).

W badaniu uwzględniono analizę podgrup HAWl oraz HBwl, niemniej w przypadku HBwl liczba pacjentów była zbyt mała, aby osiągnąć istotność statystyczną obserwowanych różnic.

- Porównanie pośrednie
 - CON vs EMI

W populacji pacjentów z HAWl nie zaobserwowano istotnych różnic, między CON a EMI, w żadnym z analizowanych punktów końcowych dotyczących krwawień (leczone epizody krwawienia ogółem, krwawienia spontanicznego, krwawienia do stawów, krwawienia do stawu docelowego, wszystkie epizody krwawienia).

Nie wykazano również istotnych różnic pomiędzy CON a EMI w odniesieniu do jakości życia pacjentów ocenianej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL.

- CON vs aPCC

W populacji HAWl stosowanie CON w porównaniu do aPCC wiązało się z istotnie większą redukcją częstości leczonych krwawień ogółem (RR = 0,32 [95% CI: 0,10; 0,99]) i krwawień spontanicznych (RR = 0,20 [95% CI: 0,07; 0,61]). Nie stwierdzono różnic w zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych, tj. leczone epizody krwawienia do stawów, leczone epizody krwawienia do stawu docelowego i wszystkie epizody krwawienia.

Nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej dla żadnego z analizowanych punktów końcowych, w przypadku oceny terapii CON w porównaniu z aPCC w populacji mieszanej (HAWl/HBwl).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na znamienne przewagę CON nad aPCC w zakresie wyniku ogólnego kwestionariusza Haem-A-QoL (MD=-26,0 [95%CI: -48,87; -3,12]) oraz domen: uczucia, leczenie, postrzeganie siebie oraz sport i rekreacja. W przypadku pozostałych domen nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

Bezpieczeństwo

- Porównanie bezpośrednie CON vs brak profilaktyki

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą CON a grupą kontrolną w zakresie analizowanych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem leczenia (AE ogółem, SAE ogółem, ciężkie AE i zgony, AE prowadzące do przerwania leczenia).

- Porównanie pośrednie CON vs EMI i CON vs aPCC

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na brak różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie AE ogółem, AE specjalnego zainteresowania oraz poszczególnych analizowanych AE.

Przedstawione wyniki porównania pośredniego metodą Buchera są spójne z wnioskami z opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej.

Ograniczenia

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktualnie stosowanym leczeniem. Przeprowadzona analiza kliniczna uwzględnia

¹ ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference)

porównanie pośrednie (metoda Buchera), które charakteryzuje się niższą wiarygodnością z uwagi na różnice włączonych do porównania badań, w szczególności w zakresie metodyki, w tym sposobu raportowania danych, definicji punktów końcowych i wyników w grupie referencyjnej.

Zwraca się również uwagę na ograniczenia badania Explorer7. Badanie ma charakter otwarty, brak zaślepienia może zwiększać ryzyko błędu systematycznego, szczególnie w przypadku punktów końcowych zależnych od subiektywnej oceny pacjenta. Analiza główna w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa CON względem braku profilaktyki obejmowała okres 24-32 tyg. co wpływa na niepewność wnioskowania w zakresie długoterminowego bezpieczeństwa, trwałej stabilizacji kontroli krwawień, wpływu na stan stawów czy jakości życia pacjenta. Zwraca się również uwagę na przerwę w leczeniu CON w badaniach z powodu zdarzeń zakrzepowych (w marcu 2020 r. badanie przerwano z powodu 3 epizodów zakrzepowych, w tym 1 w badaniu Explorer7), podawanie CON wznowiono po zaktualizowaniu protokołu badania.

Ponadto, nie odnaleziono danych z rzeczywistej praktyki (RWE) dotyczących stosowania profilaktycznego CON, a badanie główne uwzględnione w analizie klinicznej nie jest jeszcze zakończone (planowane zakończenie w 2027 r.).

Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych

Uwzględniono rekomendacje wydane przez pięć instytucji HTA: HAS, IQWiG / G-Ba, Medicinrådet, TLV i ZIN. Wszystkie analizowane dokumenty opublikowano w 2025 roku.

Francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację w zakresie stosowania koncizumabu w ramach profilaktyki hemofilii B powikłanej inhibitorem (HBwI) u pacjentów ≥ 12 r.ż.. W rekomendacji stwierdzono, że koncizumab stanowi wartościową alternatywę dla pacjentów z HBwI, dla których wybór terapii profilaktycznych jest obecnie ograniczony.

Jednocześnie HAS nie rekomenduje finansowania koncizumabu w hemofilii A powikłanej inhibitorem (HAwI), ze względu na niedostateczną korzyść kliniczną w populacji tych pacjentów oraz dostęp do technologii opcjonalnych (w szczególności produktu Hemlibra).

Podobnie, pozytywna warunkowo rekomendacja szwedzka (TLV) obejmuje profilaktykę krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią B z inhibitorami, u których przeprowadzona indukcja tolerancji immunologicznej (ITI) zakończyła się niepowodzeniem.

W ocenie przeprowadzonej przez IQWiG wskazano na brak dowodów umożliwiających stwierdzenie dodatkowej korzyści terapeutycznej dla populacji z HAwI, względem wybranych komparatorów, natomiast możliwa jest dodatkowa korzyść z leczenia wśród pacjentów z HBwI, dla których opcją terapeutyczną są czynniki omijające (aPCC lub eptakog alfa).

Jedynie duńska Agencja (Medicinrådet) wskazała na możliwość rozważenia zastosowania profilaktyki krwawień koncizumabem w populacji chorych z HAwI nietolerujących emicizumabu (EMI).

Ponadto, według odnalezionych informacji w Holandii (ZIN) lek został wyłączony z refundacji z uwagi na zbyt wysokie koszty.

Ocena ekonomiczna i wpływ na budżet płatnika publicznego

- Populacja HAwI

Zgodnie przedstawioną analizą użyteczności kosztów (CUA), dla porównania CON vs aPCC oceniana technologia jest

Z kolei biorąc pod uwagę przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania CON vs EMI, oceniana technologia jest
Niemniej przy uwzględnieniu kosztów rzeczywistych EMI, CON jest leczeniem

• Populacja HBwI

Wyniki analizy konsekwencji kosztów (CCA) wskazują na analizowanych terapii oraz roczne koszty w wysokości za leczenie CON oraz przy stosowaniu aPCC.

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na:

- pacjenci z HAwI;
- pacjenci z HBwI.

Według oszacowań Agencji objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji HAwI, będzie związane ze wzrostem wydatków płatnika

odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Z kolei objęcie refundacją profilaktyki CON, według oszacowań własnych, w populacji HBwI, będzie związane ze obowiązywania decyzji refundacyjnej. Szacowane w scenariuszu nowym koszty leku wynoszą, w analizowanych trzech latach przyjętego horyzontu czasowego.

Przy interpretacji wyników analizy wpływu na budżet należy zwrócić uwagę na niepewność i ograniczenia danych wejściowych do modelu, szczegółowy ich opis zawarto w opracowaniu analitycznym Agencji.

Podsumowanie

Prezes Agencji uwzględniając wnioski z przeprowadzonych analiz, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości uznaje włączenie produktu leczniczego Alhemo (koncizumab), do modułu programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy program leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2024-2028”, za niezasadne w populacji pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem. Jednocześnie, biorąc pod uwagę ograniczone możliwości terapeutyczne u pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem, pozytywnie ocenia zasadność finansowania produktu Alhemo (koncizumab) w tej grupie chorych. Sugeruje ponadto możliwość ponownej oceny leku po zebraniu kompletnych danych z prowadzonych badań (planowane zakończenie badania Explorer7 w 2027 roku) oraz dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej uzupełniających dane w zakresie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa koncizumabu.

Prezes Agencji nie zgłasza uwag do zaproponowanych przez Radę Programu kryteriów włączenia do terapii, za wyjątkiem ograniczenia populacji pacjentów do chorych z hemofilią B powikłaną inhibitorem.

Z wyrazami szacunku

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Załączniki:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 40/2026 z dnia 30 marca 2026 roku w sprawie wprowadzenia produktu leczniczego Alhemo (koncizumab) do programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028.
2. Raport nr: OTAP.422.2.2.2025 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.