



Rekomendacja nr 141/2023

z dnia 8 grudnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab)

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” na zaproponowanych warunkach finansowych.

Uzasadnienie rekomendacji

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

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

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

Biorąc pod uwagę problem zdrowotny, opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne, refundacja emicizumabu mogłaby być rekomendowana w populacji wnioskowanej pod warunkiem zapewnienia kosztów leczenia zbliżonych do kosztów profilaktyki czynnikiem VIII.

Przedmiot wniosku

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

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

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

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

Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności czynnika VIII:

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

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

Alternatywna technologia medyczna

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

- z inhibitorami czynnika VIII
- bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje:

- ciężka postać choroby (FVIII < 1%)
- umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym.

Produkt leczniczy Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

Wskazanie wnioskowane obejmuje populację chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitora, w wieku poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów:

- dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 2. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego;
- występuje trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe;
- występują co najmniej trzy krwawienia rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Nie odnaleziono badań obejmujących populację wnioskowaną (określoną zapisami PL). W analizie uzgłędniono badania dotyczące chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora.

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

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

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

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był roczny wskaźnik krwawień (Annualized Bleeding Rate, ABR) zdefiniowany jako liczba krwawień wymagających leczenia czynnikiem, w tym

zmniejszenie liczby wszystkich krwawień, krwawień spontanicznych, krwawień w obrębie stawów i krwawień do wybranych stawów (grupa A, grupa B vs grupa C).

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

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

Do analizy włączono również jednoramienne badania III fazy: HAVEN 4, HAVEN 6 i HAVEN 7 (abstrakt konferencyjny, badanie z udziałem 54 niemowląt w wieku ≤ 12 miesiąca) oraz 3 przeglądy systematyczne: Blair 2019, Reyes 2019 i Blair 2019. Uwzględniono ponadto badania obserwacyjne, w których wyodrębniono wyniki dla populacji pediatrycznej: McCary 2020, Escobar 2023, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. van Der Zwet 2022 (podsumowanie wyników tych badań przedstawiono w AWA).

Skuteczność

Populacja dorosłych i młodzieży ≥ 12 lat (HAVEN 3)

ABR

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

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

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

Podobnie w porównaniu grupa D vs grupa stosująca czynnik VIII w badaniu nieinterwencyjnym¹: RR=0,32, (95% CI: 0,2; 0,51); $p < 0,001$.

Z dostępnych długoterminowych zbiorczych danych (grupa A, B, C, D) wynika, że redukcja rocznego wskaźnika krwawień utrzymywała się w horyzoncie czasowym do 168. tyg.

Jakość życia (Haem-A-QoL)

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

Populacja pediatryczna (HAVEN 7, abs. konf.)

Dla mediany okresu leczenia wynoszącego 42 tygodnie wskaźnik ABR dla leczonych krwawień wyniósł 0,4 (95% CI: 0,23; 0,65). Wskaźnik ABR dla wszystkich krwawień wyniósł 1,9 (95% CI: 1,35; 2,68).

Bezpieczeństwo

Populacja dorosłych i młodzieży ≥ 12 lat (HAVEN 3)

Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki jak i w grupie kontrolnej dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI.

W badaniu odnotowano wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki, w tym 143 zdarzenia w grupie A, 145 zdarzeń w grupie B,

¹ ABR = 4,8 (95% CI: 3,2-7,1)

19 zdarzeń w grupie C oraz 236 zdarzeń w grupie D. Jeden uczestnik z grupy B przerwał leczenie z powodu kilku zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, które badacz uznał za związane ze stosowaniem emicizumabu.

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

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

Populacja pediatryczna (HAVEN 7, abs. konf.)

W analizie śródkresowej badania HAVEN 7 (data odcięcia danych: 31.03.2022 r.) nie raportowano zgonów oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania, modyfikacji lub przerwania leczenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszano u około 15% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane związane z emicizumabem u około 17% chorych. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 92,6% chorych.

ChPL

Brak danych u dzieci w wieku <1 roku. W związku ze zmiennością dynamicznie rozwijającego się układu hemostazy u noworodków i dzieci, przy dokonywaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenia, w tym potencjalnego ryzyka zakrzepicy (np. zakrzepica związana z cewnikiem ośrodkowym żylnym), powinny być brane pod uwagę względne stężenia białek pro i antykoagulujących.

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

Ograniczenia

Nie odnaleziono badań dla populacji pediatrycznej będącej przedmiotem oceny. Wnioskowanie opiera się na badaniach, w którym uczestniczyli głównie dorośli pacjenci.

Brak bezpośrednich porównań z komparatorem (koncentraty czynnika VIII).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY.

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

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

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

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

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

Dla komparatora (brak profilaktyki krwawień) koszt to [REDACTED]

Nie przeprowadzono analizy progowej.

Wyniki analizy wrażliwości wpływają na zmianę całkowitego kosztu terapii EMI [REDACTED]

Ograniczenia

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

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

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

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826);

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

W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji (nie skalkulowano CER z uwagi na brak wystarczających danych klinicznych dla populacji wnioskowanej). Natomiast lekiem dostępnym w danym wskazaniu pozostaje m.in. rekombinowany czynnik VIII refundowany w PL B.15. Koszt leczenia

rekombinowanym czynnikiem VIII w PL B.15 (szersza populacja pacjentów – wynosił średnio 59,6 tys. PLN, dane z 2022 r.).

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

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

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

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

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

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

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

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

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

[redacted]
[redacted]

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

[redacted]
[redacted]

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

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej, w szczególności subpopulacji pacjentów w wieku do 2 r.ż., z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A, kwalifikujących się do leczenia emicizumabem w ramach proponowanego programu lekowego (porównanie danych wnioskodawcy z danymi NFZ).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się uwzględnienie w opisie programu następujących zapisów:

- sprecyzowanie stopnia ciężkości krwawień i rodzaju krwawień, będących kryterium kwalifikacji do programu;
- odniesienie do zakończenia terapii emicizumabem w przypadku braku jego skuteczności lub nietolerancji na lek oraz do monitorowania skuteczności terapii.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W analizie zaproponowano rozwiązanie polegające na

Oszacowane oszczędności w wysokości związanych z finansowaniem technologii wnioskowanej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przeanalizowano 8 dokumentów obejmujących rekomendacje kliniczne w zakresie leczenia chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII (wytyczne polskie PTHiT 2016, PTOiHD 2022, światowe WFH 2020, amerykańskie MASAC 2022, MASAC z 2023 oraz brytyjskie BSH 2020).

W pracach PTOiHD 2022 oraz BSH 2020 przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia populacji pediatrycznej.

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych.

Podstawą profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii według wszystkich wytycznych jest regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia (terapia substytucyjna), wśród których obecnie w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII.

Emicizumab jest wymieniany w wytycznych PTOiHD 2022, MASAC 2022, MASAC 2023, WFH 2020 oraz BSH 2020.

W wytycznych PTOiHD 2022 emicizumab jest wymieniany wśród leków, które należy stosować w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A. W WFH 2020 emicizumab zaleca się w przypadku pacjentów z ciężkim typem hemofilii A bez inhibitorów w ramach regularnej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniu do stawu oraz samoistnemu i przełomowemu krwawieniu. Wskazano także, że należy rozważyć nieczynnikową terapię zastępczą, którą można podawać podskórnie w przypadku chorych, u których dostęp żylny jest problematyczny. W wytycznych MASAC 2022 emicizumab jest również wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. W wytycznych BSH 2020 wskazano, że emicizumab można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.

W wytycznych MASAC 2022 emicizumab zalecany jest u dorosłych i dzieci w każdym wieku, natomiast w wytycznych BSH 2020 stosowanie tego leku jest rekomendowane u pacjentów >2 lat. W wytycznych MASAC podkreślono, że podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem czynnika VIII. Odstępy między dawkami są również dłuższe niż przy podawaniu czynnika VIII. Według MASAC 2022 obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII, jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej.

Rekomendacje refundacyjne

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

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

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.10.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1416.2023.10.WMO, PLR.4500.1417.2023.10.WMO, PLR.4500.1418.2023.10.WMO, PLR.4500.1419.2023.10.WMO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 140/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.1.40.2023Wniosek o objęcie refundacją leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”