



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Hemlibra

30 mg/ml – 1 ml solution for injection x 1 vial,
150 mg/ml – 0.4 ml solution for injection x 1 vial,
150 mg/ml – 0.7 ml solution for injection x 1 vial,
150 mg/ml – 1 ml solution for injection x 1 vial

INN Emicizumab

Терапевтично показание	за рутинна профилактика на епизоди на кървене при хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) без инхибитори на фактор VIII, които имат средно тежко заболяване (FVIII 1% и $\leq 5\%$) с фенотип на тежко кървене.
Начало – край на процедурата	31.07.2025 – 23.12.2025
Окончателно решение	Добавяне на ново терапевтично показание в Приложение № 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК).



**Резюме на доклад относно клинична и фармакоикономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Hemlibra**

Здравен проблем

Хемофилия А е рядко, X-свързано, рецесивно заболяване, причинено от мутации в F8 гена, който се намира в дългото рамо на X хромозомата (Xq28), характеризиращо се с дефекти в кръвосъсирването. В повечето случаи заболяването е наследствено, но при около 30% се наблюдава *de novo* мутация, водеща до хемофилия А без фамилна анамнеза за коагулопатията. Тежестта на хемофилия А основно зависи от остатъчните ендогенни нива на активност на засегнатия коагулационен фактор, според която заболяването се разделя на: лека хемофилия А (FVIII >5% и <40%), среща се при 25-27% от пациентите; средно тежка хемофилия А (FVIII $\geq$ 1% и $\leq$ 5%), при 15-19% от пациентите; тежка хемофилия А (FVIII <1%), при 43-60% от пациентите.

Дефицитът на кръвосъсирващи фактори води до спонтанно кървене без видима причина и кървене в резултат на наранявания или операции. Честотата и тежестта на епизодите на кървене обикновено корелират с нивото на FVIII. Кръвоизливите при пациентите с хемофилия А могат да бъдат външни или вътрешни, като вътрешното кървене често се наблюдава в ставите, мускулите и мозъка. Най-често засегнатите стави са колената, лактите и глезените. Повтарящата се хемартроза причинява възпаление и дегенерация на синовиалната мембрана, което води до хронична артропатия – инвалидизиращо заболяване, което се развива вследствие на повтарящи се епизоди на кървене в ставите и засяга приблизително 30% от пациентите.

При лечението на хемофилия А със заместителна терапия между 20% и 30% от пациентите развиват антитела срещу фактор VIII. Тези антитела, наречени инхибитори, се свързват с FVIII и го неутрализират, което води до прекъсване на образуването на стабилен съсирек. По този начин инхибиторите възпрепятстват ефекта на лечението с коагулационни фактори.

Стандартното лечение на пациенти с лека, средно тежка и тежка хемофилия А без инхибитори и тежък фенотип на кървене е интравенозна заместителна терапия с рекомбинантни или получени от плазма концентрати на FVIII, прилагани профилактично за предотвратяване на кървенето. Според препоръките за диагностика и лечение на хемофилия, дефиницията за профилактика включва редовното приложение на хемостатичен/ни агенти с цел да бъдат предотвратени кръвоизливите при пациенти, като същевременно им се дава възможност да водят активен живот и да постигнат качество на живота, сравнимо с това при хората без хемофилия.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Епидемиологични данни

80% от пациентите с хемофилия са диагностицирани с хемофилия А. Разпространението на заболяването при раждане е около 24,6 на 100 000 мъже и според годишното глобално проучване на Световната федерация по хемофилия (World Federation of Hemophilia, WFH), в което са събрани данни от 120 страни, през 2020 г. 165 379 души страдат от хемофилия А. През 2022 г. в годишната анкета участват 125 държави, в които броят на пациентите с хемофилия А е 208 957.

Според данни, съобщавани в презентации на национални форуми, както и по информация на Българската асоциация по хемофилия броят на болните от хемофилия, болест на Von Willebrand и другите редки коагулопатии в България е между 600 и 700. По данни на НЦЗОА новозаболените с хемофилия А са около 6 нови случая за година.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на emicizumab са анализирани в едно клинично проучване.

Клиничното проучване HAVEN 6 е фаза III, многоцентрово, отворено проучване с едно рамо, предназначено да оцени безопасността, ефикасността, фармакокинетиката и фармакодинамиката на emicizumab при пациенти с лека или умерена хемофилия А без инхибитори срещу FVIII. Целта на проучването е да допълни данните за безопасността и ефикасността на предходните проучвания при пациенти с тежка форма на хемофилия А (HAVEN 1 и HAVEN 3), за да включи популацията с лека и умерена форма на хемофилия А, за да покаже устойчиво отношение полза-риск.

Проучването HAVEN 6 има сходни характеристики на дизайна с предходни проучвания HAVEN. От 72 пациенти, включени в проучването, 71 са започнали лечението, а 59 са завършили поне 24 седмици от проучването. Пациентите са лекувани с emicizumab 1,5 mg/kg всяка седмица (QW) (n=24), 3 mg/kg всеки 2 седмици (Q2W) (n=39) и 6 mg/kg всеки 4 седмици (Q4W) (n=8). Към крайната дата на междинния анализ един пациент преустановява лечението преди началото на проучването (личен избор) и никой не се оттегля от проучването след започване на лечението.

Първичната крайна точка на проучването HAVEN 6 е да се оцени безопасността на emicizumab при пациенти с лека и умерена хемофилия А. Оценката на честотата на кървене е клинична крайна точка в клинични проучвания, оценяващи профилактични режими при пациенти с хемофилия с и без инхибитор. В съответствие с други проучвания HAVEN оценката на лекуваните кръвоизливи е и първичната крайна точка за ефикасност в проучване HAVEN 6.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Към крайната дата за междинния анализ общо 59 пациенти (49 с умерено- тежка и 10 с лека хемофилия А) имат време на наблюдение от поне 24 седмици. В проучването HAVEN 6 ретроспективно е отчетен броят на кръвоизливите през 24-те седмици преди включването. Това дава възможност за сравнение с употребата на FVIII преди започване на проучването и се съгласува и с други проучвания HAVEN. Въз основа на 71 пациенти, които са лекувани с emicizumab и проследявани в продължение на средно 27,5 седмици, междинните резултати от HAVEN 6 показват устойчива ефикасност по всички крайни точки, свързани с кървене, като ABR за лекувани кръвоизливи е 0,8, а 80,3% от лекуваните пациенти са без кървене. Годишната честота на кървене в проучване HAVEN 6 за всички кръвоизливи показва намаление от приблизително 4,3 за медианата на изчислената ABR преди началото на лечението до ABR от 1,5 в проучването. Намалението е наблюдавано независимо от тежестта на хемофилията или предходната употреба на епизодичен или профилактичен FVIII, като в частност е отчетено намаление от 2,2 на 0,0 и от 4,3 на 1,7 съответно в подгрупата пациенти с лека и умерено-тежка форма на заболяването. Освен това при по-голямата част от пациентите (n=38) ABR намалява по време на лечението с emicizumab в сравнение с ABR, оценен преди проучването (20 и 13 пациенти са съответно със стабилна или увеличена ABR). Както се очаква, по-голямата част от кръвоизливите по време на проучването лечение са свързани с процедура/хирургия или са възникнали след травма, а 68 пациенти (95,8%) са без лекувани спонтанни кръвоизливи.

Общо 67 (94,4%) лекувани пациенти са без кръвоизлив в таргетните стави в проучването. Поради малкия брой наблюдавани кръвоизливи, базираната на модела ABR за лекувани кръвоизливи в таргетните стави не конвергира. При един пациент в проучването настъпва травматичен ставен кръвоизлив по време на фазата на натоварване с emicizumab, при което тази става отговаря на консервативните критерии за таргетна става (т.е. ≥ 3 ставни кръвоизлива, включително травматични, в рамките на 6 месеца).

Данни за безопасност

Най-сериозните нежелани лекарствени реакции (НЛР), съобщени в клиничните изпитвания с emicizumab, са тромботична микроангиопатия (ТМА) и тромботични събития, включително тромбоза на кавернозните синуси (ТКС) и повърхностна венозна тромбоза, съпроводена с кожна некроза.

Най-честите НЛР, съобщавани при $\geq 10\%$ от пациентите, лекувани с най-малко една доза emicizumab, са реакции на мястото на инжектиране (19%), главоболие (15%) и артралгия (10%).



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Данни за сравнителни алтернативи

За сравнителни алтернативи на оценяваната здравна технология Hemlibra (emicizumab) са избрани следните терапевтични протоколи:

- рутинна профилактика с рекомбинантен коагулационен фактор VIII;
- лечение при необходимост („on demand” терапия) с рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

Рутинната профилактика включва системно прилагане на факторна терапия с цел поддържане на хемостазата и предотвратяване на кръвоизливи. Другата алтернатива – лечение при необходимост („on demand”), която се прилага само след настъпване на кръвоизлив, с цел бързо овладяване на кървенето и ограничаване на увреждането на тъканите. Този режим обаче не предотвратява бъдещи кръвоизливи и не предпазва от дългосрочни усложнения, като ставни увреждания.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Публикувани са три положителни оценки на здравната технология Hemlibra (emicizumab), показана за рутинна профилактика на епизоди на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII), без инхибитор на фактор VIII, които имат средно тежко заболяване ($FVIII \geq 1\%$ и $\leq 5\%$) с фенотип на тежко кървене – от HAS (Франция), IQWiG/G-BA (Германия), NICE (Великобритания).

Приложен анализ

Приложени са фармакоикономически анализи от типа анализ разход-ползност (cost-utility analysis, CUA) и анализ разход-ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA) за целите на оценка на стойностната ефективност на Hemlibra (emicizumab) за рутинна профилактика на епизоди на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII), без инхибитори на фактор VIII, които имат средно тежко заболяване ($FVIII \geq 1\%$ и $\leq 5\%$) с фенотип на тежко кървене. Преспективата на фармакоикономическия анализ е заплащащата институция – Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт на анализа е до живот. Дължината на 1 цикъл в модела е 1 година, като съответства на основния клиничен резултат – годишна честота на кървене. В анализа е приложена и



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



корекция на половин цикъл, която да осигури по-точна оценка на продължителността на престоя в различните здравни състояния и по-прецизни резултати от модела. Разходите и резултатите са дисконтирани с годишен дисконтов фактор от 3,5%. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като добавени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY). В допълнение е представен анализ от типа разход-ефективност с измерител на здравните ползи: избегнати случаи на кървене. Приложено е моделиране на съотношението разход-резултат – модел на Марков, използващ годишни моделни цикли, за да се изследват здравните резултати и разходите, свързани с лечението на хемофилия А при пациенти без инхибитори. Структурата на модела описва естествения ход на заболяването и развитието на инхибитори при пациенти без инхибитори. Стойностната ефективност на сравняваните терапии е оценена посредством изчисляване на инкременталното съотношение на разходната ефективност – ICUR (лв./QALY) и ICER (лв./избегнати случаи на кървене). Несигурността в здравните ползи и разходите е оценена посредством анализ на чувствителността (вероятностен и еднопосочен). Резултатите от проведените фармакоикономически анализи за оценка на разходната ефективност на профилактиката с Hemlibra на пациенти с хемофилия А със средно тежко заболяване (FVIII $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$) с фенотип на тежко кървене показват, че оценяваната здравна технология Hemlibra води до добавени здравни ползи под формата на години живот с добро качество (QALY) и избегнати случаи на кървене. Добавените QALY са свързани с по-висок кумулативен разход за лечение за целия времеви хоризонт с Hemlibra, както по отношение на рутинната профилактика с факторна терапия, така и по отношение на терапията при необходимост. Изчислените стойности на ICUR, както спрямо рутинна профилактика, така и спрямо лечение при необходимост, се намират над приетия праг за благоприятната разходна ефективност от 3 пъти БВП на глава от населението на България, което определя Hemlibra като разходно неефективна терапия. От друга страна профилактиката с Hemlibra се определя като разходно ефективна терапия в анализа разход-ефективност, измерващ здравните ползи под формата на избегнати случаи на кървене, тъй като получените стойности на ICER се разполагат под предварително определения праг на благоприятната разходна ефективност.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на оценка в анализа.

Разходи, включени в модела



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



В анализа са включени следните категории разходи, които се заплащат от платеща: разходи за лекарствена терапия с оценяваната здравна технология Hemlibra; разходи за лекарствена терапия със сравнителни алтернативи и включително за последваща лекарствена терапия при развитие на инхибитори; разходи за медицински дейности; разходи за контрол на нежелани събития.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие (АБВ) е изготвен от гледна точка на заплащащата публична институция (НЗОК) във връзка с добавяне на ново терапевтично показание на здравната технология Hemlibra (emicizumab) в Позитивния лекарствен списък (ПЛС): „рутинна профилактика на епизоди на кървене при хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) без инхибитори на фактор VIII, които имат средно тежко заболяване (FVIII 1% и $\leq 5\%$) с фенотип на тежко кървене.“ Времевият хоризонт на анализа е 5 години. Сравнителните алтернативи, за които се очаква употребата им да бъде повлияна от включването на разглеждания терапевтичен режим са: *рекомбинантен фактор VIII с удължен полуживот (rFVIII)* и *рекомбинантен фактор VIII (rFVIII)*. Анализът разглежда два сценария – „Свят без Hemlibra” и „Свят без Hemlibra”. Прогнозния брой пациенти, които ще се лекуват с новата здравна технология Hemlibra, са съответно 2 за първата година и 3 за петата година.

Анализът на бюджетното въздействие прогнозира генериране на добавен разход за НЗОК за период от пет години при реимбурсиране на оценяваното терапевтично показание на лекарствения продукт Hemlibra (emicizumab), като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Хемофилия А е наследствено заболяване, свързано с частичен или пълен недостиг на коагулационен фактор VIII (FVIII). Предвид значителните предизвикателства при лечението на възрастни и деца с хемофилия А с лека и умерена форма на заболяването и тежък фенотип на кървене, съществува реална нужда от терапевтични средства с по-редки интервали на дозиране и по-удобен начин на приложение, които имат доказана ефикасност и добър профил на безопасност с ниска имуногенност, за да се предотврати кървенето, да се сведе до минимум дългосрочната клинична тежест на заболяването и да се намали тежестта на лечението за пациентите.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Hemlibra е първата и единствена здравна технология (биспецифично моноклонално антитяло) за пациенти с хемофилия А, която показва значително по-висока ефикасност като намаляване честотата на кървене и увеличава броя на пациенти с нула случаи на кървене, спрямо профилактичното лечение с FVIII. Това от своя страна предопределя спестяване на средства от последваща терапия на усложненията от значими случаи на кървене в дългосрочен план. В допълнение Hemlibra има значително по-удобен начин на приложение (подкожно), като същевременно с това новата здравна технология предлага и възможност за по-рядко приложение поради по-дългия полуживот (4-5 седмици) в сравнение с интравенозното приложение на използваните в клиничната практика алтернативи и необходимостта от по-чести и продължителни инфузии. Здравната технология Hemlibra води до добавени здравни ползи под формата на QALY и избегнати случаи на кървене, които от своя страна са свързани с добавен разход за лечение за целия времеви хоризонт, както по отношение на рутинната профилактика с факторна терапия, така и по отношение на терапията при необходимост. Добавянето на ново терапевтично показание за здравната технология Hemlibra (emicizumab) „за рутинна профилактика на епизоди на кървене при хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) без инхибитори на фактор VIII, които имат средно тежко заболяване (FVIII 1% и $\leq$ 5%) с фенотип на тежко кървене“, води до допълнителен разход за заплащащата институция – НЗОК, като това е съпроводено с допълнителни здравни ползи за пациентите.