



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu leków Nuwiq (simoktokog alfa)  
w ramach programu lekowego:  
„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A  
do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-26/2015

Data ukończenia: 31 lipca 2015 r.

**Wykaz skrótów**

**AE** – Analiza Ekonomiczna

**Agencja/AOTM/AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**AKL** – Analiza Kliniczna

**aPCC** – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny

**APD** – Analiza Problemu Decyzyjnego

**AW** – analiza wnioskodawcy

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**BIA** – (ang. – *Budget Impact Analysis*) Analiza Wpływu na Budżet

**CDŻ** – centralny dostęp dożylny

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**CL** – (ang. – *Clearance*) klirens

**Cmax** – (ang. – *Maximum Plasma Concentration*) maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu

**CVAD** – (ang. – *Central Venous Access Device*) centralny cewnik żylny

**DDAVP** – (1-deamino-8-D-arginino wazopresyna) desmopresyna

**EMA** – (ang. – *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków

**FDA** – (ang. – *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

**FVIII** – czynnik krzepnięcia VIII

**HTA** – (ang. – *Health Technology Assessment*) ocena technologii medycznych

**ITT** – (ang. – *Intention to Treat*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**IVR** – (ang. – *In Vivo Recovery*) odzysk w warunkach *in vivo*

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MRT** – (ang. – *Mean Residence Time*) średni czas obecności leku w organizmie

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**NCK** – Narodowe Centrum Krwi

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** – (ang. – *National Institute for Health and Care Excellence*) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

**ns** – nieistotny statystycznie

**PICO** – (ang. – *Population, Intervention, Comparator, Outcome*) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne

**PTP** – (ang. – *Previously Treated Patients*) pacjenci wcześniej leczeni

**PUP** – (ang. – *Previously Untreated Patients*) pacjenci wcześniej nieleczeni

**rFVIII** – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

**RP/RK** – Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia

tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**T<sub>1/2</sub>** – (ang. – *Half-life*) końcowy okres półtrwania in vivo

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**T<sub>max</sub>** – (ang. – *Time To Reach Maximum Plasma Concentration*) czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej

**URPL/URPLWMiPB** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

**V<sub>d</sub>** – (ang. – *Volume Of Distribution*) objętość dystrybucji

**V<sub>ss</sub>** – (ang. – *Volume Of Distribution At Steady State*) objętość dystrybucji w stanie równowagi

**vWD** – (ang. – von Willebrand Disease) choroba von Willebranda

**vWF** – (ang. – von Willebrand Factor) czynnik von Willebranda

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 10/2015 z dnia 2 stycznia 2015 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Octapharma AB.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Octapharma AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Octapharma AB.

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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	23
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	23
2.5.2. Status rejestracyjny .....	23
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	24
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>30</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	30
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	30
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	32
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	34
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	37
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	37
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	38
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	49
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	49
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	60
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	66
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	67
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>71</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	71
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	71
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	78
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	78
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	78
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	79
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	80
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	80
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	83
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>84</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	85
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	90

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	91
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	91
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	93
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	95
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>96</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>96</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>96</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>96</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	96
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	97
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	97
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>99</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>100</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>101</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>106</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>110</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

28.05.2015 r.,  
PLA.4600.822.2015.8.KB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Leki: **Nuwiq (simoktokog alfa):**

- 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211912;
- 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211929;
- 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211936;
- 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211943.

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: „**Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)**”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Nuwiq 250 j.m., EAN: 5909991211912 –                     

Nuwiq 500 j.m., EAN: 5909991211929 –                     

Nuwiq 1000 j.m., EAN: 5909991211936 –                     

Nuwiq 2000 j.m., EAN: 5909991211943 –                     

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK                       NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Octapharma AB  
Elersvägen 40  
112 75 Stockholm  
Szwecja

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Octapharma AB  
Elersvägen 40  
112 75 Stockholm  
Szwecja

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Nie dotyczy

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany

1. Novo Nordisk A/S, Dania – **NovoEight** [turoktokog alfa]
  2. Bayer Pharma AG, Niemcy – **Kogenate Bayer** [oktokog alfa], **Helixate NexGen** [oktokog alfa]
  3. Baxter AG, Austria – **Advate** [oktokog alfa], **Recombinate** [oktokog alfa]
  4. Pfizer Limited, Wielka Brytania – **ReFacto AF** [moroktokog alfa]
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Nuwiq (simoktokog alfa):

- 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211912;
- 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211929;
- 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211936;
- 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211943

w ramach programu lekowego „**Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)**” wpłynęły do AOTMiT dnia 28 maja 2015 r., pismem znak: PLR.4600.822.2015.8.KB, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego „Simoktokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A”, [redacted]  
Pracownia HTA, Kraków, marzec 2015 r.;

- Analiza kliniczna „Simoktokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A – przegląd systematyczny”, [redacted]  
Pracownia HTA, Kraków, marzec 2015 r.;

- Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Simoktokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A”, [redacted]  
Pracownia HTA, Kraków, marzec 2015 r.

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „**Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)**”.

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 24 czerwca 2015 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem znak AOTMiT-4351-26/AZa\_PK/2015 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388).

Wnioskodawca udzielił wyjaśnień pismem z dnia 9 lipca 2015 r., przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia dnia 13 lipca 2015 r., pismem znak PLR.4600.822.2015.10.KB. Wnioskodawca dołączył aneks do analiz:

- Aneks do raportu HTA "Simoktokog alfa (Nuwiq) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A", [redacted]  
Pracownia HTA, Kraków, lipiec 2015.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)**

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
w ramach analizy klinicznej	
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, którą w rozpatrywanym przypadku jest produkt leczniczy Advate (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Przedstawiono jedynie badanie dotyczące biorównoważności preparatu wnioskowanego i preparatu Kogenate FS (Kogenate Bayer). Badania dotyczące skuteczności klinicznej preparatu Nuwiq to badania jednoramienne.</p>	<p>Jedynym badaniem porównawczym, którego wyniki przedstawiono w analizie jest badanie biorównoważności GENA-01 porównujące Nuwiq (simoktokog alfa) z produktem Kogenate FS (oktokog alfa) (rekombinowany czynnik krzepnięcia II generacji, obecnie niestosowany w praktyce) wyłącznie pod względem parametrów farmakokinetycznych. Brak jest badań porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) z alternatywną opcją terapeutyczną (produkt leczniczy Advate) pod względem klinicznych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej.</p>
w ramach analizy ekonomicznej	
<p>Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, natomiast oszacowania i kalkulacje, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6 Rozporządzenia, nie zostały przedstawione w następujących wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,</li> <li>- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5 ust. 5 Rozporządzenia).</li> </ul>	<p>[Redacted content]</p>

w ramach analizy wpływu na budżet	
Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, natomiast oszacowania i kalkulacje, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia, nie zostały przedstawione w następujących wariantach: - z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 6 ust. 4 Rozporządzenia).	Jak wyżej.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa).

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W tabeli poniżej zebrano wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia hemofilii A.

**Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii hemofilii A**

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p><b>Stanowiska RP nr 81-86/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku</b> w sprawie oceny leków NovoEight (turoktokog alfa), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”</p> <p><b>Rekomendacja nr 49/2015 Prezesa AOTMiT z dnia 1 czerwca 2015 r.</b> w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych NovoEight (turoktokog alfa) [250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m.] w ramach programu</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego NovoEight (turoktokog alfa), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 (<i>factor VIII coagulationis humanus recombinante</i>) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i wnioskuje o dalsze obniżenie ceny leku w taki sposób, aby koszt leczenia ponoszony przez płatnika publicznego był niższy od komparatora.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktów leczniczych NovoEight (turoktokog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” (ICD-10 D66).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie można wnioskować o skuteczności klinicznej turoktokogu alfa w populacji pacjentów nowozdiagnozowanych wcześniej nieleczonych, gdyż wszystkie dostępne badania zostały przeprowadzone w populacji</p>

<p>lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A rekomenduje się: koncentraty FVIII wytwarzane z ludzkiego osocza oraz wytwarzane metodami inżynierii genetycznej. Słabej jakości dowody naukowe potwierdzają porównywalną skuteczność wnioskowanego preparatu rekombinowanego III generacji z komparatorem tej samej generacji. W dostępnych rekomendacjach klinicznych dopuszcza się stosowanie turoktokogu alfa w leczeniu hemofilii A. Leczenie turoktokogiem alfa jest refundowane w części krajów europejskich, w większości o dużo wyższym PKB per capita od Polski. W rekomendacjach refundacyjnych podkreśla się, że w porównaniu z komparatorami, stosowanie turoktokogu alfa nie przynosi pacjentom dodatkowych korzyści związanych z poprawą jakości życia, ale jednocześnie nie wpływa na ich pogorszenie. Zgodnie z wynikami analiz farmakoekonomicznych, przy zastosowaniu zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, terapia turoktokogiem alfa nie spowoduje spadku wydatków dla płatnika publicznego i pacjenta.</p>	<p>pacjentów wcześniej leczonych, czyli w populacji innej niż opisana we wnioskowanym programie lekowym. Terapia może być rozważana u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia. Ocena ekonomiczna oraz ocena wpływu na budżet wskazują na możliwość obniżenia kosztów terapii turoktokogiem. Jednak niemniej kluczowe jest potwierdzenie skuteczności terapii we wnioskowanym wskazaniu. W chwili obecnej pacjenci z hemofilią A nowozdiagnozowani wcześniej nieleczeni mają zapewniony dostęp do profilaktyki pierwotnej oktokogiem alfa – innym rekombinowanym czynnikiem VIII krzepnięcia. Badanie skuteczności klinicznej turoktokogu alfa w populacji nowozdiagnozowanych wcześniej nieleczonych pacjentów z hemofilią A jest w chwili obecnej w fazie rekrutacji, a zgodnie ze statusem tego badania w bazie clinicaltrials.gov, rekrutację do tego badania prowadzi także jeden z bydgoskich ośrodków.</p>
<p><b>Stanowisko RP nr 65/2012 z dnia 3 września 2012 r.</b> w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate (oktokog alfa), EAN: 5909990083398, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</p> <p><b>Rekomendacja nr 56/2012 Prezesa AOTM z dnia 3 września 2012 r.</b> w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, (oktokog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997 w ramach programu lekowego: "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B"</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości <b>zarekomendowała finansowanie</b> preparatu Recombinate w ramach funkcjonującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” dla pacjenta, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka, w ramach grupy limitowej rekombinowanego czynnika VIII.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leczenie profilaktyczne i doraźne krwawień za pomocą preparatu Recombinate, uwzględniając umowę podziału ryzyka, wiąże się z takimi samymi kosztami, jak za pomocą innych preparatów oraz z rocznymi oszczędnościami w wydatkach płatnika w porównaniu z zastosowaniem w zależności od ciężkości choroby pacjenta.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, po zapoznaniu się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, Oktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398; w ramach proponowanego programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Prezesa Agencji, produkt leczniczy Recombinate 1000 IU, Oktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398; powinien zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego, co umożliwi pacjentom dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej. Jednocześnie Prezes Agencji, przechylając się do Stanowiska Rady, rekomenduje finansowanie preparatu Recombinate w kategorii odpłatności dla pacjenta: bezpłatny, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka. W przypadku wdrożenia proponowanych instrumentów podziału ryzyka stosowanie produktu Recombinate w ramach programu lekowego jest kosztowo-efektywne w porównaniu do preparatów Octanate, Kogenate FS oraz Advate, przynosząc oszczędności dla budżetu płatnika publicznego (NFZ).</p>
<p><b>Opinia Prezesa AOTM nr 95/2011 z dnia 19 września 2011 r.</b> o programie zdrowotnym „Narodowy Program Leczenia Chorych na</p>	<p>-</p>	<p><u>Opinia:</u> Profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia w hemofilii ma mocne podstawy patofizjologiczne i jest niewątpliwym osiągnięciem medycyny oraz wykładnikiem jakości</p>

Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”		<p>zachodnich systemów opieki zdrowotnej. Dotychczas realizowany program („Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”) spełnia zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia – minimum niezbędne dla ratowania życia to 2 j.m. czynnika VIII/osobę/rok. W Polsce wskaźnik ten wyniósł w 2010 roku 4,7 j.m., a dzięki realizacji programu ma wzrosnąć do 6,0 j.m. w roku 2018. Ponadto program uwzględnia stanowisko Rady Konsultacyjnej z listopada 2009 r. oraz Rekomendację Prezesa AOTM z grudnia 2009 r. w sprawie świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w których to wypowiedziano się przeciwko różnicowaniu pomiędzy produktami krwiopochodnymi i rekombinowanymi, co może mieć istotny wpływ na zmniejszenie kosztów programu. Przedmiotowy projekt programu został zaakceptowany przez kierownictwo Ministerstwa Zdrowia, przy założeniu kwoty na jego realizację w latach 2012-2018 w wysokości 1 911 521 000 PLN. Program realizowany będzie z budżetu państwa z Rozdziału 85149 - Programy polityki zdrowotnej.</p> <p>Według dostarczonego opisu programu jest on kontynuacją dotychczasowego „Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 46/2009 Prezesa AOTM z dnia 16 grudnia 2009 r.</b> w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego</p>		<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09). Prezes Agencji nie rekomenduje stosowania w ramach programu czynników krzepnięcia różnicowanych w zależności od technologii ich otrzymywania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja dotyczy zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego, zleconego Prezesowi Agencji przez Ministra Zdrowia, jako działanie z urzędu, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych ( Dz. U. z 2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.). W zleceniu Minister Zdrowia zaznacza, że w zakresie realizacji rozpatrywanego świadczenia gwarantowanego nie ulegnie zmianie poziom oraz sposób jego finansowania. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez Radę Konsultacyjną, uznaje, iż przedstawiony program zdrowotny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie</p>

		<p>czynnikami krzepnięcia pacjentów z hemofilią A i B. Zaproponowane zmiany miały na celu dostosowanie poprzednich przepisów do obecnych warunków praktyki klinicznej i poszerzenie dostępu do oferowanych świadczeń. Jednakże, obecnie brak jest wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczopochodnymi, a różnica w bezpieczeństwie ich stosowania pozostaje nadal w sferze hipotez, natomiast ich koszty różnią się diametralnie i zmieniają się dynamicznie. Nie można więc jednoznacznie wskazać jednej grupy czynników krzepnięcia, jako bardziej skutecznej i opłacalnej. Zgodnie z interpretacją Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2009 r. (znak: MZ-PLO-460-5348- 111/GK/09), przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2009 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.), w ww. sprawie nie jest wymagany raport w sprawie oceny świadczenia gwarantowanego.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 15/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. w sprawie zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia</b></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia: program zdrowotny NFZ - zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B z wyłączeniem różnicowania czynników krzepnięcia w zależności od technologii otrzymywania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawiony program terapeutyczny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie czynniki krzepnięcia pacjentów z hemofilią A i B. Zaproponowane zmiany miały na celu dostosowanie poprzednich przepisów do obecnych warunków praktyki klinicznej i poszerzenie dostępu do oferowanych świadczeń. Jednakże, obecnie brak jest wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczopochodnymi, a różnica w bezpieczeństwie ich stosowania pozostaje nadal w sferze hipotez, natomiast ich koszty różnią się diametralnie i zmieniają się dynamicznie. Rada nie może więc jednoznacznie wskazać jednej grupy czynników krzepnięcia jako bardziej skutecznych i opłacalnych.</p>	

[źródło: opracowanie własne AOTMiT]



## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

**ICD10: D66** – Dziedziczny niedobór czynnika VIII

### Definicja jednostek chorobowych/stanu klinicznego

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. **Hemofilia A** jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności **czynnika krzepnięcia VIII (FVIII)** w osoczu. Czynnikiem VIII jest glikoproteiną syntetyzowaną głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. Czynnikiem VIII jest jednym z największych (2351 aminokwasów, masa cząsteczkowa 293 000 Da) i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, występującym w krwiobiegu w niekwalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda (ang. *von Willebrand Factor*, vWF). Czynnikiem von Willebranda chroni FVIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyń. Czas biologicznego półtrwania FVIII wynosi około 12 h. Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) i ma wielkość 186000 par zasad (bp). Cechą charakterystyczną genu FVIII jest obecność w jego intronie 22 (IVS22) dwóch dodatkowych genów F8A i F8B. F8A jest transkrybowany w odwrotnym kierunku do genu FVIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem FVIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane. Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem FVIII. Mutacja ta powstaje praktycznie wyłącznie w męskich komórkach rozrodczych. Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię, to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1. Wynikiem mutacji jest brak syntezy FVIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka. Rozpoznanie ustala się w oparciu o objawy kliniczne, wywiad rodzinny i wyniki badań laboratoryjnych; niezbędnym warunkiem rozpoznania hemofilii A jest wykazanie zmniejszonej aktywności FVIII w osoczu. Rozpoznanie hemofilii A opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, przy czym stopień niedoboru związany jest z nasileniem krwawień. W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika w osoczu wyróżnia się 3 postaci hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną (Tabela 3). [Szczeklik 2011, Windyga 2008a]

**Tabela 3. Klasyfikacja ciężkości hemofilii A**

Postać	Aktywność czynnika VIII	Główne objawy
Ciężka	<0,01 j.m./ml (<1% normy)	Samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
Umiarkowana	0,01 – 0,05 j.m./ml (1–5% normy)	Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
Łagodna	>0,05 – <0,50 j.m./ml (>5–50% normy)	Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych

[źródło: Windyga 2008a]

**Ciężka** hemofilia ujawnia się na ogół na przełomie 1 i 2 roku życia pod postacią podskórnych i domięśniowych wylewów krwi oraz przedłużonych krwawień po skaleczeniu języka lub wargi. Objawy charakterystyczne dla tej postaci choroby obejmują:

- wylewy krwi do stawów (pojawiające się zazwyczaj w wieku 2-3 lat, najczęściej w stawach kolanowych, łokciowych i skokowych), następujące w wyniku niewielkich urazów oraz samoistne, prowadzące do postępującego zwyrodnienia (artropatia hemofilowa);
- krwawienia do mięśni, samoistne lub pourazowe (najczęściej w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach, mięśni biodrowo-łędźwiowym), przy czym powstały krwiak często uciska na naczynia krwionośne i nerwy;
- krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, mogące uciskać na drogi oddechowe;
- krwiomocz, mogący prowadzić do niedokrwistości;
- krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwawienia po usunięciu stałego zęba lub migdałków i z ran operacyjnych (w przypadku braku odpowiedniego leczenia hemostatycznego).

Ponadto u ok. 5% chorych występują krwawienia śródczaszkowe, należące do głównych przyczyn zgonu chorych na ciężką hemofilię.

W hemofilii umiarkowanej wylewy krwi do stawów występują rzadziej niż w postaci ciężkiej i rzadko prowadzą do zwyrodnienia, rzadko występują krwawienia do mięśni natomiast krwawienia pourazowe zamknięte i otwarte są tak samo niebezpieczne jak w ciężkiej hemofilii.

W postaci łagodnej krwawienia do stawów i mięśni praktycznie nie występują, a skaza może się ujawnić dopiero w trakcie operacji chirurgicznej lub urazu.

**Inhibitor**, czyli krążący antykoagulant czynnika VIII (przeciwciało przeciwko FVIII), pojawia się u części pacjentów jako poważne powikłanie leczenia standardowego umiarkowanej i ciężkiej hemofilii, polegające na uzupełnianiu niedoborowego czynnika krzepnięcia poprzez infuzje dożylnie koncentratu FVIII (tzw. leczenie substytucyjne). Leczenie substytucyjne prowadzone jest przede wszystkim w celu efektywnego zapobiegania samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym, a także skutecznego zwalczania wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. W obecności inhibitora krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu, co w konsekwencji prowadzi do szybszego postępu artropatii hemofilowej. Stosowany jest podział inhibitorów, w zależności od siły odpowiedzi odpornościowej ustroju na wstrzykiwany dożylnie FVIII, na silne (maksymalne miano przeciwciał >5 j.B./ml) i słabe (miano zawsze <5 j.B./ml.). Odpowiednio do klasyfikacji inhibitorów, pacjentów określa się jako „silnie” (ang. *high-responders*) lub „słabo” (ang. *low-responders*) reagujących na antygen. Im większe miano inhibitora tym szybsza inaktywacja FVIII. Miano inhibitora może ulec zmniejszeniu lub zaniknąć, jeżeli w okresie 6-12 mies. chorzy nie otrzymują iniekcji niedoborowego czynnika krzepnięcia, jednak u pacjentów silnie odpowiadających powtórna ekspozycja na antygen może wywołać ponowny wzrost miana inhibitora powyżej 5 j.B/ml – tzw. odpowiedź anamnesticzna. U pacjentów słabo reagujących na antygen odpowiedź anamnesticzna jest słaba lub całkowicie zniesiona. [Szczeklik 2011, Windyga 2008a]

Ocenia się, że inhibitor FVIII pojawia się u około 30% pacjentów z ciężką hemofilią A (VIII:C <1% normy) i u 0,9–7% pacjentów z umiarkowaną i łagodną hemofilią A. Częstość występowania inhibitorów w populacji chorych na hemofilię jest mniejsza niż zapadalność, gdyż niektóre inhibitory samoistnie zanikają (ang. *Transient Inhibitors*), a inne udaje się wyeliminować dzięki immunotolerancji (**ITI**, ang. Immune Tolerance Induction). Zatem szacuje się, że w hemofilii A inhibitory FVIII występują u 5–7% pacjentów. Większość inhibitorów w hemofilii A, niezależnie od jej stopnia ciężkości, pojawia się we wczesnym dzieciństwie, najczęściej po pierwszych kilku-kilkunastu dniach ekspozycji (mediana 9–12 dni) na koncentrat FVIII. [Szczeklik 2011, Windyga 2008a].

## Epidemiologia

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania w Polsce wynosi 7/100 tys. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. [Szczeklik 2011, Windyga 2010]

Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do lipca 2013 r. w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną znalazło się 4 623 pacjentów, w tym 2 263 chorych na hemofilię A (Tabela 4). Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A. [Narodowy Program Leczenia 2012-2018]

**Tabela 4. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) w 2013 r.**

Rodzaj skazy	Liczba chorych
ciężka	1071
powikłana inhibitorem	148
umiarkowana	331
łagodna	713
hemofilia A (łącznie):	<b>2263</b>

[Źródło: dane Instytutu Hematologii i Transfuzjologii aktualne na 13.09.2013 r.:

„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”]

Dane dotyczące liczebności populacji dzieci i dorosłych chorych na hemofilię A w Polsce w latach 2010-2014, z wyodrębnieniem poszczególnych subpopulacji uzyskano za pośrednictwem Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – Tabela 5. Poniższe dane, zaczerpnięte z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ oraz RLC-Hemofilia,<sup>1</sup> dotyczą globalnej liczby pacjentów ze wszystkimi postaciami hemofilii A (NFZ nie

<sup>1</sup> W celu wykonywania analiz informacji sprawozdawczych w bazach danych NFZ został wykonany moduł analityczny o nazwie „Rejestr Leczenia Chorób” (RLC), który umożliwia pobieranie informacji z bazy danych oraz prezentację danych w czasie rzeczywistym. [Śliwczyński 2011]



dysponuje danymi dotyczącymi liczby pacjentów z ciężką postacią hemofilii w poniższych kategoriach wiekowych).

**Tabela 5. Liczba pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem grup wiekowych [dane NFZ]**

Parametr	2010	2011	2012	2013	2014
Liczba pacjentów z hemofilią A (0-18 lat)	738	689	659	660	635
Liczba pacjentów z hemofilią A (15-19 lat)	162	173	179	176	165
Liczba pacjentów z hemofilią A (20-24 lat)	173	166	181	172	170
Liczba pacjentów z hemofilią A (25-29 lat)	154	145	167	165	159

[dane NFZ – pismo z dnia 13 lipca 2015 r., znak: DGL.4450.145.2015.W.20772.MJ]

Poniżej przedstawia się dane NFZ odnośnie liczby pacjentów z hemofilią A, stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w pierwotnej profilaktyce krwawień, w ramach obowiązującego programu lekowego (a więc z ciężką hemofilią A).

**Tabela 6. Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL) stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień, w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [dane NFZ]**

Parametr	2010	2011	2012	2013	2014	I kw. 2015
Liczba pacjentów z hemofilią A, stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w pierwotnej profilaktyce krwawień, w ramach programu lekowego	15	21	22	19	21	6

Powyższe dane, zaczerpnięte z *SMPT<sup>2</sup> – Hemofilia*, dotyczą pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku kalendarzowym. Dane dotyczą wyłącznie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego i obejmują pacjentów z hemofilią A zakwalifikowanych do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień. *SMPT – Hemofilia* nie uwzględnia podziału na produkty lecznicze.

[dane NFZ – pismo z dnia 13 lipca 2015 r., znak: DGL.4450.145.2015.W.20772.MJ]

## **Leczenie**

### **Leczenie i profilaktyka krwawień w hemofilii A**

Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się:

- liofilizowane koncentraty FVIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne),
- liofilizowane koncentraty FVIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane),
- 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę,
- leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne.

Osoczopochodne (ang. *Plasma Derived*, pd) koncentraty FVIII (pdFVIII) są wytwarzane z puli osocza pobranego od tysięcy dawców. W toku produkcji są oczyszczane z domieszek różnych białek za pomocą chromatografii i poddawane procedurom inaktywacji lub eliminacji wirusów. W zależności od zastosowanej technologii wytwarzania, koncentraty pdFVIII zawierają czynnik von Willebranda lub są go pozbawione.

Rekombinowane (ang. *Recombinant*, r) koncentraty FVIII (rFVIII) są wytwarzane przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen odpowiedniego czynnika krzepnięcia. Uwalniane do podłoża hodowlanego rFVIII oczyszcza się metodami chromatografii immunopowinowactwa i stabilizuje za pomocą odpowiednich związków białkowych lub cukrowych. Koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia 3 generacji, nie zawierają w podłożu hodowlanym żadnych białek pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, a do ich stabilizacji nie używa się ludzkiej albuminy. Koncentraty rFVIII nie zawierają czynnika von Willebranda. Rekombinowane czynniki krzepnięcia także poddaje się w toku produkcji procedurom inaktywacji wirusów. Jak dotąd nie zanotowano żadnego przypadku przeniesienia cząstek zakaźnych przez koncentraty rFVIII. [Szczekliki 2011, Windyga 2008a]

<sup>2</sup> System Monitorowania Programów Terapeutycznych

W poniższej tabeli przedstawiono sugerowane dawkowanie koncentratów FVIII w wybranych sytuacjach klinicznych.

**Tabela 7. Dawki czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię A**

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j/kg mc.)	Czas leczenia (dni)
Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł	40–60	20–30	1–2, jeśli efekt zbyt słaby zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia
Mięsień biodrowo-łędźwiowy: – początkowo – następnie	80–100 30–60	40–50 15–30	1–2 3–5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Centralny układ nerwowy /głowa: – początkowo – następnie	80–100 50	40–50 25	1–7 8–21, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi – początkowo – następnie	80–100 50	40–50 25	1–7 8–14
Krwawienie z p. pokarmowego – początkowo – następnie	80–100 50	40–50 25	1–6 7–14
Istotny klinicznie krwimocz	50	25	3–5
Głębokie zranienia	50	25	5–7
Operacje chirurg. – przed operacją – po operacji	80–100 60–80 40–60 30–50	40–50 30–40 20–30 15–25	1–3 4–6 7–14
Usuwanie zębów	50	25	jednorazowo przed zabiegiem

[źródło: Szczeklik 2011, Windyga 2008a]

**Tabela 8. Rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii**

Rodzaj profilaktyki	Definicja
Pierwotna (u chorych na ciężką hemofilię)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII lub czynnika IX*, rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 roku życia, w celu prewencji artropatii; czas stosowania – co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego
Wtórna (u chorych na ciężką hemofilię)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII lub czynnika IX*, rozpoczęte po wystąpieniu $\geq 2$ krwawień do stawu/stawów lub w wieku $>2$ lat, w celu zmniejszenia tempa postępu artropatii; czas stosowania – co najmniej do 18 r.ż.
Krótkoterminowa (u chorych na ciężką hemofilię)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII lub czynnika IX* u chorego z artropatią hemofilową, w celu: – zahamowania powtarzających się krwawień do określonego stawu (ang. <i>target joint</i> ); czas stosowania – kilka tygodni – kilka miesięcy – zapobiegania krwawieniom do stawów w okresie fizjoterapii
Okółooperacyjna (niezależnie od postaci hemofilii)	Podawanie koncentratu czynnika VIII lub czynnika IX*, a w łagodnej hemofilii A także desmopresyny, rozpoczęte przed operacją chirurgiczną i stosowane do zagojenia rany, w celu prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym

\* w przypadku hemofilii B

[źródło: Windyga 2010]

Częstotliwość dawek wynika z czasu biologicznego półtrwania FVIII, który wynosi około 12 h. Zatem, zależnie od sytuacji klinicznej wstrzyknięcia powtarza się co 8, 12 lub 24 h.

**Desmopresyna (DDAVP)** jest pochodną hormonu antydiuretycznego. U osób zdrowych, a także u osób chorych na łagodną hemofilię A i u pacjentów z wybranymi (łagodnymi) postaciami choroby von Willebranda (vWD), DDAVP powoduje przejściowe zwiększenie zawartości czynnika von Willebranda (vWF) i FVIII w krwiobiegu. Mechanizm działania DDAVP polega na stymulacji uwalniania FVIII i czynnika von Willebranda, magazynowanych w śródbłonku naczyniowym do osocza, prawdopodobnie poprzez pobudzenie receptorów wazopresynowych typu 2 (V2) w szlaku zależnym od cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP). W ciągu 3-7 dni od rozpoczęcia podawania DDAVP dochodzi do wyczerpania śródbłonkowych magazynów FVIII i vWF i dlatego dalsze stosowanie leku nie ma uzasadnienia. Ze względu na antydiuretyczne działanie DDAVP zaleca się chorym ograniczenie przyjmowania płynów. Nie powinno się stosować DDAVP u dzieci poniżej 2 r.ż., ponieważ występuje u nich częściej niż w starszym wieku skłonność do hiponatremii. Opisywano przypadki powikłań zakrzepowych i zaostrzeń choroby niedokrwiennej serca podczas leczenia DDAVP u osób powyżej 60 r.ż. Desmopresynę podaje się w dawce 0,3 mg/kg mc., rozcieńczoną w 30–100 ml 0,9% NaCl, we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 min oraz w postaci inhalacji donosowych, które podaje się dorosłym w dawce 300 mg, a dzieciom – 150 mg. [Windyga 2008a]

**Leki wspomagające** – przydatne w hamowaniu krwawień śluzówkowych w obrębie jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego, a u objawowych nosicieli hemofilii także z dróg rodnych są leki antyfibrynolityczne. W lecznictwie dostępne są dwa syntetyczne analogi lizyny o właściwościach hamujących fibrynolizę i stabilizujących skrzep: kwas epsilon-aminokapronowy oraz – wykazujący silniejsze działanie i obecnie częściej stosowany – kwas traneksamowy. Kwas epsilon-aminokapronowy i kwas traneksamowy mogą być stosowane dożylnie i doustnie. [Windyga 2008a]

### Leczenie i profilaktyka krwawień w hemofilii powikłanej inhibitorem

W zależności od sytuacji klinicznej, w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosuje się: koncentraty ludzkiego FVIII w zwiększonych dawkach, koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. *Activated Prothrombin Complex Concentrate*, aPCC) i rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa), a lekiem wspomagającym jest dość często antyfibrynolityk. Koncentraty aPCC i rVIIa indukują generację trombiny w osoczu chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem, zapewniając hemostazę pomimo obecności inhibitora czynnika krzepnięcia VIII, dlatego są nazywane koncentratami omijającymi inhibitor (ang. *by passing agents*). Największą wadą koncentratów omijających inhibitor jest brak możliwości laboratoryjnego monitorowania ich skuteczności. Według aktualnych doniesień naukowych desmopresyna jest skuteczna w hamowaniu krwawień u części chorych na łagodną hemofilię A powikłaną inhibitorem, ale nigdy u pacjentów z hemofilią ciężką. Przeciwciała przeciwko FVIII mogą zostać usunięte dość szybko z krwiobiegu za pomocą zewnątrzustrojowej adsorpcji na kolumnach opłaszczonych białkiem A gronkowca, które selektywnie wiąże fragment Fc ludzkich IgG lub metodą plazmaferezy. Pierwsza metoda nie jest w chwili obecnej dostępna w Polsce. W odniesieniu do plazmaferezy – wymiana 40 ml osocza/kg (około 3 l u dorosłej osoby) pozwala wyeliminować około 50% całkowitej ilości przeciwciał. Jednak efekt plazmaferezy (podobnie jak zewnątrzustrojowej adsorpcji) jest krótkotrwały, a sam zabieg przeprowadza się jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach. [Windyga 2008b]

U pacjentów silnie odpowiadających na antygen z aktualnie małym mianem inhibitora można zastosować przez okres 5–7 dni, tj. do chwili ponownego zwiększenia miana inhibitora w osoczu w następstwie odpowiedzi anamnestycznej, koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia. Postępowanie takie jest jednak usprawiedliwione wyłącznie w przypadku najcięższych krwawień. Taktyka taka wynika z założenia, że koncentraty FVIII, podawane w odpowiednich dawkach u pacjentów z małym mianem inhibitora, skuteczniej hamują krwawienia. Jednak przez kilka-kilkanaście miesięcy po ekspozycji na antygen FVIII pacjenci z grupy „high-responders” wytwarzają duże ilości przeciwciał, które uniemożliwiają ponowne zastosowanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia. Dlatego w przypadku krwawień o mniejszym nasileniu zaleca się w tej grupie chorych stosowanie koncentratów omijających inhibitor, które nie wywołują odpowiedzi anamnestycznej. [Windyga 2008b]

**Tabela 9. Leki hemostatyczne stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem czynnika VIII**

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie
Koncentrat ludzkiego FVIII	50–100 j./kg /i.v./ co 8–12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym*
Desmopresyna# (Minirin, Ferring)	0,3–0,4 mg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min. co 24 h*
aPCC (Feiba, Baxter-Immuno)	50–100 j./kg /i.v./ co 8–12 h**

rVIIa (NovoSeven, Novo Nordisk)	90–120 mg/kg /i.v./ co 2–4 h lub pojedyncza dawka 270 mg/kg /i.v.
Leczenie wspomagające: kwas traneksamowy <sup>###</sup> (Exacyl, Polfa Warszawa)	15 mg/kg /p.o./ lub /i.v./ co 8 h (dawka dobową wynosi zazwyczaj 3×1,0 g)

\* wskazane monitorowanie aktywności FVIII w osoczu chorego \*\* maksymalna dawka dobową 200 j./kg # teoretycznie może okazać się skuteczna w łagodnej hemofilii A powikłanej inhibitorem, ale zawsze nieskuteczna w hemofilii ciężkiej ### przeciwwskazany w leczeniu krwawień z dróg moczowych. **aPCC** – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; **FVIII** – czynnik VIII; **/i.v./** – dożylnie; **/p.o./** – doustnie; **rVIIa** – rekombinowany aktywny czynnik VII

Jak wspomniano powikłaniem leczenia koncentratem czynnika VIII jest wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko temu białku. Dotyczy to 15-20% leczonych pacjentów. Leczenie wymaga wtedy odpowiedniej korekty, po określeniu poziomu inhibitora (w jednostkach Bethesda, j.B.) – Tabela 10.

[źródło: Windyga 2008b]

**Tabela 10. Leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika VIII**

Poziom inhibitora (j.B.)	Leczenie
<5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3 razy wyższe dawki koncentratu VIII</li> </ul>
5-50	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncentrat świńskiego czynnika VIII w dawce 50 j./kg masy ciała</li> <li>• Nieaktywowane koncentraty zespołu protrombiny 50-75 j./kg</li> <li>• Aktywowane koncentraty zespołu protrombiny (FEIBA)</li> <li>• Rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa)</li> </ul>
>50	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktywowane koncentraty zespołu protrombiny 50-75 j./kg co 8-24 godziny</li> <li>• Nieaktywowane koncentraty zespołu protrombiny 50-75 j./kg co 8-24 godziny</li> <li>• Rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa)</li> </ul>

### **Charakterystyka i podział rekombinowanych preparatów krzepnięcia zarejestrowanych w Polsce w leczeniu hemofilii A**

#### Rekombinowane czynniki krzepnięcia I generacji

Preparaty te zostały wprowadzone do praktyki klinicznej w późnych latach 80. Przykładem takiego czynnika zarejestrowanego w Polsce jest **Recombinate**. Do jego wytwarzania używane są albuminy zarówno zwierzęce (proces hodowli komórkowej w bioreaktorze), jak i ludzkie (jako stabilizator gotowego leku). W biotechnologicznym procesie produkcji staranna selekcja zwierząt oraz rygorystyczne zasady oczyszczania ograniczają do minimum ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. Albumina ludzka uzyskiwana jest z osocza ludzkiego metodą frakcjonowania Cohna. Proces produkcji tego czynnika zapewnia bezpieczeństwo chorym, o czym świadczy fakt, iż do tej pory nie jest znany ani jeden przypadek przeniesienia wirusa HIV, HBV i HCV tą drogą. [Szczeklik 2011, Windyga 2008a]

#### Rekombinowane czynniki krzepnięcia II generacji

Proces produkcji tej grupy czynników zbliżony jest do metody uzyskania czynników I generacji. W stosunku do niej wyeliminowano zawartość albuminy ludzkiej w gotowym produkcie. Albumina ludzka została zastąpiona sacharozą, co wpływa na podwyższenie bezpieczeństwa mikrobiologicznego gotowego leku. Przykładem tej klasy czynnika krzepnięcia zarejestrowanego w Polsce jest **Kogenate Bayer**. [Szczeklik 2011, Windyga 2008a]

#### Rekombinowane czynniki krzepnięcia III generacji

W porównaniu do poprzedniej klasy czynników, po raz kolejny poprawiono margines bezpieczeństwa przed potencjalnymi zakażeniami patogenami. Z całego etapu przygotowania, produkcji i formulacji czynnika wyeliminowano dodatek jakichkolwiek komponentów osoczopochodnych zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych. Reprezentantem tej klasy czynników krzepnięcia zarejestrowanego w Polsce jest **Advate** i **ReFacto AF**. [Szczeklik 2011, Windyga 2008a]

#### Rekombinowane czynniki krzepnięcia IV generacji

Rekombinowane czynniki krzepnięcia IV generacji stanowią zupełnie nową klasę preparatów będącą obecnie w trakcie badań klinicznych w wielu krajach, w tym w Polsce. Rekombinowany czynnik VIII IV generacji pozbawiony domeny B, jako pierwszy na świecie uzyskiwany jest z komórek ludzkich (**Human-cl rhFVIII/Nuwiq – simoktokog alfa**). Medium hodowlane stanowią komórki HEK 293F (ang. *Human Embryonic Kidney*). Komórki te pochodzą z embrionalnej tkanki nerki ludzkiej. W celu uzyskania

---

nieśmiertelnych klonów komórki te zmodyfikowano genami pochodzącymi z adenowirusów. Następnym etapem syntezy była transfekcja z wykorzystaniem ludzkiego cDNA kodującego wytwarzanie czynnika VIII. W drodze selekcji, do dalszej hodowli wybrano klon oznaczony numerem 293. Jest on przystosowany do trwałego wytwarzania ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII oraz do wzrostu na pożywkach wolnych od dodatków komponentów osoczopochodnych lub zwierzęcych, tzw. serum free (F). Jako substraty wzrostowe służą białka pochodzenia roślinnego (tzw. peptony) będące głównie źródłem związków azotowych oraz rekombinowana insulina ludzka. [Szczeklik 2011, Windyga 2008a]

Tabela 11. Porównanie generacji rekombinowanych czynników VIII stosowanych w leczeniu hemofilii A

Generacja	Produkt	Linia komórkowa	Produkowane białko	Oszczone lub zwierzęce składniki wykorzystywane do hodowli komórek	Stabilizator	Technologia oczyszczania i inaktywacji wirusów
I generacja	Recombinate (oktokog alfa)	CHO	Czynnik VIII	Tak	Albumina ludzka	Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa)
II generacja	Kogenate Bayer (oktokog alfa)	BHK	Czynnik VIII	Tak	Sacharoza, Polisorbat 80, podłoża z ludzkimi albuminami	Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa); Metoda solvent/detergent
III generacja	Advate (oktokog alfa)	CHO	Czynnik VIII	Nie	Mannitol, Polisorbat 80	Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa)
	ReFacto AF (moroktokog alfa)	CHO	Czynnik VIII pozbawiony domeny B	Nie	Sacharoza, Polisorbat 80	Chromatografia jonowymienna; Metoda solvent/detergent; Chromatografia immunoabsorbcyjna z wykorzystaniem syntetycznego ligandu; Nanofiltracja
	NovoEight (tuoktokog alfa)	CHO	Czynnik krzepnięcia VIII ze skróconą domeną B	Nie	Sacharoza, Polisorbat 80	Chromatografia immunoabsorbcyjna z wykorzystaniem z mysich immunoglobulin (IgG)
IV generacja	Nuwiq (simoktokog alfa)	HEK 293F	Czynnik VIII pozbawiony domeny B	Nie	Sacharoza, Poloksamer 188	Metoda solvent/detergent; Nanofiltracja (Planova 20)

**CHO** (ang. *Chinese Hamster Ovary cells*) – otrzymywany w wyniku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

**BHK** (ang. *Baby Hamster Kidney cells*) – lek produkowany w komórkach nerek młodych chomików.

**HEK 293F** (ang. *Human Embryonic Kidney 293 cells*) – wytwarzany techniką rekombinacji DNA w genetycznie zmodyfikowanych komórkach embrionalnych nerki człowieka.

[źródło: Łaguna 2010, ChPL Nuwiq, ChPL Kogenate Bayer, ChPL NovoEight]



## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

**Tabela 12. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych**

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	<b>Nuwiq</b> , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 j.m., EAN: 5909991211912;</li> <li>• 500 j.m., EAN: 5909991211929;</li> <li>• 1000 j.m., EAN: 5909991211936;</li> <li>• 2000 j.m., EAN: 5909991211943.</li> </ul>
<b>Substancja czynna</b>	simoktokog alfa ( <i>simoctocog alfa</i> )
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Mechanizm działania</b>	U pacjentów z hemofilią A występuje niedobór czynnika VIII - białka niezbędnego w prawidłowym procesie krzepnięcia, co powoduje problemy z krzepnięciem krwi takie jak krwawienia w stawach, mięśniach i narządach wewnętrznych. Substancja czynna leku Nuwiq, simoktokog alfa, działa w ten sam sposób jak ludzki czynnik VIII. Zastępuje ona brakujący czynnik VIII, tym samym sprzyjając krzepnięciu krwi, co pozwala na tymczasowe kontrolowanie zaburzeń krzepnięcia. <sup>3</sup>

[ChPL Nuwiq]

### 2.5.2. Status rejestracyjny

**Tabela 13. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych**

<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	1. 24/07/2014 r. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuwiq 250 j.m., EAN: 5909991211912 - EU/A/14/936/001;</li> <li>• Nuwiq 500 j.m., EAN: 5909991211929 - EU/A/14/936/002;</li> <li>• Nuwiq 1000 j.m., EAN: 5909991211936 - EU/A/14/936/003;</li> <li>• Nuwiq 2000 j.m., EAN: 5909991211943 - EU/A/14/936/004;</li> </ul> 2. 24/07/2014 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”. Wskazanie rejestracyjne: Zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Nuwiq może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A powinno się podawać czynnik VIII w dawce 20–40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2–3 dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne może być podawanie leku w krótszych odstępach czasu lub w większych dawkach.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	-
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sacharoza, sodu chlorek, chlorek wapnia dwuwodny, chlorowodorek argininy, cytrynian sodu dwuwodny, poloksamer 188).
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

[ChPL Nuwiq]

<sup>3</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002813/WC500179343.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002813/WC500179343.pdf) [data dostępu: 2015/06/16]





**Opis proponowanego programu lekowego**

Jako załącznik do wniosków przekazany został uzgodniony program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego oraz różnice między nim a obowiązującym programem lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 15. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego oraz porównanie z obowiązującym programem lekowym**

Nazwa programu	„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”	„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” i programie „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentrat rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji.</p> <p>1.2. Zapewnienie koncentratu rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji dla pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.</p>	<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <p>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie);</p> <p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.</p> <p><b>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b></p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX.</p>

	<p><b>2. Objęcie programem wywołania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 j.B./ml. oraz o mianie niższym lub równym 5 j.B./ml. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).</b></p> <p>Finansowanie realizacji wywołania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u pacjentów do 26 roku życia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 j.B./ml oraz o mianie niższym lub równym 5 j.B./ml w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia;</li> <li>2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</li> </ol>	<p><b>2.2.</b> Zapewnienie koncentratów osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.</p> <p><b>3. Objęcie programem wywołania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).</b></p> <p>Finansowanie realizacji wywołania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;</li> <li>2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</li> </ol>
<p><b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b></p>	<p>W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania przesiewowe: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) czas krwawienia (metodą Copley'a),</li> <li>b) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),</li> <li>c) czas protrombinowy (PT),</li> <li>d) czas trombinowy (TT);</li> </ol> </li> <li>2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;</li> <li>3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;</li> <li>4) antygen czynnika von Willebranda (vWFAg);</li> <li>5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u pacjentów uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);</li> <li>6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR);</li> <li>7) morfologia krwi.</li> </ol> <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1- 7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p> <p>Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1- 7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p> <p>Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p>	

<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>		Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p><b>1. Pierwotna profilaktyka krwawień</b>  a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,  b) pacjenci powyżej 2 roku życia do ukończenia 26 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., 2-3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</p> <p><b>2. U pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</b>, zapewnienie czynnika VIII do zabiegu, według schematu:</p> <p>1) pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8 godzin;  2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 12 godzin;  3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.;  4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 j.B/ml. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B</p> <p>i w programie Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia.</p>	<p><b>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</b>  1) czynnik VIII:  a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,  b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2- 3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;  2) czynnik IX:  25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p><b>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</b>  1) czynnik VIII:  a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu,  b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu;  2) czynnik IX:  25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 razy w tygodniu.</p> <p><b>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</b>, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p><b>1. Ocena skuteczności leczenia</b>  W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:  1) RTG stawów - nie częściej niż raz w roku;  2) USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku;  3) NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.</p>	

	<p><b>2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.</b></p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku;</li> <li>2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;</li> <li>3) obecność przeciwciał anti-HBs;</li> <li>4) obecność antygeny HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV;</li> <li>5) przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;</li> <li>6) przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;</li> <li>7) USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;</li> <li>8) badanie ogólne moczu.</li> </ol> <p><b>3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);</li> <li>2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII; w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</li> </ol> <p><b>4. Oznaczanie inhibitora:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;</li> <li>2) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy;</li> <li>3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;</li> <li>4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.</li> </ol> <p>W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem. W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p>	<p><b>3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);</li> <li>2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</li> </ol>
<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b></p>	<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu</b> (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 j.B/ml.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 j.B/ml. przez ponad 6 miesięcy;</li> <li>2) ukończenie 26 roku życia.</li> </ol>	<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu</b> (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;</li> <li>2) ukończenie 18 roku życia.</li> </ol>

<b>Czas leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do momentu ukończenia 26 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
----------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**j.B.** lub **B.U.** – międzynarodowe jednostki Bethesda<sup>4</sup>;

[źródło: uzgodniony program lekowy dla simoktokogu alfa („Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”) oraz program lekowy obowiązujący B.15. („Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”).]

**Uwagi AOTMiT:**

1. W ramach monitorowania terapii w programie lekowym wymagane jest wykonywanie testów na obecność przeciwciał anti-HIV, brak jest jednak zapisu o potrzebie wykonania tego testu w ramach badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do programu.
2. Zakres oceny skuteczności leczenia przewidziany w programie lekowym jest odmienny do oceny, która wykonywana była w badaniach klinicznych dla leku Nuwiq, dlatego niemożliwe będzie w przyszłości zestawienie i ocena wyników z zakresu skuteczności eksperymentalnej a praktycznej leku.

---

<sup>4</sup> Jedna jednostka Bethesda oznacza taką liczbę przeciwciał, która inaktywuje 50% aktywności czynnika VIII w mieszaninie równych objętości osocza badanego i prawidłowego po dwóch godzinach inkubacji w temperaturze 37°C [Sokołowska 2011]

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 27-28 czerwca 2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu hemofilii A. Aktualizacja wyszukiwania: 23 lipca 2015 r.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE** [<http://www.nice.org.uk/>];
  - Scottish Medicines Consortium, **SMC** [[www.scottishmedicines.org.uk/](http://www.scottishmedicines.org.uk/)];
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN** [<http://www.sign.ac.uk/>];
  - Haute Autorite de Sante, **HAS** [<http://www.has-sante.fr/>];
  - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
  - Institute for Clinical Systems Improvements, **ICSI** [[https://www.icsi.org/guidelines\\_\\_more/](https://www.icsi.org/guidelines__more/)];
  - National Health and Medical Research Council, **NHMRC** [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
  - National Institute for Health Research, **NIHR** [<http://www.nihr.ac.uk/research/>];
  - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, **AHRQ** [<http://www.ahrq.gov/>];
  - New Zealand Guidelines Group, **NZGG** [<http://www.nzgg.org.nz/>];
  - Alberta Health Services, **AHS** [<http://www.albertahealthservices.ca/>];
  - National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre, **NIHR HSC** [<http://www.hsc.nihr.ac.uk/>];
  - Scientific Committee of the Royal Foundation Victoria Eugenia, **RVEF**;
  - Bundesärztekammer – German Medical Association, **GMA** [<http://www.bundesaerztekammer.de/>];
  - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, **IQWiG** [<https://www.iqwig.de/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami hematologicznymi:
  - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, **PTHiT** [<http://www.pthit.pl/>],
  - World Federation of Hemophilia, **WFH** [<http://www.wfh.org/>];
  - European Association for Haemophilia and Associated Disorders, **EHAD** [<http://eahad.org/>];
  - The European Haemophilia Network, **EUHANET** [<http://www.euhanet.org/>];
  - National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council, **NHF – MASAC** [<https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/>];
  - Australian Haemophilia Centres Directors Organization, **AHCDO** [<http://www.ahcdo.org.au/>];
  - The British Committee for Standards in Haematology, **BSH** [<http://www.bcshguidelines.com/>];
  - Canadian Hemophilia Society, **CHS** [<http://www.hemophilia.ca/en/>];
  - United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation, **UKHCDO** [<http://www.ukhcdo.org/>].



W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z hemofilią A.

**Tabela 16. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej**

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, <b>PTHIT 2008</b>	<p>W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się:</p> <p>a) liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne, pdFVIII)</p> <p>b) liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane, rFVIII)</p> <p>c) 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę – u chorych na łagodną hemofilię A i u pacjentów z wybranymi (łagodnymi) postaciami vWD</p> <p>d) leki wspomagające: antyfibrynolityki (pożyteczne w hamowaniu krwawień śluzówkowych w obrębie jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego, a u objawowych nosicieli hemofilii także z dróg rodnych) i miejscowe środki hemostatyczne (wykorzystywane przede wszystkim w chirurgii ogólnej, ortopedycznej i stomatologicznej).</p> <p>Dane z piśmiennictwa wskazują na podobną skuteczność koncentratów osoczopochodnych i rekombinowanych w profilaktyce i hamowaniu krwawień w hemofilii. W dotychczasowych badaniach nie udowodniono by rekombinowane czynniki krzepnięcia były bardziej lub mniej immunogenne od czynników osoczopochodnych.</p> <p>Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza dzieci oraz wszystkich pacjentów, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.</p> <p>Profilaktyka pierwotna (u chorych na ciężką hemofilię): regularne wstrzyknięcia koncentratu FVIII, rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 roku życia, w celu prewencji artropatii; czas stosowania – co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego.</p>
Świat	World Federation of Hemophilia, <b>WFH 2012</b>	WFH rekomenduje stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia osoczopochodnych lub rekombinowanych zamiast krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza w leczeniu hemofilii i innych wrodzonych skaz krwotocznych;
Świat	World Federation of Hemophilia, <b>WFH 2013</b>	WFH nie faworyzuje rekombinowanych czy osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia, a ich wybór powinien zostać podjęty w oparciu o lokalne kryteria.
Europa	European Association for Haemophilia and Associated Disorders, <b>EHAD 2008</b>	<p>Koncentraty czynnika VIII stanowią leczenie z wyboru u pacjentów z hemofilią A.</p> <p>Profilaktykę pierwotną stosuje się, aby zapobiec krwawieniom i ich powikłaniom. Obecne dane wskazują, że stosowanie profilaktyki przynosi więcej korzyści niż leczenie doraźne.</p> <p>Profilaktyka powinna być dostępna dla osób z hemofilią – jak wykazano, zapobiega występowaniu przewlekłych chorób stawów. Profilaktyka również sprzyja zdrowiu i wpływa na dobre samopoczucie oraz ogólnie zmniejsza ciężar odczuwania objawów choroby.</p>
Europa	The European Haemophilia Network, <b>EUHANET 2013 i 2014</b>	Pacjenci z hemofilią powinni być leczeni FVIII bądź DDAVP.
USA	National Hemophilia Foundation – Medical and Scientific Advisory Council, <b>NHF-MASAC 2015</b>	<p>MASAC wśród terapii możliwych do zastosowania w przypadku hemofilii A wymienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekombinowany koncentrat czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekombinowany koncentrat czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania</li> <li>• Osoczopochodny koncentrat czynnika VIII*</li> </ul> <p>*Pomimo zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów oraz badań przesiewowych dawców, pozostaje jednak niewielka możliwość przeniesienia wirusa z obecnie sprzedawanych produktów osoczopochodnych.</p>
Francja	Haute Autorite de Sante, <b>HAS 2015</b>	W trakcie wydawania rekomendacji dotyczącej leku Nuwiq.
Hiszpania	Royal Foundation 'Victoria Eugenia', <b>RFVE 2008</b>	Rekombinowane koncentraty FVIII poprawiły profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych na hemofilię A w porównaniu do produktów osoczopochodnych.
Niemcy	Bundesärztekammer – German Medical Association, <b>GMA 2011</b>	Koncentraty czynnika VIII zalecane są w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A.
Australia	Australian Haemophilia Centres Directors Organization, <b>AHCDO 2006</b>	Produkty lecznicze zalecane u pacjentów z hemofilią A: rekombinowany koncentrat czynnika VIII (rFVIII), osoczopochodne koncentraty czynnika VIII (pdFVIII), desmopresyna (1-deamino-D-arginine vasopressin, DDAVP)*.  *pacjenci z łagodną/ umiarkowaną hemofilią A mogą być leczeni za pomocą DDAVP.
Włochy	Italian Association of Haemophilia Centres, <b>AICE 2014</b>	Rekombinowane oraz osoczopochodne koncentraty czynnika VIII są zalecane w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A.  Odnalezione dane nie wskazują na zwiększone ryzyko wytworzenia alloprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (inhibitora) u pacjentów wcześniej leczonych czynnikami osoczopochodnymi oraz innymi czynnikami rekombinowanymi.
Wielka Brytania	United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation, <b>UKHCDO 2008, 2010, 2011, 2014</b>	Wytyczne <b>UKHCDO</b> , zaakceptowane przez Brytyjski Komitet Standardów w Hematologii ( <b>BCSH</b> ), wskazują na stosowanie rekombinowanego koncentratu czynnika VIII jako leczenia z wyboru w hemofilii A u noworodków. Profilaktykę należy rozpocząć od momentu drugiego krwawienia do stawu lub znaczącego krwawienia do tkanek miękkich.  Pacjenci z wrodzoną hemofilią powinni być leczeni rekombinowanymi koncentratami, zwłaszcza, jeśli nigdy nie otrzymywali koncentratów osoczopochodnych.
Kanada	Health Canada, <b>HC 2015</b>	Health Canada zaakceptowało stosowanie produktów leczniczych Nuwiq w profilaktyce i leczeniu pacjentów (bez względu na wiek) z hemofilią A.
Kanada	Canadian Hemophilia Society, <b>CHS 2015</b>	Zalecane u pacjentów z hemofilią A są rekombinowany koncentrat czynnika VIII (rFVIII) oraz osoczopochodne koncentraty czynnika VIII. Canadian Hemophilia Society, powołując się na akceptację wydaną przez Health Canada, zaleca stosowanie simoktokogu alfa (produkty lecznicze Nuwiq).

**vWD** – choroba von Willebrandta;  
[Źródło: opracowanie AOTMiT]

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad przedmiotową AWA otrzymano opinie od 1 z nich. Opinia nie została dopuszczona do dalszych prac z uwagi na konflikt interesów.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla technologii wnioskowanej w analizach wnioskodawcy dobrano obecnie refundowane rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji, tj. produkty lecznicze Advate oraz Kogenate Bayer.

W tabeli poniżej zebrano argumenty wnioskodawcy odnośnie doboru komparatorów, wraz z komentarzem analityków Agencji.



Tabela 17. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Advate, Kogenate Bayer	„U pacjentów nieleczonych wcześniej osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia stosuje się (...) w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego wyłącznie rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji. Z tego względu refundowanymi technologiami opcjonalnymi dla simoktokog alfa (rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji) są, finansowane ze środków publicznych, inne rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji, tj. produkt leczniczy Advate oraz Kogenate Bayer. Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Nuwiq w ramach programu lekowego terapia ta może najprawdopodobniej zastąpić produkty lecznicze Advate oraz Kogenate Bayer.”	<p><b>Wybór zasadny.</b> Obecnie refundowaną technologią opcjonalną dla produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) są finansowane w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII minimum drugiej generacji. Zgodnie z Wykazem leków refundowanych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) obecnie refundowane rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji to produkty lecznicze Kogenate Bayer (oktokog alfa) oraz Advate (oktokog alfa).</p> <p>Kogenate Bayer jest czynnikiem krzepnięcia II generacji wytwarzanym metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII. Advate jest z kolei czynnikiem krzepnięcia III generacji wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jain ka chom ka chińskiego (CHO), przygotowanym bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego. Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Z kolei simoktokog alfa (ludzki VIII czynnik krzepnięcia (rDNA)) to oczyszczone białko zawierające 1440 aminokwasów. Jego cząsteczka zawiera sekwencję aminokwasową porównywalną z sekwencją aminokwasową czynnika VIII o strukturze 90 + 80 kDa (czyli pozbawionego domeny B).</p> <p>Nuwiq (IV generacja), Kogenate Bayer (II generacja) oraz Advate (III generacja) zarejestrowane są w zbieżnym wskazaniu i mogą być stosowane we wszystkich grupach wiekowych. Wybór jest zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej rekomendującymi stosowanie rekombinowanych koncentratów czynnik VIII w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z ciężką hemofilią A.</p> <p>Obecnie, to produkt leczniczy Advate (III generacja) ma 100% udział w rynku rFVIII, w związku z wyłonieniem w przetargu na dostawę rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji firmy Baxter - producenta tego leku - jako autora najkorzystniejszej oferty. Jest to więc technologia, która potencjalnie mogłaby być zastąpiona przez produkt leczniczy Nuwiq (w przypadku jego zwycięstwa w przetargu) w grupie pacjentów kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>W analizie klinicznej wnioskodawcy przytoczono natomiast jedynie wyniki badania biorównoważności Nuwiq vs Kogenate FS (brak takiego porównania z produktem Advate). Badanie biorównoważności przeprowadzono w populacji pacjentów wcześniej leczonych koncentratem czynnika VIII (osoczopochodnym lub rekombinowanym), a więc w populacji <b>niezgodnej</b> z wnioskowaną.</p> <p>Obecnie cały rynek należy do produktu leczniczego Advate (również zarejestrowanego na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów uprzednio leczonej), wyłonionego w przetargu na dostawę rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji. Biorąc pod uwagę, że w ramach procedury przetargowej składane jest zamówienie na dostawę rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji ogólnie, można wnioskować, że produkty należące do tej grupy uznawane się za równoważne, z możliwością ich dowolnego zamiennictwa i wymienności (przestawianie pacjenta z jednego leku na drugi i z powrotem).</p>

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie AW wnioskodawcy, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...)]  
[http://www.bip.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0017/32804/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0017/32804/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf)]

W polskiej praktyce klinicznej w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się zarówno koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza jak i wytwarzane metodami inżynierii genetycznej. Przyjmuje się jednak, w ślad za rekomendacjami, że dzieci chore na hemofilię A powinny być leczone wyłącznie rekombinowanymi koncentratami cz. VIII (Franchini 2009, rekomendacje brytyjskie, rekomendacje Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów). W krajach rozwiniętych również znacząca część dorosłych leczona jest tymi preparatami. W Polsce w 2010 r. rekombinowane koncentraty cz. VIII zostały

wprowadzone wyłącznie dla dzieci wcześniej nieleczonych koncentratami osoczopochodnymi. Pozostała większość, jak również dorośli chorzy na hemofilię, otrzymują koncentraty osoczopochodne (Klukowska 2011).

W związku z tym, że moduł pierwotnej profilaktyki krwawień w programie wnioskowanym „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)” zakłada stosowanie koncentratu rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji u pacjentów nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi, jako alternatywne technologie medyczne dla leku wnioskowanego w ocenianym wskazaniu należy rozważyć inne, finansowane ze środków publicznych rekombinowane koncentraty cz. VIII drugiej i wyższych generacji, wykluczając koncentraty osoczopochodne. Mając na uwadze, że wykorzystanie preparatu Kogenate Bayer dostępnego w programie lekowym według danych NFZ (odnośne komunikaty DGL) za okres styczeń-grudzień 2014 oraz styczeń-marzec 2015 było zerowe, najbardziej adekwatną interwencją alternatywną dla produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) jest produkt leczniczy Advate (oktokog alfa),<sup>5</sup> wyłoniony w przetargu na dostawę rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji w związku ze złożeniem najkorzystniejszej oferty. Tym niemniej, biorąc pod uwagę, że w ramach procedury przetargowej składane jest zamówienie na dostawę rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji, można wnioskować, że produkty należące do tej grupy uznawane się za równoważne, z możliwością ich dowolnego zamiennictwa i wymienności (przestawianie pacjenta z jednego leku na drugi i z powrotem). Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z ChPL Nuwiq po zmianie jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny, obserwowano przypadki nawrotu powstawania inhibitorów (niskie miano) u wcześniej leczonych pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie powstawaniem inhibitorów, którzy uprzednio byli poddani ekspozycji trwającej ponad 100 dni. Z tego powodu zalecana jest dokładna obserwacja pacjentów w kierunku występowania inhibitorów po każdej zmianie produktu. Podobne zastrzeżenie znajduje się w ChPL Advate.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W dniu 14 listopada 2014 r., w celu identyfikacji metaanaliz i/lub przeglądów systematycznych poświęconych efektywności klinicznej produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) stosowanego wśród pacjentów z hemofilią, autorzy AKL przeprowadzili wyszukiwanie w następujących, głównych bazach informacji medycznej:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE (Elsevier B.V.),
- The Cochrane Library.

Ponadto, w dniach 17-18 listopada 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowe na stronach polskiej oraz zagranicznych agencji HTA (brytyjskiej, kanadyjskiej, walijskiej, szkockiej, francuskiej i australijskiej), w bazach Trip Database, National Guideline Clearinghouse, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Centre for Reviews and Dissemination, a także na stronach rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, International Standard Randomised Controlled Trial Number Register). Przeszukano również strony towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego. Przeglądano ponadto odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach i korzystano z materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę.

Wyszukiwanie miało na celu identyfikację jednocześnie opracowań wtórnych i badań pierwotnych. Opracowana strategia wyszukiwania obejmowała słowa kluczowe związane z przedmiotową interwencją oraz populacją. Strategii nie zawężano względem komparatorów, punktów końcowych ani metodyki poszukiwanych dowodów naukowych. Przy wyszukiwaniu nie użyto żadnych filtrów. Wyszukiwanie aktualizujące wnioskodawca przeprowadził w dniu 16 stycznia 2015 r.

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 149 doniesień naukowych w bazie Medline, 24 prace w bazie Embase oraz 43 pozycje w The Cochrane Library. W pozostałych źródłach bibliograficznych uzyskano łącznie 420 pozycji. W ramach aktualizacji odnaleziono jedno dodatkowe doniesienie spełniające kryteria włączenia. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy zakwalifikowano 47 doniesień naukowych + 1 zidentyfikowane w ramach aktualizacji. Ostatecznie w analizie uwzględniono 2 odnalezione opracowania wtórne (przeglądy **niesystematyczne**) dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa produktu Nuwiq w terapii pacjentów z hemofilią A.

Ich opis przedstawia się w tabeli poniżej.

<sup>5</sup> Dla którego brak badania równoważności z produktem Nuwiq (simoktokog alfa).

Tabela 18. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną simoktokogu alfa w ciężkiej hemofilii A

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Kessler 2015</b></p> <p>[Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Octapharma</p>	<p><b>Cel:</b> sprawdzenie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Nuwiq oraz weryfikacja hipotezy, że ze względu na brak obecności innych niż ludzkie determinant antygenowych, ludzki rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia może być mniej immunogeny niż czynniki krzepnięcia otrzymywane przy wykorzystaniu technologii rekombinowanego DNA z komórek gryzoni</p> <p><b>Synteza wyników:</b> brak syntezy ilościowej</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> bd</p>	<p><b>Populacja:</b> dzieci oraz dorośli z hemofilią A</p> <p><b>Interwencje:</b> simoktokog alfa</p> <p><b>Komparatory:</b> nie opisano</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> farmakokinetyka, skuteczność, bezpieczeństwo, immunogenność</p> <p><b>Metodyka badań:</b> międzynarodowe, wieloośrodkowe badania kliniczne</p>	<p><b>Włączone badania:</b> GENA-01, GENA-08, GENA-03</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> W badaniu GENA-01 dotyczącym leczenia na żądanie preparatem Nuwiq wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A, w 94,4% przypadków leczenia epizodów krwawienia osiągnięto doskonałą lub dobrą skuteczność hemostatyczną, a 96,7% wszystkich krwawień (łącznie 986 epizodów) udało się opanować podaniem 1 (90,3%) bądź 2 (6,4%) infuzji leku. Mediana dawki na epizod krwawienia wynosiła 30,9 IU kg<sup>-1</sup>, a na infuzję 30,0 IU kg<sup>-1</sup>.</p> <p>W badaniu GENA-08 dotyczącym profilaktyki pierwotnej u dorosłych pacjentów nie odnotowano przypadków znaczących czy zagrażających życiu krwawień, a 50% pacjentów nie doznało żadnego epizodu krwawienia. W 34,4% przypadków odnotowano jedno, w większości przypadków drobne, krwawienie, a w 15,6% przypadków wystąpiło 5 i więcej epizodów krwawienia. Średni wskaźnik rocznej liczby krwawień wynosił 2,28±3,73 epizodów krwawienia na rok. Stosowanie profilaktyki w porównaniu do terapii doraźnej pozwala zmniejszyć średni wskaźnik krwawień na rok o 96%.</p> <p>W populacji pediatrycznej (GENA-03) (średni wiek wynosił 6,1±2,97, wszystkie dzieci były rasy białej, a 53 na 59 pacjentów otrzymywało już wcześniej profilaktykę) wskaźnik częstości krwawień wynosił 4,1 epizodów na rok; w podgrupie młodszych dzieci (2-5 lat) było to 2,6 epizodów na rok, a w podgrupie dzieci starszych (6-12 lat) 5,6. Nie odnotowano krwawień znacznych lub zagrażających życiu. 20 dzieci nie doznało żadnego epizodu krwawienia. Średni wskaźnik rocznej liczby krwawień wyniósł 1,5.</p> <p>W wyżej wymienionych badaniach nie stwierdzono rozwoju inhibitora. Nie stwierdzono też żadnych ciężkich bądź poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</p> <p><b>Obecnie brak jest badań testujących skuteczność i bezpieczeństwo ludzkich rFVIII w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (ang. PUP, Previously Untreated Patients). Do czasu przedstawienia wyników takiego badania przeprowadzonego w grupie co najmniej 50 chorych, rejestracja leku w populacji wcześniej nieleczonych powinna być wykluczona.</b> Z badań nad obecnie zarejestrowanymi rFVIII wytwarzanymi w komórkach chomików, wynika że w wyniku ich stosowania rozwój inhibitora ma miejsce w 28 do 38% przypadków. Ze względu na brak obecności innych niż ludzkie determinant antygenowych przypuszcza się, że ludzki rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia może być mniej immunogeny niż czynniki krzepnięcia otrzymywane przy wykorzystaniu technologii rekombinowanego DNA z komórek gryzoni. Założenie to jest testowane odnośnie populacji PUP w badaniu III fazy, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym i niekontrolowanym NuProtect (GENA-05), którego zakończenie jest planowane na 2018 r.</p>
<p><b>Valentino 2014</b></p> <p>[Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Octapharma</p>	<p><b>Cel:</b> sprawdzenie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Nuwiq oraz weryfikacja hipotezy, że ze względu na brak obecności innych niż ludzkie determinant antygenowych, ludzki rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia może być mniej immunogeny niż czynniki</p>	<p><b>Populacja:</b> dzieci oraz dorośli z hemofilią A</p> <p><b>Interwencje:</b> simoktokog alfa</p> <p><b>Komparatory:</b> nie opisano</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> farmakokinetyka, skuteczność,</p>	<p><b>Włączone badania:</b> GENA-01, GENA-08, GENA-03</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> W badaniu GENA-01, 65,1% epizodów krwawienia było samoistnych. Do najczęstszych miejsc krwawienia należały: kolano (23,3%), łokieć (22,8%) oraz kostka (15,7%). Na 986 krwawień 94,4% udało się zahamować, osiągając doskonałą (szybkie ustąpienie bólu lub/i jednoznaczna poprawa obiektywnych oznak krwawienia w ciągu 8 godz. po pojedynczym podaniu leku) lub dobrą odpowiedź (ustąpienie bólu lub/i poprawa oznak krwawienia w ciągu 8-12 godzin po ≤2 podaniach leku). 96,7% wszystkich krwawień zostało opanowanych podaniem jednej (90,3%) lub dwóch (6,4%) infuzji. Mediana dawki wynosiła na epizod krwawienia 30,9 IU kg<sup>-1</sup> (zakres 8-657), a na infuzję 30,0 IU kg<sup>-1</sup> (zakres 7-61). Całkowite zużycie czynnika krzepnięcia wyniosło 156,9 IU kg<sup>-1</sup> na miesiąc<sup>-1</sup>.</p> <p>W badaniu GENA-08, adherencja do profilaktycznych wlewów podawanych co 2 dni wynosiła 93,6%.</p>

	<p>krzepnięcia otrzymane przy wykorzystaniu technologii rekombinowanego DNA z komórek gryzoni</p> <p><b>Synteza wyników:</b> brak syntezy ilościowej</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> bd</p>	<p>bezpieczeństwo, immunogenność</p> <p><b>Metodyka badań:</b> badania wieloośrodkowe II lub III fazy</p>	<p>Mediana podań wyniosła 3,4 wlewy na tydzień (zakres 2,01-3,46). Mediana dawki na wlew wyniosła 33,1 IU kg<sup>-1</sup> (zakres 24-39,3). Epizodów krwawienia było 44, w większości spontanicznych (59,1%), i tylko 28 wymagało leczenia. Spośród tych 44 krwawień, 28 (63,6%) było niewielkich. Brak było znacznych i zagrażających życiu krwawień, a 50% (16/32) pacjentów nie doznało krwawienia w trakcie stosowania profilaktyki ludzkim czynnikiem krzepnięcia. Przed włączeniem do badania u pacjentów leczonych na żądanie (n=11) średnia miesięczna liczba krwawień wynosiła 3,92. Zostało to zredukowane do 0,04 przy stosowaniu preparatu Nuwiq. Średnia roczna liczba krwawień u pacjentów, którzy przed włączeniem do badania stosowali profilaktykę wynosiła 0,54, co zostało zredukowane do 0,26 w ciągu stosowania profilaktyki z zastosowaniem ludzkiego rekombinowanego czynnika krzepnięcia. Skuteczność leczenia krwawień oceniono na doskonałą u 71,4% chorych, a dobrą w 28,6% przypadków. 88,9% krwawień opanowano jednym (81,5%) lub dwoma (7,4%) wlewami leku. Mediana dawki na infuzję wyniosła 32,1 IU kg<sup>-1</sup> (zakres 20-53).</p> <p>Porównując GENA-01 z GENA-08 można dojść do wniosku, że dorośli pacjenci stosujący profilaktykę doświadczają znacząco mniej epizodów krwawienia niż chorzy korzystający z leczenia na żądanie (96% redukcja w średniej liczbie miesięcznych krwawień), podczas gdy zużycie czynnika krzepnięcia wzrasta trzykrotnie zestawiając leczenie na żądanie z profilaktyką (156,9 vs 474,1 IU kg<sup>-1</sup> na miesiąc<sup>-1</sup>). W badaniach przeprowadzonych wśród dorosłych pacjentów nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych ani przypadków rozwoju inhibitora.</p> <p>Odnosnie populacji dziecięcej (w wieku 2-12 lat, n=59 z 15 ośrodków), skuteczność ludzkiego czynnika krzepnięcia w profilaktyce pierwotnej analizowano w badaniu III fazy GENA-03. Podczas badania wystąpiło 108 epizodów krwawienia, w tym 65 (60,2%) pourazowych oraz 36 (33,3%) samoistnych. 61 przypadków krwawienia (56,5%) zakwalifikowano jako drobne, 46 (42,6%) jako umiarkowane do znacznych. Nie stwierdzono krwawień poważnych ani zagrażających życiu. Najczęstszymi miejscami krwawienia były kostka (n=21 przypadków krwawienia) oraz kolano (n=15). Wśród młodszych dzieci (2-5 lat) liczba pourazowych oraz spontanicznych przypadków krwawienia była zbliżona (średnia roczna liczba krwawień wynosiła odpowiednio 1,37 oraz 1,08), ale u dzieci starszych (6-12 lat) przeważały krwawienia pourazowe nad samoistnymi (3,26 vs 1,90). U 6 dzieci leczonych na żądanie przed rozpoczęciem badania stwierdzono 97% redukcję średniej liczby krwawień rocznie z 35,9 epizodów do 0,97 (p=0,031). Wśród 52 dzieci, u których wcześniej stosowano profilaktykę, wystąpił nieistotny statystycznie 14% spadek średniej rocznej liczby krwawień z 5,11 epizodów do 4,38. Wyniki porównano z badaniem Guardian™ 3 badającym efektywność turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight) u wcześniej leczonych dzieci (populację uznano za podobną do uczestniczącej w badaniu GENA-03 dla simoktokogu alfa). W badaniu Guardian™ 3 roczna liczba krwawień wynosiła 4,73 w porównaniu do 2,57 w GENA-03 u młodszych dzieci, a u dzieci starszych odpowiednio 5,86 oraz 5,58. W badaniu GENA-03 nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych ani rozwoju inhibitora. <b>Wyniki uzasadniają prowadzenie dalszych badań w populacji wcześniej nieleczonej – w 2013 r. rozpoczęło się badanie III fazy, prospektywne, wieloośrodkowe i międzynarodowe NuProtect (GENA-05), które ma objąć 100 wcześniej nieleczonych pacjentów. Planuje się obserwację przez co najmniej pierwsze 100 dni ekspozycji do maksymalnie 5 lat. Wyniki spodziewane są w IV kwartale 2018 r.</b></p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Uwaga AOTMiT:** Badania, do których odnoszą się zidentyfikowane opracowania wtórne to badania na których opiera się również wnioskowanie niniejszej analizy. Do rozważanego problemu decyzyjnego odnosi się także bezpośrednio wniosek z przytoczonych opracowań wtórnych, że uzasadnione jest prowadzenie dalszych badań w populacji wcześniej nieleczonej – populacji włączanej do będącego w toku badania NuProtect (GENA-05), którego zakończenie planowane jest na 2018 r. Obecnie brak jest badań testujących skuteczność i bezpieczeństwo ludzkich rFVIII w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, a więcej populacji zbieżnej z wnioskowaną.



W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniu 21 lipca 2015 r., w AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne badań wtórnych dotyczących analizowanego problemu klinicznego (zmodyfikowano przy tym strategię wyszukiwania w bazie EMBASE ze względu na stwierdzone błędy w strategii). W jego wyniku nie zidentyfikowano nowych publikacji, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

### 3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

#### 3.3.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

##### 3.3.1.1. *Strategia wyszukiwania*

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych służących ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania simoktokogu alfa wśród pacjentów z ciężką hemofilią A, autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili w dniu 14 listopada 2014 r. wyszukiwanie w następujących bazach danych pod kątem badań pierwotnych (oraz badań wtórnych) dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE (Elsevier B.V.),
- The Cochrane Library.

Ponadto, w dniach 17-18 listopada 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowe na stronach polskiej oraz zagranicznych agencji HTA (brytyjskiej, kanadyjskiej, walijskiej, szkockiej, francuskiej i australijskiej), w bazach Trip Database, National Guideline Clearinghouse, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Centre for Reviews and Dissemination, a także na stronach rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, International Standard Randomised Controlled Trial Number Register). Przeszukano również strony towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego. Przeglądano ponadto odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach i korzystano z materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę. Dla oceny bezpieczeństwa wyszukiwanie przeprowadzono również na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji Leków (ang. EMA, European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. FDA, Food and Drug Administration).

W czasie przeszukiwania nie stosowano filtrów oraz nie ograniczono przedziału czasowego objętego wyszukiwaniem. Ostatnią aktualizację przeszukiwania przeprowadzono 16 stycznia 2015 r.

Selekcja abstraktów prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej (patrz Tabela 19 poniżej).

W dniu 21 lipca 2015 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne (zmodyfikowano przy tym strategię wyszukiwania w bazie EMBASE ze względu na stwierdzone błędy w strategii [w zakresie kwerendy definiującej analizowaną interwencję]). W jego wyniku nie zidentyfikowano nowych publikacji, które zgodnie z założeniami wnioskodawcy powinny byłyby zostać uwzględnione w analizie. Zidentyfikowano jedynie doniesienie konferencyjne Klamroth 2015 <http://delta.larvol.com/NewsItem/Default.aspx?NewsItemID=b577ebcc-2058-4563-80f8-879b824dc1cf&ts=635600296202230000>, dotyczące **wstępnych wyników** prospektywnego, otwartego, wieloośrodkowego badania fazy 3b dotyczącego porównania skuteczności rutynowej profilaktyki z zastosowaniem preparatu Nuwiq prowadzonej u **wcześniej leczonych** pacjentów z ciężką hemofilią A z profilaktyką zindywidualizowaną. W badaniu każdy z pacjentów przez 3 miesiące stosował rutynową profilaktykę, po czym skalkulowano przy jakiej dawce leku i jakim interwale czasowym między podaniami utrzymuje się minimalne stężenie czynnika krzepnięcia VIII na poziomie >0,01 IU mL. Następną fazą badania był 6-miesięczny okres profilaktyki zindywidualizowanej. Wstępne wyniki dla 30 pacjentów wskazują, że stosowanie profilaktyki zindywidualizowanej pozwoliło na zmniejszenie liczby podań z 3 do 2 na tydzień u 53% pacjentów. Mediana interwału czasowego pomiędzy podaniami czynnika krzepnięcia wynosiła w drugiej fazie badania 3,5 dnia. 23 z 30 pacjentów (77%) nie doznało żadnego epizodu krwawienia w drugiej fazie badania. Większość krwawień (57%) stwierdzonych w fazie drugiej miało charakter pourazowy. Średni współczynnik rocznych krwawień wyniósł w fazie drugiej 1,39±3,59 (w fazie pierwszej było to 2,0±5,9). Zużywana dawka leku była o 10% niższa w drugiej fazie badania. Nie stwierdzono przypadków rozwoju inhibitora.

## 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 19. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>- populację docelową stanowią chorzy z hemofilią A, u których można zastosować ocenianą interwencję w zapobieganiu i leczeniu krwawień, zgodnie z zapisami programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. W ramach uzupełnień analiz w związku z niespełnieniem wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca stwierdził, że pomimo uzgodnienia projektu nowego programu lekowego dla pacjentów z hemofilią A „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”, w ramach którego lek wnioskowany ma być stosowany, podstawowe założenia dotyczące populacji docelowej nie zmieniają się, ponieważ w analizach założono, że do nowego programu lekowego będą się kwalifikować pacjenci w wieku do kilku lat. <b>Kryterium włączenia w uzgodnionym programie lekowym jest nowozdiagnozowana ciężka postać hemofilii A, u osób wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).</b></p>	<p>- wskazanie niezgodne z określonym w ChPL Nuwiq</p>	<p>Po doprecyzowaniu przez wnioskodawcę w ramach uzupełniania analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, kryterium selekcji dla populacji zdefiniowane w ramach określenia schematu PICOS lepiej oddaje populację docelową wskazaną we wniosku, tym niemniej wnioskodawca ostatecznie włączył do analizy klinicznej badania niespełniające kryterium włączenia - do wszystkich badań uwzględnionych w analizie, poza badaniem GENA-05, kwalifikowali się pacjenci wcześniej leczeni koncentratem czynnika VIII (osoczopochodnym lub rekombinowanym, brak wyników w podgrupach). Badanie GENA-05 jest badaniem w toku, tym samym <b>brak jest dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leku we wnioskowanej populacji pacjentów</b>, obejmującej pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, <b>wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi)</b>. Pomimo przedefiniowania kryterium selekcji badań odnośnie populacji, wnioskodawca uwzględnił w analizie wszystkie badania dotyczące analizowanej jednostki chorobowej bez względu na <b>wiek</b> (obowiązujący program lekowy dotyczy pacjentów do 18 roku życia, proponowany do 26 roku życia, w praktyce włączani będą pacjenci do kilku lat – nowozdiagnozowani; włączone badania prowadzone były w zróżnicowanych grupach wiekowych, brak danych dla dzieci poniżej 2 lat), <b>wskazanie</b> (profilaktyka długoterminowa, profilaktyka okołozabiegowa oraz leczenie krwawień, wnioskowany program dotyczy zaś profilaktyki pierwotnej, okołozabiegowej i wywołania tolerancji immunologicznej) i <b>wcześniejsze leczenie</b>.</p>
Interwencja	<p>- simoktokog alfa niezależnie od dawki i schematu leczenia</p>	-	<p>Brak uwag (w badaniach włączonych do analizy w profilaktyce krwawień Nuwiq stosowano najczęściej w dawce 30-40 IU/kg m.c. co drugi dzień, z możliwością zwiększenia dawki. Dawkowanie przewidziane w programie lekowym to 25-40 IU kg m.c. 1-3 razy w tygodniu u dzieci poniżej 2 roku życia lub 2-3 razy w tygodniu u pacjentów powyżej 2 roku</p>

			życia. Dawkowanie przewidziane w badaniu GENA-05 prowadzonym wśród wcześniej nieleczonych pacjentów to 50 IU/kg m.c. co drugi dzień).
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia minimum drugiej generacji, który jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce – oktokog alfa (produkty lecznicze Advate oraz Kogenate Bayer)</li> </ul>	-	Patrz rozdział 3.1.2. <i>Ocena doboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy powyżej.</i> Jedynym badaniem porównawczym, którego wyniki przedstawiono w analizie jest badanie biorównoważności GENA-01 porównujące Nuwiq (simoktokog alfa) z produktem Kogenate FS (oktokog alfa) (rekombinowany czynnik krzepnięcia II generacji, obecnie niestosowany w praktyce) wyłącznie pod względem parametrów farmakokinetycznych.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- krwawienie ogółem, w tym krwawienia spontaniczne i krwawienia urazowe;</li> <li>- częstość krwawień;</li> <li>- skuteczność hemostatyczna (w profilaktyce długoterminowej i okołozabiegowej oraz w leczeniu krwawień);</li> <li>- wynik w skali HJHS (ang. Haemophilia Joint Health Score)</li> <li>- ekspozycja na lek, w tym wielkość dawki, liczba infuzji i dni ekspozycji;</li> <li>- zdarzenia niepożądane ogółem, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>- utrata z okresu obserwacji z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- zgony, w tym zgony związane z leczeniem;</li> <li>- poszczególne zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>- parametry farmakokinetyczne;</li> <li>- inne prezentowane w badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji.</li> </ul>	-	Brak uwag
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwotne badania kliniczne (badania z grupą kontrolną umożliwiające porównanie ocenianej interwencji i komparatora, a także prace bez grupy kontrolnej – w tym serie i opisy przypadków – dla ocenianej interwencji). Do analizy włączane były wszystkie pierwotne badania kliniczne bez względu na poziom wiarygodności i jakości oceniony za pomocą skali Jadad lub Sutcliffe;</li> <li>- raporty HTA i przeglądy systematyczne spełniające</li> </ul>	-	Jedynym badaniem porównawczym, którego wyniki przedstawiono w analizie jest badanie biorównoważności GENA-01 porównujące Nuwiq (simoktokog alfa) z produktem Kogenate FS (oktokog alfa) (rekombinowany czynnik krzepnięcia II generacji, obecnie niestosowany w praktyce) wyłącznie pod względem parametrów farmakokinetycznych.

	kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997, a w przypadku ich braku także inne opracowania wtórne.		
<b>Stan publikacji</b>	- prace opublikowane w postaci pełnego tekstu, a także doniesienia konferencyjne i dane z rejestrów badań klinicznych.	-	Nie zidentyfikowano badań dostępnych w pełnym tekście, publikacje włączone do analizy mają postać danych z rejestrów badań klinicznych bądź abstraktów konferencyjnych.

Wyszukiwanie objęło prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 149 doniesień naukowych w bazie Medline, 24 prace w bazie Embase oraz 43 pozycje w The Cochrane Library. W pozostałych źródłach bibliograficznych uzyskano łącznie 420 pozycji. W ramach aktualizacji odnaleziono jedno dodatkowe doniesienie spełniające kryteria włączenia. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy zakwalifikowano 47 doniesień naukowych + 1 zidentyfikowane w ramach aktualizacji. Ostatecznie w analizie uwzględniono 7 badań klinicznych, opisanych w 25 doniesieniach naukowych.

Dwa spośród 7 włączonych badań (GENA-01 i GENA-09) to badania randomizowane typu cross-over, w których simoktokog alfa porównano z innym rekombinowanym VIII czynnikiem krzepnięcia w odniesieniu do parametrów farmakokinetycznych (w badaniu GENA-01 z preparatem Kogenate FS (oktokog alfa), a w badaniu GENA-09 z preparatem Kogenate/Helexate (oktokog alfa)<sup>6</sup>). W obu pracach po zakończeniu fazy randomizowanej badania (faza I) wszyscy pacjenci kontynuowali udział w badaniu, stosując profilaktykę preparatem simoktokog alfa bez grupy kontrolnej (faza II). W pracy GENA-09 simoktokog alfa porównano z rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia pierwszej generacji, dlatego w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące fazy II **bez grupy kontrolnej**. Pozostałe włączone do analizy prace to badania eksperymentalne **bez grupy kontrolnej**, które stanowią pod względem metodologicznym opisy serii przypadków, gdzie oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo simoktokog alfa. Spośród 5 badań bez grupy kontrolnej dwie prace stanowią fazę kontynuacji badań randomizowanych (GENA-04 i GENA-11).

Łącznie w 7 włączonych do analizy badaniach klinicznych uczestniczyło 147 mężczyzn z ciężką hemofilią A, z czego 135 pacjentów było **wcześniej leczonych VIII czynnikami krzepnięcia** (GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 oraz fazy kontynuacji – GENA-04 i GENA-11), natomiast 12 chorych nie otrzymywało wcześniej terapii VIII czynnikami krzepnięcia (GENA-05). W przypadku badania GENA-05 wyniki dla 12 chorych to wyłącznie **wstępne dane**, a w badaniu zaplanowano udział 100 pacjentów (zakończenie badania planowane jest na rok 2018). W większości badań klinicznych uczestniczyli dorośli pacjenci i tylko w jednej pracy dotyczącej pacjentów wcześniej leczonych (GENA-03) uczestniczyły dzieci (w wieku 2-12 lat, dodatkowo 2 pacjentów w badaniu GENA-01 było w wieku pomiędzy 12 a 18 rokiem życia). **Brak danych dla dzieci w wieku poniżej 2 lat**. We wszystkich badaniach populację stanowili pacjenci z udokumentowaną wcześniej ciężką hemofilią A (FVIII:C  $\leq 1\%$ ). Okres obserwacji w badaniach klinicznych wynosił co najmniej 6 miesięcy (do 5 lat w przypadku badania GENA-05, dla którego brak ostatecznych wyników).

Szczegółowy opis metodologii badań włączonych do przeglądu znajduje się w tabeli poniżej.

<sup>6</sup> Należy odróżniać produkty Kogenate/Helexate (oktokog alfa) od Kogenate FS/Helexate FS (m. in. ze względu na różnice w stopniu oczyszczenia).



Tabela 20. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>GENA-01 (NCT00989196)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Octapharma</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> randomizowane badanie kliniczne fazy II typu cross-over, otwarte, niezaślepienie;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> brak;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w fazie badania randomizowanego nie utracono żadnego pacjenta, 1 pacjenta (4,5%) utracono w fazie badania jednoramiennego, nie podano przyczyny;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 2/5;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIa;</p> <p><b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> tak, 6 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, 2 ośrodki w Niemczech oraz 1 ośrodek w Bułgarii;</p> <p><b>Okres leczenia:</b> farmakokinetyka (jednorazowa dawka, pomiary wykonywano 0,25; 0,5; 0,75; 1, 3, 6, 9, 12, 24, 30 oraz 48 h po infuzji); leczenie doraźne (minimum 6 miesięcy, średnio 6,6 miesiąca);</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT (farmakokinetyka), mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku) (skuteczność, bezpieczeństwo);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> faza I: <i>equivalence</i> (badanie biorównoważności z preparatem Kogenate FS), w fazie II badania, analizującej skuteczność i bezpieczeństwo leczenia doraźnego ludzkim rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia, wszyscy pacjenci otrzymywali Nuwiq</p>	<p>I faza badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa badana: Nuwiq w dawce 50 IU/kg m.c. na podanie, po 14 dniach cross-over do Kogenate FS w dawce 50 IU/kg m.c. na podanie;</li> <li>- grupa kontrolna: Kogenate FS w dawce 50 IU/kg m.c. na podanie, po 14 dniach cross-over do Nuwiq w dawce 50 IU/kg m.c. na podanie;</li> </ul> <p>II faza: Nuwiq doraźnie w dawce 50 IU/kg m.c.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie ciężkiej hemofilii A (FVIII:C <math>\leq 1\%</math>);</li> <li>• mężczyźni w wieku 12-65 lat;</li> <li>• masa ciała od 25 do 110 kg;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie koncentratu czynnika VIII przez co najmniej 150 dni ekspozycji;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A;</li> <li>• obecność inhibitora (także w przeszłości).</li> </ul> <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 22</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1/2 (końcowy okres półtrwania in vivo);</li> <li>• Cmax (maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu);</li> <li>• Tmax (czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej);</li> <li>• MRT (średni czas obecności leku w organizmie);</li> <li>• Vss (objętość dystrybucji w stanie równowagi);</li> <li>• CL (klirens);</li> <li>• skuteczność leczenia na żądanie epizodów krwawienia;</li> <li>• immunogenność.</li> </ul>

<p><b>GENA-03 (ISRCTN71212110)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Octapharma</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nd;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nd;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> 5,1% (1 – naruszenie protokołu, 1 – niepowodzenie terapii, 1 – inne) (brak możliwości weryfikacji w treści publikacji);</p> <p><b>Skala Sutcliffe:</b> 7/8;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;</p> <p><b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> tak, 15 ośrodków (Austria, Czechy, Francja, Niemcy, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia, Turcja, Wielka Brytania);</p> <p><b>Okres leczenia:</b> co najmniej 6 mies. i &gt; 50 dni ekspozycji w ramach profilaktyki;</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT (skuteczność, bezpieczeństwo), PP (farmakokinetyka, profilaktyka);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> nd.</p>	<p><b>Profilaktyka:</b></p> <p>Nuwiq w dawce 30-40 IU/kg m.c. co drugi dzień lub 3 x w tyg. przez co najmniej 6 miesięcy i <math>\geq 50</math> dni ekspozycji. Dwukrotne zwiększenie dawki o +5 IU/kg m.c. było dozwolone w przypadku braku/nieodpowiedniej skuteczności (<math>\geq 2</math> spontaniczne krwawienia w okresie 1 miesiąca).</p> <p><b>Terapia krwawień:</b></p> <p>Dawka i długość terapii podczas stosowania profilaktyki i podczas zabiegów chirurgicznych uzależniona była od lokalizacji i stopnia krwawienia oraz klinicznych uwarunkowań danego pacjenta.</p> <p>Małe zabiegi chirurgiczne: 25–30 IU FVIII/kg na 3 godziny przed zabiegiem w celu osiągnięcia poziomu czynnika 50–60%, a następnie co 12–24 godziny do zagojenia.</p> <p>Duże zabiegi chirurgiczne: 50 IU FVIII/kg na 3 godziny przed zabiegiem w celu osiągnięcia poziomu czynnika około 100%, w razie konieczności można powtórzyć po 6-12 godzinach i następnie przez 6 dni do wygojenia.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie ciężkiej hemofilii A (FVIII:C &lt; 1%);</li> <li>mężczyźni w wieku 2-12 lat;</li> <li>wcześniej leczeni pacjenci koncentratem czynnika VIII przez co najmniej 50 dni ekspozycji;</li> <li>brak zaburzeń odporności (CD4+ &gt;200/<math>\mu</math>L);</li> <li>wynik HIV ujemny lub poziom wirerii &lt; 200 cząstek/<math>\mu</math>L lub &lt; 400 000 kopii/ml;</li> <li>pisemna zgoda rodziców lub opiekunów prawnych na udział w badaniu;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A;</li> <li>obecność inhibitora (również w przeszłości) o mianie &gt;0,6 BU;</li> <li>obecność „target joints”, czyli stawów z nawracającymi krwawieniami;</li> <li>ciężka niewydolność wątroby lub nerek (ALAT lub ASAT &gt; 5-krotność górnej granicy normy, kreatynina &gt;120 <math>\mu</math>mol/L);</li> <li>przyjmowanie lub zaplanowane przyjęcie leków immunomodulujących (z wyjątkiem terapii antyretrowirusowej), takich jak interferon alfa, prednizon (lub odpowiednik &gt; 10 mg/dobę) i inne podobne;</li> <li>uczestnictwo w innym badaniu klinicznym;</li> <li>wcześniejsze uczestnictwo w innym badaniu klinicznym jeśli podanie interwencji badanej miało miejsce w przeciągu ostatnich 3 miesięcy, z wyjątkiem badań dotyczących już zarejestrowanych produktów czynnika VIII.</li> </ul> <p><b>Liczebność:</b> N= 59</p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność profilaktyki (częstość krwawień, zużycie leku na pacjenta oraz łączne);</li> <li>skuteczność leczenia na żądanie (częstość krwawień);</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>parametry farmakokinetyczne: T1/2, AUC, Cmax, Tmax, MRT, Vd (objętość dystrybucji), CL;</li> <li>odzysk w warunkach in vivo;</li> <li>immunogenność;</li> <li>skuteczność okołozabiegowa;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>GENA-08 (NCT01125813)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Octapharma</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nd;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nd;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> 6,3% (1 - wycofanie zgody, 1 – zgon);</p> <p><b>Skala Sutcliffe:</b> 6/8;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;</p> <p><b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> tak, 11 ośrodków (Austria, Bułgaria, Niemcy, Wielka Brytania);</p> <p><b>Okres leczenia:</b> 6 miesięcy w ramach profilaktyki;</p> <p><b>Typ analizy:</b> skuteczność: mITT (pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku i dla których są dostępne wyniki), PP (jak w mITT + ukończenie badania bez naruszeń protokołu), bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> nd.</p>	<p><b>Profilaktyka:</b> Nuwiq w dawce 30-40 IU/kg m.c. co drugi dzień przez co najmniej 6 miesięcy i 50 dni ekspozycji. Dwukrotne zwiększenie dawki o +5 IU/kg m.c. było dozwolone w przypadku braku/nieodpowiedniej skuteczności (<math>\geq 2</math> spontaniczne krwawienia w okresie 1 miesiąca).</p> <p><b>Terapia krwawień:</b> Podanie dożylne w bolusie, maksymalna szybkość wlewu 4 ml na min. Wymagana dawka określana wg wzoru: Dawka wymagana= masa ciała (kg) * pożądaný wzrost FVIII (IU/dl) * 0,5 (przy założeniu, że stopień odzyskania in vivo wynosi 2%/[IU/kg])</p> <p>Wymagany poziom czynnika przy małych krwotokach wynosił 40-60% (dawka 20–30 IU FVIII/kg co 12–24 godziny do ustąpienia objawów), przy krwotokach umiarkowanych do znacznych 60-80% (dawka 30–40 IU FVIII/kg co 12–24 godziny do ustąpienia objawów), a przy krwawieniach znacznych do zagrażających życiu 100-120% (pierwsza dawka 50–60 IU FVIII/kg a następnie dawka 20–25 IU FVIII/kg co 8–12 godz. do ustąpienia objawów).</p> <p><b>Profilaktyka okołozabiegowa:</b> Dawka i długość terapii podczas zabiegów chirurgicznych uzależniona była od rodzaju zabiegu oraz indywidualnego inkrementalnego IVR (stopnia odzyskania in vivo) u danego pacjenta. Wymagana dawka określana wg wzoru: Dawka wymagana= pożądaný wzrost FVIII (IU/dl) * masa ciała (kg)/ aktualny IVR (IU/dl) / (IU/kg)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie ciężkiej hemofilii A (FVIII: C <math>\leq 1\%</math>);</li> <li>mężczyźni w wieku <math>\geq 12</math> lat;</li> <li>wcześniejsze stosowanie koncentratu czynnika VIII przez co najmniej 50 dni ekspozycji;</li> <li>brak zaburzeń odporności (CD4+ <math>&gt;200/\mu\text{L}</math>);</li> <li>wynik HIV ujemny lub poziom wirerii <math>&lt; 200</math> cząstek/<math>\mu\text{L}</math> lub <math>&lt; 400\ 000</math> kopii/ml;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A;</li> <li>obecność inhibitora (również w przeszłości) o mianie <math>&gt;0,6</math> BU;</li> <li>ciężka niewydolność wątroby lub nerek;</li> <li>przyjmowanie lub zaplanowane przyjęcie leków immunodelujących.</li> </ul> <p><b>Liczebność:</b> N= 32</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>częstotliwość spontanicznych krwawień (na koniec okresu profilaktyki, tj. po 6 mies. + co najmniej 50 dni ekspozycji);</li> <li>skuteczność leczenia doraźnego;</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie i inne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Małe zabiegi chirurgiczne: 25–30 IU FVIII/kg na 3 godziny przed zabiegiem w celu osiągnięcia poziomu czynnika 50–60%, a następnie co 12–24 godziny do zagojenia.</p> <p>Duże zabiegi chirurgiczne: 50 IU FVIII/kg na 3 godziny przed zabiegiem w celu osiągnięcia poziomu czynnika ok. 100%, w razie konieczności można powtórzyć po 6 - 12 godzinach i następnie przez 6 dni do wygojenia.</p>		
<p><b>GENA-09 (ISRCTN87293301) – nie przedstawiano wyników tego badania (faza cross-over ponieważ dotyczy biorównoważności z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia I generacji)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Octapharma</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, randomizowane badanie kliniczne fazy II typu cross-over, otwarte, niezaślepienie;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> brak;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> nie utracono żadnego chorego;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 2/5;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIa;</p> <p><b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> nie; Rosja;</p> <p><b>Okres leczenia:</b> farmakokinetyka (pomiary wykonywano 0,25; 0,5; 0,75 oraz 1 h po infuzji);</p> <p><b>Typ analizy:</b> bd;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>equivalence</i>.</p>	<p>I faza badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa badana: Nuwiq w dawce 50 IU/kg m.c. na podanie, po 14 dniach cross-over do pełnołańcuchowego Kogenate/Helexate w dawce 50 IU/kg m.c. na podanie;</li> <li>- grupa kontrolna: pełnołańcuchowy Kogenate/Helexate w dawce 50 IU/kg m.c. na podanie, po 14 dniach cross-over do Nuwiq w dawce 50 IU/kg m.c. na podanie.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie ciężkiej hemofilii A (FVIII:C &lt; 1%);</li> <li>• mężczyźni w wieku &gt;18 i &lt;65 lat;</li> <li>• masa ciała od 45 do 110 kg;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie koncentratu czynnika VIII przez co najmniej 150 dni ekspozycji;</li> <li>• brak zaburzeń odporności (CD4+ &gt;200/μL);</li> <li>• wynik HIV oraz HCV ujemny lub poziom wirerii &lt; 200 cząstek/μL;</li> <li>• udzielenie pisemnej zgody;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A;</li> <li>• obecność inhibitora (również w przeszłości) o mianie &gt;0,6 BU;</li> <li>• ciężka niewydolność wątroby lub nerek (ALAT lub ASAT &gt; 5-krotność górnej granicy normy, kreatynina &gt;120 μmol/L);</li> <li>• przyjmowanie lub zaplanowane przyjęcie leków immunodelujących (z wyjątkiem terapii antyretrowirusowej), takich jak interferon alfa, prednizon (lub odpowiednik &gt; 10 mg/dobę) i inne</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1/2, Cmax, Tmax, MRT, Vd, CL;</li> <li>• odzysk w warunkach in vivo;</li> </ul> <p>II faza badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność profilaktyki (po 50 dniach ekspozycji i na koniec badania), liczba krwawień, zużycie leku łącznie oraz na pacjenta);</li> <li>• skuteczność profilaktyki okołozabiegowej;</li> <li>• średnia i maksymalna szacowana utrata krwi w porównaniu z utratą rzeczywistą;</li> <li>• bezpieczeństwo (parametry życiowe, laboratoryjne, hematologiczne, analiza biochemiczna, poziom elektrolitów w surowicy, badanie moczu); zdarzenia niepożądane, immunogenność, rozwój inhibitora.</li> </ul>

			<p>podobne;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub w przebiegu ostatniego miesiąca.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> N= 22</p>	
<p><b>GENA-04 (ISRCTN90038418) – badanie GENA-04 stanowi kontynuację badania GENA-09, opisanego powyżej</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Octapharma</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne – kontynuacja badania GENA-09;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nd;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nd;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> bd;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> nd;</p> <p><b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> nie; Rosja;</p> <p><b>Okres leczenia:</b> ≥6 mies. + co najmniej 50 dni ekspozycji;</p> <p><b>Typ analizy:</b> bd;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> nd.</p>	<p>II faza badania: Nuwiq w dawce 30 IU kg/m.c. co 2 dzień przez min. 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie ciężkiej hemofilii A (FVIII:C &lt; 1%);</li> <li>• mężczyźni w wieku &gt;18 i &lt;65 lat;</li> <li>• masa ciała od 45 do 110 kg;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie koncentratu czynnika VIII (w badaniu GENA-09);</li> <li>• wynik HIV ujemny lub poziom wirerii &lt; 200 cząstek/μL;</li> <li>• udzielenie pisemnej zgody;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A;</li> <li>• obecność inhibitora (również w przeszłości) o mianie &gt;0,6 BU;</li> <li>• ciężka niewydolność wątroby lub nerek (ALAT lub ASAT &gt; 5-krotność górnej granicy normy, kreatynina &gt;120 μmol/L);</li> <li>• przyjmowanie lub zaplanowane przyjęcie leków immunomodulujących (z wyjątkiem terapii antyretrowirusowej), takich jak interferon alfa, prednizon (lub odpowiednik &gt; 10 mg/dobę) i inne podobne;</li> <li>• jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub w przebiegu ostatniego miesiąca, poza badaniem GENA-09.</li> </ul> <p><u>Liczebność:</u> N= 18</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunogenność;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tolerancja kliniczna (parametry życiowe, laboratoryjne, hematologiczne);</li> <li>• ALAT, ASAT, poziom kreatyniny;</li> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• częstotliwość krwawień podczas stosowania profilaktyki;</li> <li>• zużycie leku łącznie i na pacjenta;</li> <li>• skuteczność leczenia krwawień;</li> <li>• odzysk w warunkach in vivo.</li> </ul>

<p><b>GENA-11 – badanie kontynuację badania GENA-01, opisanego wyżej (NCT01341912)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Octapharma</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> faza kontynuacji badania GENA-01;  <b>Opis metody randomizacji:</b> nd;  <b>Zaślepienie:</b> nie;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> 0%;  <b>Skala Sutcliffe:</b> 6/8;  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> tak, 2 ośrodki (USA, Bułgaria), ale ostatecznie uczestniczyli tylko pacjenci z Bułgarii;  <b>Okres leczenia:</b> do 3 lat;  <b>Typ analizy:</b> bd;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> nd.</p>	<p><b>Terapia krwawień:</b>  - podanie dożylnie, w dawce zależnej od nasilenia krwawienia;  <b>Profilaktyka okołozabiegowa:</b>  - podanie dożylnie, dawka zależna od wykonywanej operacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni w wieku 12-65 lat;</li> <li>ukończenie badania GENA-01, co najmniej 50 dni ekspozycji na Nuwiq, co najmniej 6-miesięczny okres uczestnictwa i natychmiastowe włączenie do badania GENA-11;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozwój inhibitora (<math>\leq 0,6</math> BU) w trakcie badania GENA-01;</li> <li>ciężka choroba wątroby lub nerek (ALAT lub ASAT &gt; 5-krotność górnej granicy normy, kreatynina &gt;120 <math>\mu\text{mol/L}</math>) w trakcie badania GENA-01.</li> </ul> <p><u>Liczebność:</u> N=3</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność w dłuższym okresie czasu;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>długoterminowa skuteczność leczenia krwawień oraz profilaktyki okołozabiegowej;</li> <li>ciężkie i inne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<p><b>GENA-05 (NCT01712438, NuProtect) – badanie w toku</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Octapharma</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, międzynarodowe, nierandomizowane, otwarte, niekontrolowane badanie kliniczne;  <b>Opis metody randomizacji:</b> nd;  <b>Zaślepienie:</b> brak;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> brak;  <b>Skala Sutcliffe:</b> 5/8;  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> tak, 45 ośrodków w 16 krajach (Brazylia, Kanada, Kolumbia, Francja, Gruzja, Niemcy, Indie, Mołdawia, Maroko, Polska, Rosja, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania, USA, Wenezuela)  <b>Okres leczenia:</b> do 5 lat (100 dni ekspozycji);  <b>Typ analizy:</b> bd;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> nd.</p>	<p>Nuwiq w dawce 50 IU/kg m.c. co drugi dzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie ciężkiej hemofilii A (FVIII:C &lt; 1%);</li> <li>mężczyźni bez ograniczeń wiekowych (ze względu na wymóg braku wcześniejszego leczenia oczekuje się, że populację badaną będą stanowić niemowlęta i bardzo małe dzieci);</li> <li>brak wcześniejszego leczenia koncentratami FVIII lub innymi produktami krwiopochodnymi zawierającymi FVIII;</li> <li>zgoda udzielona pisemnie przez rodzica lub opiekuna prawnego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A;</li> <li>ciężka niewydolność wątroby lub nerek;</li> <li>jednoczesne leczenie lekiem immunosupresyjnym.</li> </ul> <p><u>Liczebność:</u> N= 12 (liczebność planowana: N= 100)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozwój inhibitora;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo, skuteczność oraz tolerancja kliniczna (liczba krwawień, skuteczność leczenia krwawień, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>

IVR – odzysk w warunkach *in vivo*

[Źródło: opracowane własne na podstawie AW wnioskodawcy]



### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono tylko jedno badanie kliniczne (GENA-01), w którym porównywano ocenianą interwencję, tj. produkt leczniczy Nuwiq (simoktokog alfa) z dobranym komparatorem, tj. produktem leczniczym Kogenate FS (oktokog alfa), będącym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia II generacji. Zwraca jednak uwagę, że obecnie 100% udział w rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia należy do produktu leczniczego Advate (oktokog alfa), rekombinowanego czynnika krzepnięcia III generacji, **z którym oceniany produkt leczniczy nie był bezpośrednio porównywany**. Zdaniem wnioskodawcy wystarczające jest wykazanie równoważności produktu Nuwiq względem jednego z rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum II generacji, ponieważ przyjmuje się, że wszystkie te preparaty są równoważne. Za takim założeniem przemawia fakt, że w ramach organizowanych przetargów publicznych składane jest zamówienie ogólne na dostawę rekombinowanego czynnika VIII minimum drugiej generacji, bez dalszego różnicowania, a więc zakładane jest dowolne zamiennictwo w ramach tej grupy leków i ich wymiennosc (możliwość przestawienia pacjenta z jednego leku na drugi i z powrotem). Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z ChPL Nuwiq po zmianie jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny, obserwowano przypadki nawrotu powstawania inhibitorów (niskie miano) u wcześniej leczonych pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie powstawaniem inhibitorów, którzy uprzednio byli poddani ekspozycji trwającej ponad 100 dni. Z tego powodu zalecana jest dokładna obserwacja pacjentów w kierunku występowania inhibitorów po każdej zmianie produktu. Podobne zastrzeżenie znajduje się w ChPL Advate. Istnieją także opracowania wtórne (Aledort 2011) wskazujące na możliwe różnice w częstości występowania inhibitora przeciwko czynnikowi VIII de novo po zastosowaniu różnych rekombinowanych czynników VIII. Odnośnie preparatu Nuwiq wysuwana jest hipoteza, że ze względu na brak obecności innych niż ludzkie determinanty antygenowych, ludzki rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia może być mniej immunogenny niż czynniki krzepnięcia otrzymywane przy wykorzystaniu technologii rekombinowanego DNA z komórek gryzoni, brak jednak dowodów na potwierdzenie tego założenia. Jak na razie wyciągnięcie wniosków o relatywnej skuteczności i bezpieczeństwie rekombinowanych czynników krzepnięcia nie jest możliwe ze względu na **brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących je pomiędzy sobą**.

Ponadto, dostępne dane porównawcze (Nuwiq vs Kogenate FS) ograniczają się do **parametrów farmakokinetycznych**. Na zasadzie *pharmacokinetic-based bridging* wnioskodawca argumentuje, że wykazanie biorównoważności obu technologii w zakresie parametrów farmakokinetycznych można przełożyć na założenie o zbliżonej skuteczności. Takie podejście dotknięte jest jednak ograniczeniami.

W badaniu biorównoważności GENA-01 uczestniczyło 22 mężczyzn z ciężką hemofilią A w wieku 12-65 lat (średnia wieku  $39,6 \pm 14,06$ ; pacjentów poniżej 18 roku życia było 2, pomiędzy 18 a 65 rokiem życia 19 oraz 1 powyżej 65 lat). Większość badanych stanowiły osoby rasy białej (81,8%), Afroamerykanie stanowili 13,6%, rdzenni Amerykanie – 4,5%; w badaniu nie uczestniczyli pacjenci z Polski (badanie objęło 9 ośrodków w 3 krajach: USA, Niemczech i Bułgarii). Wcześniej terapię doraźną stosowało 20, a profilaktykę 2 pacjentów. Wszyscy pacjenci byli **wcześniej leczeni** – w większości rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia (63,6%), pozostali (36,4%) osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia. Badanie oceniono na 2 punkty w 5-punktowej skali Jadad; było niezaślepienie, przeprowadzone w schemacie cross-over, testowano hipotezę *equivalence*. W drugiej fazie badania **wszyscy pacjenci** przyjmowali Nuwiq celem ustalenia efektywności leczenia na żądanie. Należy podkreślić, że populacja uczestnicząca w badaniu GENA-01 **odbiega od populacji wnioskowanej**, tj. pacjentów **nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi**. W badaniu rejestracyjnym GENA-01 analizowano skuteczność leczenia doraźnego, podczas gdy program wnioskowany dotyczy profilaktyki.

W badaniu dla populacji pediatrycznej GENA-03 analizowano parametry farmakokinetyczne, skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność preparatu Nuwiq w populacji **wcześniej leczonych** dzieci z ciężką hemofilią A w wieku od 2 do 12 lat. **Brak danych dla dzieci w wieku poniżej 2 lat**. W badaniu uczestniczyło 59 dzieci z 15 ośrodków mieszczących się w 7 krajach (Wielka Brytania, **Polska**, Francja, Rosja, Turcja, Rumunia i Czechy). Średnia wieku wynosiła  $6,1 \pm 2,97$  lat, wszystkie dzieci były rasy białej, a 53 z 59 pacjentów otrzymywało wcześniej czynniki krzepnięcia w ramach profilaktyki. Spośród uczestników badania 55,9% osób przyjmowało wcześniej preparaty rekombinowane, a 45,8% osoczopochodne. Badanie GENA-03 było badaniem nierandomizowanym, otwartym i jednoramiennym.

W prospektywnym, otwartym badaniu jednoramiennym GENA-08 uczestniczyło 11 ośrodków z 4 krajów (Austria, Bułgaria, Niemcy, Wielka Brytania), które zrekrutowały 32 **wcześniej leczonych** pacjentów z ciężką hemofilią w wieku **>12 lat** (w rzeczywistości 31 pacjentów było pomiędzy 18 a 65 rokiem życia, 1  $\geq 65$  lat, średnia wieku wyniosła  $37,3 \pm 13,6$  lat). Spośród uczestników badania 65,6% wcześniej stosowało



profilaktykę, a 34,4% terapię doraźną. Wcześniej leczonych koncentratami FVIII rekombinowanymi było 68,7%, a osoczopochodnymi 31,3% pacjentów. Głównym celem badania była ocena skuteczności profilaktyki, leczenia krwawień oraz profilaktyki okołozabiegowej. W drugiej kolejności badano odzysk przyrostowy, immunogenność oraz bezpieczeństwo.

W analizie uwzględniono także badania GENA-04 oraz GENA-11 stanowiące kontynuacje odpowiednio badania GENA-09 (badanie randomizowane typu cross-over, którego wyników nie przedstawiano ze względu na niewłaściwy komparator) oraz badania GENA-01 (badanie biorównoważności z preparatem Kogenate FS). W badaniu GENA-04 prowadzonym w Rosji uczestniczyło 18 dorosłych, wcześniej leczonych pacjentów. W badaniu GENA-11 uczestniczyli pacjenci wcześniej stosujący terapię doraźną rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia w ramach badania GENA-01, przy czym na uczestnictwo w fazie kontynuacji zdecydowało się jedynie **3 pacjentów**, średnia wieku wyniosła 52 lata (odchylenie standardowe =12,29).

Pod względem zgodności populacji z populacją wnioskowaną, najważniejsze jest badanie GENA-05 mające ocenić immunogenność, skuteczność (profilaktyki, leczenia doraźnego i profilaktyki okołozabiegowej), bezpieczeństwo i tolerancję ludzkiego rekombinowanego czynnika krzepnięcia **u wcześniej nieleczonych pacjentów bez ograniczeń wiekowych**. W badaniu ma uczestniczyć 45 ośrodków z 16 krajów (w tym ośrodek z Polski) i ma ono objąć 100 pacjentów, którzy będą pod obserwacją przez minimum pierwsze 100 dni ekspozycji do maksymalnie 5 lat. Ryzyko rozwoju inhibitora jest wyższe w populacji wcześniej nieleczonej, której układ immunologiczny po raz pierwszy styka się z obcymi cząsteczkami. Dyskutowane są także potencjalne różnice w immunogenności pomiędzy rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia różnych generacji (Makris 2013, Di Minno 2015, EMA/781158/2013: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/12/WC500158681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/12/WC500158681.pdf)), choć brak dowodów pozwalających na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. **Ponieważ badanie GENA-05 jest badaniem w toku brak jest obecnie dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Nuwiq we wcześniej nieleczonej populacji pacjentów, a więc zgodnej z wnioskowaną.**

**Wszystkie badania włączone do analizy były sponsorowane przez wnioskodawcę.**

#### **Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:**

- populacja analizowana w badaniach nie odpowiada populacji wnioskowanej – w włączonych badaniach uczestniczyli pacjenci w różnych grupach wiekowych (ogólnie do 65 r.ż. + pojedynczy pacjenci w wieku >65 lat), ale zawsze powyżej 2 roku życia (**brak danych dla dzieci w wieku poniżej 2 lat**), **wcześniej lečení** czynnikami krzepnięcia rekombinowanymi lub osoczopochodnymi (wymagany czas ekspozycji był zróżnicowany w poszczególnych badaniach i wynosił minimalnie 50 lub 150 dni); przy czym brak jest wyodrębnionych danych dla populacji wcześniej nieleczonej czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego populację docelową stanowią natomiast pacjenci w wieku  $\leq 26$  r.ż., z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) nieleczeni wcześniej z użyciem osoczopochodnego czynnika VIII, kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień zgodnie z zapisem programu lekowego. Ponadto, w programie uwzględniono populację wymagającą założenia centralnego dostępu żylnego oraz wywoływanie tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią A powikłaną nowopowstałym inhibitorem. Badanie w grupie nieleczonej uprzednio czynnikami krzepnięcia jest w toku, a jego zakończenie planowane jest na IV kwartał 2018 r. (zgodnie ze statusem tego badania w bazie clinicaltrials.gov, rekrutację do tego badania prowadzi także jeden z warszawskich ośrodków);
- brak jest badań **porównujących efektywność kliniczną** produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) z alternatywną opcją terapeutyczną (produkt leczniczy Advate) **pod względem klinicznych punktów końcowych** istotnych z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej. Dostępne dane porównawcze (Nuwiq vs Kogenate FS) ograniczają się do **parametrów farmakokinetycznych**. Na zasadzie *pharmacokinetic-based bridging* wnioskodawca argumentuje, że wykazanie biorównoważności obu technologii w zakresie parametrów farmakokinetycznych można przełożyć na założenie o zbliżonej skuteczności. Takie podejście dotknięte jest jednak ograniczeniami;
- badanie biorównoważności pomiędzy produktem Nuwiq a produktem Kogenate FS przeprowadzono na małej populacji pacjentów (N=22), pomiaru dokonywano do 48 h od pojedynczego podania leku. Wyniki dla poszczególnych parametrów farmakokinetycznych wnioskodawca podał jako średnie geometryczne wraz z **odchyleniem standardowym**, które dla AUC, T1/2, MRT i CL było znacznie **wyższe** w przypadku produktu Nuwiq, co sugeruje że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate FS;

- analizę i wnioskowanie o efektywności klinicznej leku ocenianego oparto na badaniach (lub ich poszczególnych fazach) typu **single-arm**,<sup>7</sup> które cechowały się **niepełnym raportowaniem** wyników w zakresie efektywności klinicznej i brakiem możliwości pełnej weryfikacji. Badanie z aktywnym komparatorem np. Advate dawałoby pełniejszy obraz skuteczności preparatu Nuwiq;
- w badaniach włączonych do analizy w profilaktyce krwawień Nuwiq stosowano najczęściej w dawce 30-40 IU/kg m.c. co drugi dzień, z możliwością zwiększenia dawki. Dawkowanie przewidziane w programie lekowym to 25-40 IU/kg m.c. 1-3 razy w tygodniu u dzieci poniżej 2 roku życia lub 2-3 razy w tygodniu u pacjentów powyżej 2 roku życia. Dawkowanie przewidziane w badaniu GENA-05 prowadzonym wśród wcześniej nieleczonych pacjentów to **50 IU/kg m.c. co drugi dzień**;
- ze względu na fakt, iż w populacji pacjentów włączonych do badań z zastosowaniem simoktokogu alfa nie wystąpił inhibitor **nie była możliwa ocena skuteczności produktu w indukcji tolerancji immunologicznej** w porównaniu do Advate (**indukcja tolerancji immunologicznej jest elementem programu lekowego przedstawionego do wniosku**). Z badań włączonych do analizy dotyczących wcześniej leczonych pacjentów wykluczani byli chorzy z obecnością inhibitora stwierdzoną w momencie rekrutacji do badania bądź w przeszłości;
- ze względu na fakt, iż rejestracja leku Nuwiq miała miejsce w 2014 r. **brak jest badań oceniających bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji w ramach rutynowej praktyki klinicznej**;
- brak jest badań oceniających efektywność kliniczną czynników krzepnięcia **w populacji kobiet** z ciężką hemofilią A. Należy wspomnieć, że współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski i wynosi 0,1 zachorowań/100 tys. kobiet rocznie;
- dane dotyczące skuteczności simoktokogu alfa w leczeniu krwawień podczas zabiegów chirurgicznych są **ograniczone**;
- brak danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania preparatu Nuwiq u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią A oraz możliwych interakcji z innymi lekami;
- do analizy włączone zostały publikacje dostępne jedynie w postaci **abstraktów bądź doniesień konferencyjnych**, co uargumentowano chęcią zmniejszenia ryzyka nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedłożonej analizie klinicznej, wnioskodawca wykonał jakościową syntezę wyników włączonych do analizy badań.

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez dwóch analityków przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy, natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona przez innego analityka.

Do oceny jakości badań zastosowano skalę Jadad oraz skalę Sutcliffe.

W ramach pracy nie przeprowadzono dodatkowej analizy statystycznej wyników odnalezionych badań klinicznych z wyjątkiem wyników badania GENA-01, w przypadku którego dla ciągłych punktów końcowych odnoszących się do parametrów farmakokinetycznych obliczono wartość MD (mean difference – średnia różnica) pomiędzy grupami wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI).

Szczegółowe wyniki wszystkich badań klinicznych, które były prezentowane w odnalezionych doniesieniach naukowych, zestawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego w formie tabelarycznej. W analizie przedstawiono wszystkie wyniki prezentowane w pracach, niezależnie od formy ich prezentacji.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect (wersja 2.8.0) oraz MS Excel 2010.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### **POPULACJA WCZEŚNIEJ NIELECZONA – zgodna z wnioskowana**

Odnaleziono wstępne wyniki badania GENA-05 dla 12 pacjentów wcześniej nieleczonych FVIII, którzy rozpoczęli leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq. Wstępne wyniki tej pracy zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego i zawierają wyłącznie informacje dotyczące liczby pacjentów, u których rozwinął się inhibitor. Obecność inhibitora testowano przy użyciu zmodyfikowanej

<sup>7</sup> W rozpatrywanym przypadku zastosowanie placebo jako komparatora byłoby nieetyczne ze względu na ryzyko poważnych krwawień.

metody Bethesda, najpierw co 3-4 dni ekspozycji (dla pierwszych 20 dni ekspozycji), następnie co 10-12 dni ekspozycji (dla 21-100 dni ekspozycji), ale nie rzadziej niż co 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia.

Wśród 12 pacjentów wcześniej nieleczonych FVIII, którzy rozpoczęli terapię preparatem Nuwiq, u jednego z nich odnotowano rozwój inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze po 5 dniach ekspozycji. Pacjent kontynuował przyjmowanie preparatu Nuwiq w dawce 50 IU/kg masy ciała co drugi dzień. Nie stwierdzono u tego pacjenta obecności inhibitora po 6 tygodniach stosowania profilaktyki w tym schemacie.

### **POPULACJA WCZEŚNIEJ LECZONA – niezgodna z wnioskową**

#### **Parametry farmakokinetyczne**

Biorównoważność produktu Nuwiq względem Kogenate FS oceniono na podstawie badania rejestracyjnego GENA-01.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

**Tabela 21. Wyniki badania biorównoważności GENA-01 (Nuwiq vs Kogenate FS)**

Punkt końcowy	Nuwiq		Kogenate FS		Wynik	Hipoteza testowana w badaniu
	N	Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**		
AUC (Area Under the Concentration Curve) [h IU/ml (IU/kg)]	22	0,39 (0,14)	22	0,38 (0,09)	Współczynnik [90% CI]*= 0,98 [0,87; 1,11]	Równoważność (equivalence)
T1/2 (Invivo Half-life) [h]	22	14,73 (9,96)	22	16,14 (5,88)	MD=-1,41 [-6,24; 3,42]	-
Cmax (Maximum Plasma Concentration) [IU/ml]	22	1,46 (0,22)	22	1,39 (0,2)	MD=0,07 [-0,06; 0,19]	-
Tmax (Time to Reach Maximum Plasma Concentration) [h]	22	0,35 (0,23)	22	0,34 (0,2)	MD=-0,01 [-0,12; 0,14]	-
MRT (Mean Residence Time) [h]	22	19,45 (12,02)	22	20 (5,61)	MD=-0,55 [-6,09; 4,99]	-
Vss (Volume of Distribution at Steady State) [ml/kg]	22	49,58 (17,27)	22	53,32 (13,57)	MD=-3,74 [-12,92; 5,44]	-
CL (Clearance) [ml/h/kg]	22	2,94 (1,18)	22	2,75 (0,64)	MD=-0,19 [-0,37; 0,75]	-

\* współczynnik średnich geometrycznych  $AUC_{Kogenate\ FS} / AUC_{Nuwiq}$

\*\* w analizie wnioskodawcy wszystkie powyższe średnie określono jako średnie geometryczne, podczas gdy w protokole z badania GENA-01 wartości te określono jako „mean”, czyli średnia. Również w ChPL Nuwiq powyższe parametry określono jako średnie, nie natomiast jako średnie geometryczne, można więc zakładać, że autorzy AKL wnioskodawcy najprawdopodobniej niepoprawnie określili wszystkie powyższe parametry (**poza AUC**) jako średnie geometryczne. Odnośnie parametru AUC to zgodnie z wytycznymi przeprowadzania badań biorównoważności *Committee for Medicinal Products for Human Use* ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)) w celu wykazania biorównoważności należy oszacować współczynnik średnich geometrycznych parametru AUC, więc wartości odnoszące się do tego parametru powinny przedstawiać średnie geometryczne, jednak w opisie badania GENA-01 nie sprecyzowano jakiego typu średnie przedstawiono jako wyniki badania.

AUC - pole powierzchni pod krzywą (FVIII: C); T1/2 - końcowy okres półtrwania; Cmax - stężenie maksymalne; Tmax - czas do osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu; CL - klirens; MRT - czas obecności leku w organizmie; Vss / Vd - objętość dystrybucji; SD - odchylenie standardowe

Współczynnik średnich dla pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu po jednorazowej dawce wyniósł 0,98 [90% CI: 0,87-1,11], co wskazuje na biorównoważność porównywanych produktów ponieważ przedział ufności współczynnika średnich mieści się w przyjętym zakresie 80%-125%.

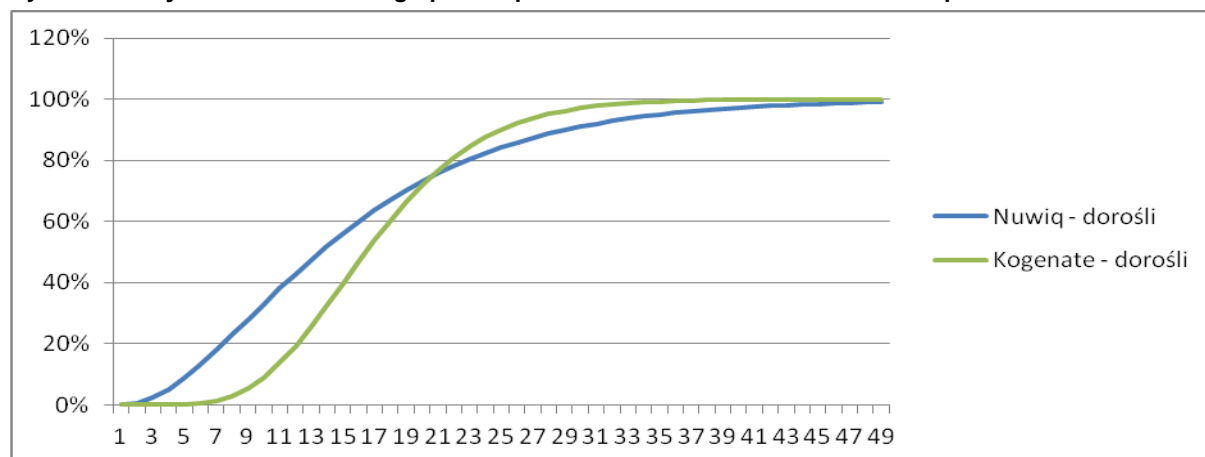
Dla żadnego z ocenianych parametrów autorzy AKL wnioskodawcy nie wykazali różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami (w ramach badania GENA-01 nie przeprowadzono analiz statystycznych odnośnie żadnego punktu końcowego poza współczynnikiem średnich pola pod krzywą). **Zwraca uwagę, że odchylenie standardowe dla AUC, T1/2, MRT i CL jest znacznie wyższe w przypadku produktu Nuwiq niż Kogenate FS, co sugeruje że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate FS.**

Rozpatrując czas półtrwania (parametr T1/2) porównywanych leków należy zauważyć, że pomimo iż średnie wartości są zbliżone (średnia Nuwiq – 14,73h; średnia Kogenate – 16,14h) to odchylenia standardowe znacznie się od siebie różnią (SD Nuwiq – 9,96; SD Kogenate – 5,88). Na podstawie powyższego można stwierdzić, że czas półtrwania leku Nuwiq charakteryzuje się dużo większym zróżnicowaniem w organizmie pacjenta. W przypadku profilaktyki pierwotnej hemofilii A szczególne znaczenie ma, aby stężenie czynnika krzepnięcia nie spadało poniżej pewnej, minimalnej wartości (można przyjąć za taką granicę wartość 1% normy stężenia czynnik VIII – wtedy hemofilia definiowana jest jako jej ciężka postać). Sytuacja gdy stężenie czynnika VIII w organizmie pacjenta spada poniżej minimalnej wartości jest niebezpieczna, natomiast jeśli stężenie czynnika VIII jest wyższe od pewnego poziomu nie generuje to już dodatkowej korzyści. Z tego powodu należy rozważyć prawdopodobieństwo sytuacji spadku poziomu czynnika VIII u leczonego pacjenta poniżej wartości minimalnej. Według zapisów proponowanego programu lekowego dawka czynnika VIII na kg masy ciała wynosi od 25 do 40 j.m. Zakładając, że leczony pacjent nie posiada praktycznie natywnego czynnika VIII (kryterium włączenia do programu lekowego jest ciężka postać hemofilii – stężenie czynnika VIII poniżej 1% normy), po podaniu jednorazowej dawki stężenie FVIII w jego osoczu wzrasta do poziomu około 60-85% normy. Przyjmując średnią wartość dawki (32,5 j.m./kg m.c.) stężenie FVIII po podaniu dawki czynnika wynosi ok. 75%. Program lekowy zakłada dawkowanie leku 1-3 razy w tygodniu, więc najczęściej pacjent będzie otrzymywał FVIII co 2,33 dnia.

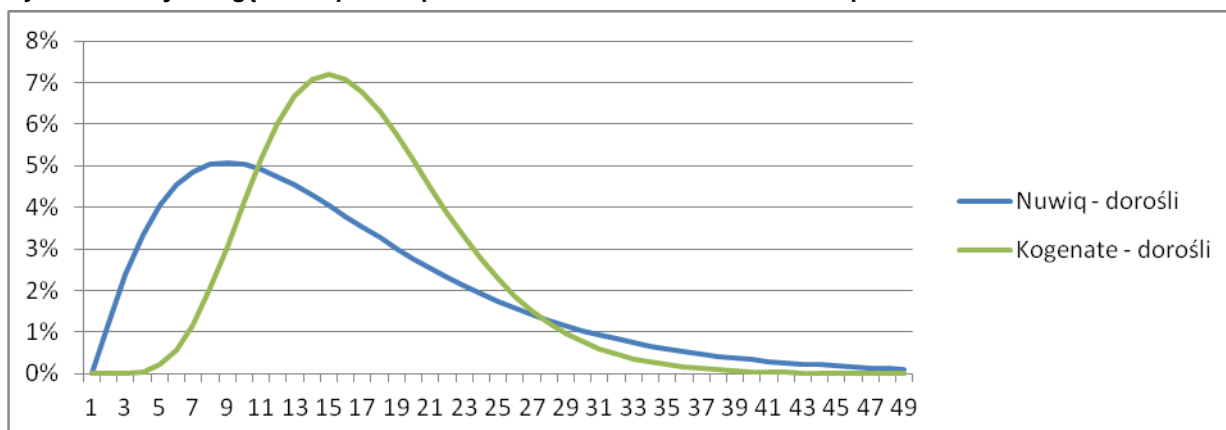
Zakładając, że pacjent otrzyma dawkę FVIII, która spowoduje wzrost stężenia czynnika w osoczu pacjenta do poziomu 75% normy to minimalny czas półtrwania, dla którego stężenie leku we krwi osiągnie 1% normy po 2,33 dniach wynosi 8,9 h. W przypadku gdy czas półtrwania leku będzie krótszy pacjent będzie zagrożony spadkiem stężenia czynnika krzepnięcia poniżej poziomu 1% normy po minimalnym czasie odpowiadającym odstępowi między dawkami (2,33 dnia przy dawkowaniu 3 x tydzień). Przyjmując, że dane dla parametru T1/2 dla leku Nuwiq i Kogenate mają rozkład gamma, wartości średnie odpowiednio 14,73 i 16,14 oraz odchylenie standardowe odpowiednio 9,96 i 5,88, można oszacować, że w przypadku leku Nuwiq czas półtrwania krótszy niż 8,9 h będzie dotyczył około **32%** pacjentów natomiast w przypadku leku Kogenate około **8%** pacjentów. Należy również zauważyć, że w przypadku czasu półtrwania równego lub krótszego 3,8 h pacjent już 1 dzień po podaniu leku osiąga niebezpiecznie niski poziom FVIII na poziomie 1%. W przypadku leku Nuwiq jest to prawdopodobne u około **8%** pacjentów gdy w przypadku leku Kogenate u **0,1%** pacjentów.

Poniżej przedstawiono wykresy przedstawiające skumulowany odsetek pacjentów w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) oraz wykres rozkładu gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) dla leków Nuwiq i Kogenate. Wykorzystano dane z badania GENA-01 oraz założenie, że parametr ten ma rozkład gamma.

**Rysunek 1. Wykres skumulowanego prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania**





**Rysunek 2. Wykres gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania**

Jak przedstawiono powyżej porównywane leki pomimo, że spełniają kryterium biorównoważności mogą się dosyć znacznie między sobą różnić. Czas półtrwania leku ( $T_{1/2}$ ) jest parametrem mającym duże znaczenie w przypadku profilaktyki pierwotnej hemofilii A. Dane z badania GENA-01 sugerują, że lek Nuwiq cechuje się gorszym rozkładem tego parametru od leku Kogenate. Należy zauważyć, że w celu dokładnego zbadania rzeczywistego rozkładu tego parametru należałoby analizować dane poszczególnych pacjentów. Precyzyjne wnioskowanie jest również ograniczone niską liczebnością próby badanej.

W innym randomizowanym badaniu klinicznym GENA-09 przedstawiono informacje dotyczące porównania produktu leczniczego Nuwiq z pełnołańcuchowym rekombinowanym czynnikiem VIII (Kogenate/Helexate). Wyników fazy porównawczej badania nie przedstawiano w analizie ponieważ Kogenate i Helexate to rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia pierwszej generacji (odnośnie badania GENA-09 w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące fazy bez grupy kontrolnej dla simoktokogu alfa; praca GENA-09 to jednośrodkowe badanie przeprowadzone w Rosji, gdzie włączono 22 dorosłych pacjentów wcześniej leczonych koncentratami czynnika VIII; badanie to włączono do dokumentacji rejestracyjnej jako badanie wspierające dla 3 głównych badań rejestracyjnych (GENA-01, GENA-03, GENA-08)).

**Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości preparatu Nuwiq (simoktokog alfa) nad obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### **Profilaktyka długoterminowa - na podstawie badań bez grupy kontrolnej**

Wyniki dotyczące skuteczności profilaktyki długoterminowej preparatem Nuwiq są dostępne na podstawie 4 prac (3 badania kliniczne: GENA-03, GENA-08, GENA-09, a także GENA-04, w której przedstawiono wyniki fazy kontynuacji badania GENA-09). Łącznie w 3 badaniach klinicznych udział wzięło 113 pacjentów, w tym 59 dzieci poniżej 12 roku życia. W badaniu GENA-03 profilaktykę produktem leczniczym Nuwiq stosowano przez średnio 6,6 miesiąca u dzieci. W pozostałych pracach profilaktykę stosowano u pacjentów dorosłych przez okres wynoszący średnio 6 miesięcy (w badaniu GENA-04 średni okres uczestnictwa w badaniu wynosił 456 dni). Oceny skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki długoterminowej dokonano w kohorcie wszystkich pacjentów (analiza ITT).

### ***Skuteczność hemostatyczna***

Ocena skuteczności hemostatycznej była uzależniona od liczby krwawień występującej w ciągu miesiąca. Dane są dostępne na podstawie 4 prac (GENA-03, GENA-08, GENA-09 oraz GENA-04). Definicje oceny skuteczności hemostatycznej podano dla prac GENA-03 oraz GENA-08 (w publikacji Health Canada 2015, [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2015\\_nuwiq\\_169551-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2015_nuwiq_169551-eng.php)): ocena doskonała: <0,75 krwawienia/miesiąc; dobra: 0,75-1,0 krwawienia/miesiąc; umiarkowana: >1,0-1,5 krwawienia/miesiąc; zła: >1,5 krwawienia/miesiąc.

**Tabela 22. Skuteczność hemostatyczna u pacjentów poddanych profilaktyce długoterminowej produktem Nuwiq**

Badanie	Populacja	Ocena doskonała lub dobra [n/N (%)]	Ocena doskonała [n/N (%)]	Ocena dobra [n/N (%)]	Ocena umiarkowana [n/N (%)]	Brak skuteczności/ zła [n/N (%)]
GENA-03	PTP - dzieci	54/59 (91,5)	49/59 (83,1)	5/59 (8,5)	3/59 (5,1)	2/59 (3,4)
GENA-09	PTP - dorośli	20/22 (90,9)	bd	bd	2/22 (9,1)	1/22 (4,5)
GENA-04		18/18 (100)	17/18 (94,4)	1/18 (5,6)	0/18 (0)	0/18 (0)
GENA-08	PTP - dorośli	31/32 (96,9)	29/32 (90,6)	2/32 (6,3)	1/32 (3,1)	0/32 (0)
Ogółem	PTP – dorośli i dzieci	105/113 (92,9)	95/109 (87,2)	8/109 (7,3)	6/113 (5,3)	3/113 (2,7)

PTP – pacjenci wcześniej leczeni

W 3 pracach (GENA-03, GENA-08, GENA-09) ocenę doskonałą lub dobrą uzyskano ogółem u 92,9% pacjentów, ocenę umiarkowaną u 5,3%, a złą u 2,7% pacjentów. Najniższy odsetek pacjentów z doskonałą lub dobrą oceną hemostatyczną uzyskano w pracy GENA-09 i wynosił on 90,9% (badanie GENA-09 zostało przeprowadzone w jednym ośrodku badawczym w Rosji, gdzie pacjenci nie byli tak intensywnie leczeni przed włączeniem do badania jak w pozostałych badaniach, co objawiało się zaawansowanymi powikłaniami w obrębie stawów, wyższym wynikiem wyjściowym w skali HJHS, wyższym wskaźnikiem krwawień ogółem oraz ciężkich krwawień). W pracach GENA-03 i GENA-08 odsetek ten wynosił odpowiednio 91,5% i 96,9%. Na zakończenie badania GENA-04, w którym przedstawiono wyniki dla fazy kontynuacji pracy GENA-09, u 17 z 18 (94,4%) pacjentów skuteczność hemostatyczna została oceniona jako doskonała, zaś u jednego pacjenta uzyskano ocenę dobrą.

W badaniu GENA-03 przeprowadzonym w populacji pediatrycznej podano wyniki dla podgrup pacjentów w grupach wiekowych 2-5 lat oraz 6-12 lat.

**Tabela 23. Skuteczność hemostatyczna u dzieci poddanych profilaktyce długoterminowej produktem Nuwiq (GENA-03)**

Grupa wiekowa	Ocena profilaktyki	Krwawienia spontaniczne [n/N (%)]	Krwawienia urazowe [n/N (%)]	Krwawienia ogółem [n/N (%)]
Wszyscy (n=59)	doskonała	56/59 (94,9)	55/59 (93,2)	49/59 (83,1)
	dobra	1/59 (1,7)	3/59 (5,1)	5/59 (8,5)
	umiarkowana	2/59 (3,4)	0	3/59 (5,1)
	zła	0	1/59 (1,7)	2/59 (3,4)
Wiek 2-5 lat (n=29)	doskonała	28/29 (96,6)	29/29 (100)	27/29 (93,1)
	dobra	1/29 (3,4)	0	1/29 (3,4)
	umiarkowana	0	0	1/29 (3,4)
	zła	0	0	0
Wiek 6-12 lat (n=30)	doskonała	28/30 (93,3)	26/30 (86,7)	22/30 (73,3)
	dobra	0	3/30 (10,0)	4/30 (13,3)
	umiarkowana	2/30 (6,7)	0	2/30 (6,7)
	zła	0	1/30 (3,3)	2/30 (6,7)

W populacji ogólnej ocena skuteczności hemostatycznej profilaktyki krwawień ogółem była doskonała u 83,1% pacjentów, dobra u 8,5%, umiarkowana u 5,1% i zła u 3,4%. W podgrupie dzieci w wieku 2-5 lat ocenę doskonałą uzyskano u 93,1% pacjentów dla krwawień ogółem (u 100% dzieci dla krwawień urazowych i 96,6% dzieci dla krwawień spontanicznych), a w podgrupie pacjentów w wieku 6-12 lat odsetki te kształtowały się na poziomie odpowiednio 73,3%, 86,7% i 93,3%.

### Częstość krwawień

W trzech pracach (GENA-03, GENA-08, GENA-04) przedstawiono informacje na temat częstości krwawień w okresie stosowania profilaktyki preparatem Nuwiq.

**Tabela 24. Wskaźnik częstości krwawień u pacjentów poddanych profilaktyce produktem Nuwiq**

Badanie	Populacja	Krwawienia spontaniczne [liczba krwawień / mies.]	Krwawienia urazowe [liczba krwawień / mies.]	Krwawienia ogółem [liczba krwawień / mies.]
GENA-03	PTP - dzieci	0,123	0,192	0,338
GENA-08	PTP - dorośli	0,095	brak danych	0,188

W populacji pediatrycznej wskaźnik częstości krwawień wynosił 0,338 epizodów miesięcznie (przeważały krwawienia urazowe). W populacji dorosłych wskaźnik krwawień był niższy niż u dzieci i wynosił 0,188 epizodów na miesiąc.

W badaniu GENA-03 przeprowadzonym w populacji pediatrycznej podano wyniki dla podgrup pacjentów w grupach wiekowych 2-5 lat oraz 6-12 lat.

**Tabela 25. Miesięczny wskaźnik częstości krwawień u dzieci poddanych profilaktyce produktem Nuwiq (GENA-03)**

Grupa wiekowa	Krwawienia spontaniczne [liczba krwawień / mies.]	Krwawienia urazowe [liczba krwawień / mies.]	Krwawienia ogółem [liczba krwawień / mies.]
wiek 2-5 lat	0,089	0,113	0,213
wiek 6-12 lat	0,156	0,268	0,459

W populacji pediatrycznej częściej krwawienia ogółem odnotowywano u dzieci w wieku 6-12 lat niż u dzieci w wieku 2-5 lat (0,46 vs 0,21). Podobną zależność obserwowano w przypadku krwawień spontanicznych (0,27 vs 0,11), jak też krwawień urazowych (0,16 vs 0,09).

W rezultacie długotrwałej profilaktyki preparatem Nuwiq w badaniu GENA-04 zaobserwowano spadek wskaźnika częstości krwawień, ale w dostępnych doniesieniach naukowych nie przedstawiono odpowiednich wartości liczbowych.

W badaniu GENA-03 u 6 pacjentów przed włączeniem do badania stosowano leczenie doraźne. Roczny wskaźnik częstości krwawień wynosił 35,9 epizodów. Po włączeniu do badania wskaźnik ten spadł do poziomu 0,97 epizodów rocznie. Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie rocznego wskaźnika częstości krwawień w przypadku stosowania profilaktyki w porównaniu do okresu leczenia doraźnego ( $p=0,031$ ). W badaniu GENA-08 również zaobserwowano znaczny spadek częstości krwawień po rozpoczęciu profilaktyki w miejsce leczenia doraźnego. U 11 pacjentów stosujących jedynie terapię doraźną wskaźnik częstości krwawień wynosił 3,924 epizodów na miesiąc, natomiast po przełączeniu ich na profilaktykę preparatem Nuwiq wskaźnik ten spadł do poziomu 0,043 krwawień na miesiąc (99% redukcja wskaźnika) ( $p=0,001$ ).



W pracy GENA-03 u 52 dzieci przed przystąpieniem do badania stosowano profilaktykę. Roczny wskaźnik częstości krwawień wynosił 5,11 epizodów. Po włączeniu do badania wskaźnik ten spadł o 14% do poziomu 4,38 epizodów rocznie. Zaobserwowana różnica była nieistotna statystycznie. W badaniu GENA-08 zaobserwowano natomiast istotną statystycznie redukcję częstości krwawienia. Wskaźnik częstości krwawień zmniejszył się o 52% ( $p=0,023$ ).

### **Zmiana w skali Haemophilia Joint Health Score (HJHS)<sup>8</sup>**

W rezultacie długotrwałej profilaktyki preparatem Nuwiq w badaniu GENA-04 zaobserwowano poprawę w skali HJHS (zarówno wyniku całkowitego, jak i domeny dotyczącej chodu), w dostępnych doniesieniach naukowych nie przedstawiono jednak odpowiednich wartości liczbowych dotyczących tego punktu końcowego.

### **Liczba krwawień**

Dane dotyczące liczby krwawień u pacjentów stosujących profilaktykę z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq zawarto w 3 pracach (GENA-03, GENA-08, GENA-09).

**Tabela 26. Liczba krwawień u pacjentów poddanych profilaktyce produktem Nuwiq**

Badanie	Populacja	Okres interwencji [mies.]	N	Liczba krwawień	Liczba krwawień urazowych	Liczba krwawień spontanicznych
GENA-03	PTP - dzieci	6,6	59	129	74 (57,4%)	45 (34,9%)
GENA-08	PTP - dorośli	6,0	32	44	bd	bd
GENA-09	PTP - dorośli	bd	14	14	bd	bd

W badaniu GENA-03, podczas średnio 6,6 miesiąca stosowania profilaktyki preparatem Nuwiq u dzieci, odnotowano łącznie 129 krwawień. Większość odnotowanych krwawień (57,4% - 74 ze 129 krwawień) została wywołana przez urazy, 34,9% krwawień zakwalifikowano jako zdarzenia spontaniczne (45 krwawień), natomiast 7,7% jako inne (10 krwawień). Nie odnotowano krwawień o znacznym nasileniu czy też krwawień zagrażających życiu.

W badaniu GENA-08 podczas okresu interwencji wynoszącego średnio 6 miesięcy, w czasie którego stosowano profilaktykę preparatem Nuwiq u pacjentów dorosłych, odnotowano łącznie 44 krwawienia u 32 pacjentów. Nie odnotowano krwawień o znacznym nasileniu czy też krwawień zagrażających życiu.

W pracy GENA-09 wstępne wyniki uzyskane dla 14 dorosłych pacjentów stosujących Nuwiq w profilaktyce potwierdzają wystąpienie 14 krwawień.

### **Liczba pacjentów z krwawieniami**

**Tabela 27. Liczba pacjentów z krwawieniami, u których stosowano profilaktykę produktem Nuwiq**

Badanie	Populacja	Okres interwencji [mies.]	N	Liczba pacjentów z krwawieniami [n (%)]
GENA-03	PTP - dzieci	6,6	59	39 (66,1)

<sup>8</sup> HJHS mierzy zdrowie w domenie budowy ciała oraz funkcjonowania stawów najczęściej uszkodzanych przez krwawienia (kolana, kostki, łokcie). Została zaprojektowana głównie z myślą o dzieciach z hemofilią w wieku 4-18 lat z umiarkowanym uszkodzeniem stawów (leczonych profilaktycznie). Najczęściej jest stosowana w przypadku potrzeby interwencji ortopedycznej bądź do oceny efektów fizjoterapii.

GENA-08	PTP - dorośli	6,0	32	16 (50,0)
GENA-09	PTP - dorośli	bd	14	4 (28,6)

W badaniu GENA-03, w czasie średnio 6,6 miesiąca stosowania profilaktyki, krwawienia odnotowano u 39 z 59 pacjentów. U 14 osób stwierdzono tylko jeden epizod krwawienia.

W badaniu GENA-08 podczas okresu interwencji wynoszącego średnio 6 miesięcy, krwawienia wystąpiły u 16 z 32 pacjentów (w tym u 11 odnotowano tylko jeden epizod krwawienia).

Zgodnie z wstępnymi wynikami pracy GENA-09 dostępnymi dla 14 pacjentów, krwawienia wystąpiły u 4 chorych.

### **Średnia dawka produktu leczniczego i liczba dni ekspozycji**

Dane dotyczące średniej liczby dni ekspozycji na preparat Nuwiq oraz średniej dawki produktu leczniczego stosowanej w profilaktyce długoterminowej przedstawiono w 3 odnalezionych pracach (GENA-03, GENA-04, GENA-08).

**Tabela 28. Liczba dawek produktu leczniczego Nuwiq i liczba dni ekspozycji stosowanych w terapii krwawień**

Badanie	Populacja	Średnia (SD) liczba dni ekspozycji	Średnia (SD) liczba infuzji na 1 dzień ekspozycji	Średnia (SD) dawka miesięczna [IU/kg]	Średnia (SD) dawka na 1 infuzję [IU/kg / IU]
GENA-03	PTP - dzieci	89,8 (22,3)	1,0 (0,02)	527,7 (112,3)	38,9 (7,2)/1049 (486)
GENA-04	PTP - dorośli	bd	bd	bd	34,6/bd
GENA-08	PTP - dorośli	85,1 (15,4)	1,0 (0,0)	466,1 (65,5)	32,8 (2,8)/2689 (572)

Średnia dawka koncentratu Nuwiq na jedną infuzję była zbliżona w badaniach i wynosiła od 32,8 do 38,9 IU/kg masy ciała.

W badaniu GENA-03 średnia liczba dni ekspozycji w okresie 6,6 miesiąca stosowania profilaktyki preparatem Nuwiq u dzieci wynosiła 89,8 dnia. Podczas jednego dnia ekspozycji średnio stosowano jedną infuzję. Średnia dawka preparatu Nuwiq w profilaktyce wynosiła 38,9 IU/kg masy ciała na pojedynczą infuzję, a średnia dawka miesięczna wynosiła 527,7 IU/kg masy ciała.

W badaniu GENA-08 średnia liczba dni ekspozycji w okresie 6 miesięcy stosowania profilaktyki preparatem Nuwiq u dorosłych wynosiła 85,1 dnia. Podczas jednego dnia ekspozycji średnio stosowano jedną infuzję. Średnia dawka preparatu Nuwiq w profilaktyce była niższa niż u dzieci i wynosiła 32,8 IU/kg masy ciała na pojedynczą infuzję, a średnia dawka miesięczna wynosiła 466,1 IU/kg masy ciała.

### **Profilaktyka okołozabiegowa**

Wyniki dotyczące skuteczności profilaktyki okołozabiegowej z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq przedstawiono w 5 odnalezionych pracach (GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 i GENA-04, w której przedstawiono wyniki fazy kontynuacji badania GENA-09). Łącznie w 4 badaniach klinicznych przeprowadzono 34 zabiegi, w których Nuwiq stosowano okołozabiegowo. Wśród 34 operacji 20 zabiegów było małych, natomiast 14 dużych (6 dużych zabiegów zostało przeprowadzonych u dzieci).

**Tabela 29. Charakterystyka zabiegów podczas których stosowano profilaktykę okołozabiegową produktem Nuwiq**

Badanie	Populacja	N	Liczba zabiegów ogółem	Liczba małych zabiegów	Liczba dużych zabiegów
GENA-03	PTP – dzieci stosujące profilaktykę produktem Nuwiq	59	6	0	6
GENA-01	PTP – dorośli leczeni doraźnie produktem Nuwiq	22	2	1	1
GENA-09	PTP – dorośli stosujący profilaktykę produktem Nuwiq	22	14	14	0
GENA-04		18	7	4	3
GENA-08	PTP – dorośli stosujący profilaktykę produktem Nuwiq	32	5	1	4
Ogółem	PTP – dorośli stosujący Nuwiq doraźnie lub w profilaktyce i dzieci stosujące Nuwiq w profilaktyce	135	34	20	14

**Skuteczność hemostatyczna**

Skuteczność hemostatyczna profilaktyki okołozabiegowej była oceniana przez chirurga po zakończeniu zabiegu, natomiast w okresie pozabiegowym oceny tej dokonywał operator wraz z hematologiem. Definicje oceny skuteczności hemostatycznej w okresie okołoperacyjnym i pooperacyjnym przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Definicje oceny skuteczności hemostatycznej**

Badanie	Definicja oceny skuteczności hemostatycznej
GENA-08 GENA-01 GENA-03	<b>OKRES OKOŁOZABIEGOWY</b>
	Doskonała: śródoperacyjna utrata krwi była niższa lub równa średniej oczekiwanej utracie krwi dla tego typu operacji przeprowadzanych u pacjentów z prawidłową hemostazą, tej samej płci, w tym samym wieku i o tej samej posturze.
	Dobra: śródoperacyjna utrata krwi była wyższa niż średnia oczekiwana utrata krwi lub niższa lub równa maksymalnej utracie krwi dla tego typu operacji przeprowadzanych u pacjentów z prawidłową hemostazą.
	Umiarkowana: śródoperacyjna utrata krwi była wyższa niż maksymalna utrata krwi dla tego typu operacji przeprowadzanych u pacjentów z prawidłową hemostazą, ale hemostaza była kontrolowana.
	Brak: brak kontroli hemostazy, konieczna zmiana koncentratu czynnika VIII.
	<b>OKRES POZABIEGOWY</b>
	Doskonała: brak pooperacyjnego krwawienia lub sączenia, które nie było związane z powikłaniami operacyjnymi. Wszystkie pooperacyjne krwawienia (związane z powikłaniami operacyjnymi) były kontrolowane przy pomocy Nuwiq jak przewiduje typ przeprowadzonego zabiegu.
	Dobra: brak pooperacyjnego krwawienia lub sączenia, które nie było związane z powikłaniami

	<p>operacyjnymi. Kontrola krwawienia pooperacyjnego związanego z powikłaniami operacyjnymi wymagała podwyższonej dawki Nuwiq lub dodatkowej infuzji nieprzewidzianej dla danego typu zabiegu.</p> <p>Umiarkowana: niewielkie pooperacyjne krwawienia i sączenia, które nie były związane z powikłaniami operacyjnymi. Kontrola krwawienia pooperacyjnego wymagała podwyższonej dawki Nuwiq lub dodatkowej infuzji nieprzewidzianej dla danego typu zabiegu.</p> <p>Brak: rozległe niekontrolowane krwawienia i sączenia pooperacyjne. Kontrola krwawień wymagała zmiany koncentratu czynnika VIII.</p>
GENA-09 GENA-04	Brak informacji

Tabela 31. Skuteczność hemostatyczna profilaktyki okołozabiegowej produktem Nuwiq

Badanie	Populacja	Rodzaj zabiegu	Ocena skuteczności
GENA-01	PTP – dorośli leczeni doraźnie produktem Nuwiq	rewizja stawu kolanowego (d) kolonoskopia/ezofagogastroduodenoskopia (m)	doskonała doskonała
GENA-03	PTP – dzieci stosujące profilaktykę produktem Nuwiq	wszczepienie dostępu żylnego (d) obrzezanie (d) usunięcie dostępu żylnego (d) wszczepienie dostępu żylnego (d) wszczepienie dostępu żylnego (d) wszczepienie dostępu żylnego (d)	doskonała doskonała doskonała doskonała doskonała brak oceny*
GENA-09	PTP – dorośli stosujący profilaktykę produktem Nuwiq	14 małych zabiegów	doskonała
GENA-04		4 małe zabiegi 3 duże zabiegi	doskonała dobra
GENA-08	PTP – dorośli stosujący profilaktykę produktem Nuwiq	artroskopia (d) artroskopowe oczyszczenie stawu skokowego (d) wszczepienie endoprotezy stawu biodrowego (d) cholecystektomia i biopsja wątroby (d) wyrwanie zęba (m)	umiarkowana doskonała doskonała doskonała doskonała

\* - u pacjenta zdiagnozowano chorobę von Willebranda i został on wykluczony z badania; d – zabieg duży; m – zabieg mały

Skuteczność hemostatyczna profilaktyki preparatem Nuwiq została oceniona jako doskonała w 29 przypadkach na 34 zabiegi, w 3 przypadkach przyznano ocenę dobrą, w jednym przypadku ocenę umiarkowaną, a jeden pacjent nie został oceniony ponieważ została u niego rozpoznana choroba von Willebranda. Biorąc pod uwagę jedynie duże zabiegi, ocenę doskonałą przyznano w 9 przypadkach, w 3 dobrą, w jednym umiarkowaną i w jednym przypadku odstąpiono od dokonania oceny. We wszystkich przypadkach małych zabiegów skuteczność hemostatyczną Nuwiq oceniono jako doskonałą.

W populacji pediatrycznej (GENA-03) przeprowadzono łącznie 6 dużych zabiegów operacyjnych. W przypadku 5 z nich, zarówno operator jak i hematolog, skuteczność hemostatyczną preparatu Nuwiq określili jako doskonałą. W jednym przypadku ocena nie została dokonana, ze względu na rozpoznanie u pacjenta choroby von Willebranda.

### Liczba infuzji i liczba dni ekspozycji

W 3 odnalezionych pracach przedstawiono informacje dotyczące liczby infuzji, a w jednej dodatkowo dotyczące liczby dni ekspozycji przypadających na jeden zabieg.

Tabela 32. Liczba infuzji oraz liczba dni ekspozycji w profilaktyce okołozabiegowej

Badanie	Populacja	Rodzaj zabiegu	Liczba infuzji	Liczba dni ekspozycji
GENA-03	PTP – dzieci stosujące profilaktykę produktem Nuwiq	wszczepienie dostępu żylnego (d)	20	7
		obrzezanie (d)	5	3
		usunięcie dostępu żylnego (d)	3	2
		wszczepienie dostępu żylnego (d)	5	4
		wszczepienie dostępu żylnego (d)	4	3
		wszczepienie dostępu żylnego (d)	4	2
GENA-01	PTP – dorośli leczeni doraźnie produktem Nuwiq	rewizja stawu kolanowego (d)	15	bd
		kolonoskopia/ezofagogastroduodenoskopia (m)	5	
GENA-08	PTP – dorośli stosujący profilaktykę produktem Nuwiq	artroskopia (d)	25	bd
		artroskopowe oczyszczanie stawu skokowego (d)	9	
		wszczepienie endoprotezy stawu biodrowego (d)	16	
		cholecystektomia i biopsja wątroby (d)	5	
		wyrwanie zęba (m)	3	

d – zabieg duży; m – zabieg mały

Liczba infuzji dla większości zabiegów (8 z 13 zabiegów) wahała się w granicach 3-5, natomiast w przypadku pozostałych 5 zabiegów konieczne było zastosowanie od 9 do 25 infuzji. Największej liczby infuzji wymagał zabieg artroskopii.

W populacji pediatrycznej (GENA-03) w przypadku 5 zabiegów operacyjnych liczba infuzji wahała się w granicach od 3 do 5, a liczba dni ekspozycji wynosiła od 2 do 4 dni. W przypadku jednego pacjenta, który przeszedł wszczepienie dostępu żylnego, podano 20 infuzji w okresie 7 dni ekspozycji.

### Średnia dawka produktu leczniczego

Informację na temat średniej dawki leku stosowanej w ramach profilaktyki okołozabiegowej przedstawiono w dwóch pracach: GENA-03, GENA-08.

Tabela 33. Średnia dawka produktu leczniczego Nuwiq w profilaktyce okołozabiegowej

Badanie	Populacja	Rodzaj zabiegu	Dawka ogółem [IU/kg]	Średnia (SD) dawka ogółem [IU/kg]	Średnia (SD) dawka na infuzję [IU/kg]
GENA-03	PTP – dzieci stosujące profilaktykę produktem Nuwiq	wszczepienie dostępu żylnego	593,2	248,31 (171,47)	40,92 (7,26)
		obrzezanie	183,3		
		usunięcie dostępu żylnego	150,0		
		wszczepienie dostępu żylnego	233,3		
		wszczepienie dostępu żylnego	170,0		
		wszczepienie dostępu żylnego	160,0		

GENA-08	PTP – dorośli stosujący profilaktykę produktem Nuwiq	artroskopia	1028,7	421,77 (369,24)	35,06 (4,36)
		artroskopowe oczyszczanie stawu skokowego	320,9		
		wszczepienie endoprotezy stawu biodrowego	480,4		
		cholecystektomia i biopsja wątroby	183,3		
		wyrwanie zęba	95,5		

W populacji dorosłych pacjentów, w zależności od rodzaju zabiegu, całkowita dawka leku wahała się od 95,5 IU/kg m.c. do 1028,7 IU/kg m.c. Średnia dawka leku ogółem wyniosła 421,77 IU/kg m.c., a na infuzję 35,06 IU/kg m.c.

W populacji pediatrycznej, w zależności od rodzaju zabiegu, dawka całkowita leku wahała się od 150 IU/kg m.c. do 593,2 IU/kg m.c. Średnia dawka na pacjenta wynosiła 248,31 IU/kg m.c., a na infuzję 40,92 IU/kg m.c.

### **Utrata krwi**

Dane dotyczące utraty krwi podczas zabiegu przedstawiono w dwóch włączonych do analizy badaniach klinicznych: GENA-03 i GENA-08.

W badaniu GENA-03 przeprowadzonym u dzieci utrata krwi była minimalna i wahała się od 2 ml do 10 ml. Największą utratę krwi odnotowano w przypadku zabiegu obrzezania u jednego z dzieci oraz przy wszczepieniu dostępu żylnego u innego dziecka – w obu przypadkach utrata krwi wynosiła 10 ml.

W badaniu GENA-08 tylko w przypadku jednego zabiegu podano informacje na temat utraty krwi. Była ona o 50 ml wyższa od średniej spodziewanej utraty krwi (50 ml), aczkolwiek istotnie niższa od maksymalnej spodziewanej utraty krwi (600 ml).

W analizie nie będą przedstawiane wyniki odnośnie skuteczności **leczenia krwawień** ponieważ wnioskowany program lekowy przewiduje stosowanie preparatu Nuwiq tylko w pierwotnej profilaktyce krwawień; u pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego oraz w wywołaniu tolerancji immunologicznej u pacjentów z powikłaniem w postaci rozwoju inhibitora. Odnośnie wyniki dostępne są w analizie klinicznej wnioskodawcy.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Nuwiq**

Podczas badań klinicznych produktu leczniczego Nuwiq u wcześniej leczonych dzieci (od 2 do 11 lat, n = 58), młodzieży (od 12 do 17 lat, n = 3) i dorosłych (n = 74) z ciężką hemofilią A, zgłoszono łącznie 8 działań niepożądanych leku (6 u dorosłych, 2 u dzieci) u 5 pacjentów (3 dorosłych, 2 dzieci).

Tabela poniżej to klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz poziom preferowanego terminu). Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane są przedstawione według malejącej ciężkości.

**Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego na pacjenta w badaniach klinicznych z udziałem 135 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni z powodu ciężkiej hemofilii A**

Działanie niepożądane		Częstość występowania*
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Układowy zawrót głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w ustach	Niezbyt często



Działanie niepożądane		Częstość występowania*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia Ból w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko czynnikowi VIII	Niezbyt często

\* Wszystkie te działania niepożądane wystąpiły tylko raz. Ponieważ całkowita liczba badanych pacjentów wynosi 135, jeżeli działanie niepożądane wystąpi raz, częstość nie może być mniejsza niż „niezbyt często”.  
[ChPL Nuwiq]

#### Wyniki z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki badań GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09, oraz wyniki badań stanowiących fazy kontynuacji (GENA-04, GENA-11). Łącznie w tych badaniach wzięło udział 135 pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, w tym 59 dzieci w wieku 2-12 lat. W żadnym z badań nie raportowano rozwoju inhibitora, nadwrażliwości bądź transmisji wirusa.

### Charakterystyka ekspozycji na lek

Tabela 35. Charakterystyka ekspozycji na lek

Badanie	Populacja	N	Średnia (zakres) liczba dni ekspozycji na pacjenta	Średnia (zakres) liczba infuzji na pacjenta	Dawka ogółem [IU]	Dawka ogółem [IU/kg]	Średnia (zakres) czas trwania badania [dni]
GENA-01	PTP - dorośli	22	53,3 (18-97)	54,9 (18-115)	135 947 (68 395 - 279 150)	1 835 (768 - 3 443)	342,7 (205 - 674)
GENA-03	PTP - dzieci	59	96,1 (24-152)	97,4 (26-152)	104 813 (24 005 - 374 225)	3 829 (1 050 - 7 180)	208,6 (49 - 338)
GENA-08	PTP - dorośli	32	90,3 (17-105)	91,3 (17-113)	248 516 (61 545 - 389 728)	3 062 (555 - 3 949)	179,9 (39 - 218)
GENA-09	PTP - dorośli	22	97,7 (79-132)	97,9 (79-132)	226 576 (143 500 - 371 250)	3 253 (2 670 - 4 474)	201,8 (191 - 241)
GENA-04*	PTP - dorośli	18	226 (14-299)	228 (14-319)	585 489 (34 000 - 996 550)	6 289 (4 825 - 8 629)	455,6 (33 - 563)
GENA-11*	PTP - dorośli	3	bd	bd	bd	bd	(57 - 93)

\* - faza kontynuacji

Średnia liczba dni ekspozycji w zależności od badania wahała się od 53,3 do 97,7 dnia, a średnia liczba infuzji wynosiła od 54,9 do 97,9, zaś średnia dawka czynnika od 1835 IU/kg do 3839 IU/kg. W pracy GENA-04 (faza kontynuacji badania GENA-09) średnia liczba dni ekspozycji wynosiła 226, średnia liczba infuzji wynosiła 228, a średnia łączna dawka czynnika wynosiła 6289 IU/kg. W badaniu GENA-01 oraz pracy GENA-11, w której przedstawiono wyniki fazy kontynuacji badania GENA-01, Nuwiq stosowano w terapii doraźnej, natomiast w pozostałych pracach stosowano profilaktykę z wykorzystaniem tego preparatu. Średni okres obserwacji w poszczególnych badaniach wahał się od 179,9 dni do 455,6 dni.

**Zdarzenia niepożądane ogółem****Tabela 36. Zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących Nuwiq**

Badanie	Populacja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem [n/N (%)]
GENA-01#	PTP - dorośli	22	6/22 (27,3)*
GENA-03	PTP - dzieci	59	bd
GENA-08	PTP - dorośli	32	3/32 (9,4)*
GENA-09	PTP - dorośli	22	bd
GENA-04\$	PTP - dorośli	18	bd
GENA-11\$	PTP - dorośli	3	0/3 (0)
OGÓŁEM	PTP - dorośli i dzieci	135	79/135 (58,5)

\* - z wykluczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych; # - badanie cross-over (wyniki dla całego okresu obserwacji); \$ - faza kontynuacji

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 79 (58,5%) z 135 pacjentów. U 79 pacjentów raportowano 272 zdarzenia niepożądane. Brak szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów ze zdarzeniami niepożdanymi w populacji pediatrycznej (GENA-03). Najczęstszymi zdarzeniami niepożdanymi, które wystąpiły u 57 ze 135 pacjentów (42,2%), były zdarzenia kwalifikowane do kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze według klasyfikacji układów i narządów (SOC).

**Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem****Tabela 37. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u pacjentów stosujących Nuwiq**

Badanie	Populacja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem [n/N (%)]
GENA-01#	PTP - dorośli	22	0/22 (0)
GENA-03	PTP - dzieci	59	2/59 (3,4)
GENA-08	PTP - dorośli	32	2/32 (9,4)
GENA-09	PTP - dorośli	22	0/22 (0)
GENA-04*	PTP - dorośli	18	1/18 (5,6)
GENA-11*	PTP - dorośli	3	0/3 (0)
OGÓŁEM	PTP - dorośli i dzieci	135	5/135 (3,7)

# - badanie cross-over (wyniki dla całego okresu obserwacji); \* - faza kontynuacji

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 5 (8 zdarzeń) ze 135 pacjentów poddanych profilaktyce lub leczeniu doraźnemu preparatem Nuwiq. W populacji pediatrycznej (badanie GENA-03), stosującej Nuwiq w profilaktyce krwawień, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 2 z 59 dzieci w okresie obserwacji wynoszącym średnio 208,6 dni.

**Ciężkie zdarzenia niepożądane****Tabela 38. Ciężkie zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących Nuwiq**

Badanie	Populacja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem [n/N (%)]
GENA-01#	PTP - dorośli	22	2/22 (9,1)
GENA-03	PTP - dzieci	59	5/59 (8,5)
GENA-08	PTP - dorośli	32	2/32 (6,3)
GENA-09	PTP - dorośli	22	0/22 (0)
GENA-04*	PTP - dorośli	18	0/18 (0)
GENA-11*	PTP - dorośli	3	0/3 (0)
OGÓŁEM	PTP - dorośli i dzieci	135	9/135 (6,7%)

# - badanie cross-over (wyniki dla całego okresu obserwacji); \* - faza kontynuacji

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 9 ze 135 pacjentów uczestniczących w odnalezionych badaniach klinicznych. Łącznie u 9 pacjentów odnotowano 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych, a jeden z nich zakończył się zgonem pacjenta. W populacji pediatrycznej (badanie GENA-03), stosującej Nuwiq w profilaktyce krwawień, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 5 z 59 dzieci w okresie obserwacji wynoszącym średnio 208,6 dni.

**Zgony****Tabela 39. Liczba zgonów u pacjentów stosujących Nuwiq**

Badanie	Populacja	N	Liczba zgonów [n/N (%)]
GENA-01#	PTP – dorośli	22	0/22 (0)
GENA-03	PTP - dzieci	59	0/59 (0)
GENA-08	PTP - dorośli	32	1/32 (3,1)
GENA-09	PTP - dorośli	22	0/22 (0)
GENA-04*	PTP - dorośli	18	0/18 (0)
GENA-11*	PTP - dorośli	3	0/3 (0)
OGÓŁEM	PTP – dorośli i dzieci	135	1/135 (0,7)

# - badanie cross-over (wyniki dla całego okresu obserwacji); \* - faza kontynuacji

W jednym badaniu spośród 6 prac uwzględnionych w analizie odnotowano jeden przypadek zgonu. W badaniu GENA-08, w którym Nuwiq stosowano w profilaktyce u pacjentów dorosłych, pacjent chorujący na padaczkę zmarł w następstwie stanu padaczkowego (jako przyczynę zgonu podano ostrą niewydolność oddechowo-krążeniową). Ostatnią dawkę preparatu Nuwiq podano temu pacjentowi 48 dni przed śmiercią. W opinii badaczy zgon nie miał związku z podaniem czynników krzepnięcia.

**Poszczególne zdarzenia niepożądane****Tabela 40. Poszczególne zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących Nuwiq**

Rodzaj AE	Badanie	Populacja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem [n/N (%)]
Białkomocz	GENA-01#	PTP - dorośli	22	2/22 (9,1)*
Biegunka	GENA-01#	PTP - dorośli	22	2/22 (9,1)*
	GENA-08	PTP - dorośli	32	2/32 (6,3)*
Ból brzucha	GENA-08	PTP - dorośli	32	2/32 (6,3)*
Ból głowy	GENA-08	PTP - dorośli	32	3/32 (9,4)*
Ból pleców	GENA-08	PTP - dorośli	32	2/32 (6,3)*
Gorączka	GENA-01#	PTP - dorośli	22	2/22 (9,1)*
	GENA-08	PTP - dorośli	32	2/32 (6,3)*
Krwawienie z nosa	GENA-08	PTP - dorośli	32	2/32 (6,3)*
Nudności	GENA-08	PTP - dorośli	32	2/32 (6,3)*
Parestezje	GENA-08	PTP - dorośli	32	2/32 (6,3)*
Uraz	GENA-08	PTP - dorośli	32	2/32 (6,3)*
Zapalenie nosogardzieli	GENA-08	PTP - dorośli	32	3/32 (9,4)*

\* - z wykluczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych; # - badanie cross-over (wyniki dla całego okresu obserwacji)

**Tabela 41. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u pacjentów stosujących Nuwiq**

Rodzaj AE	Badanie	Populacja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem [n/N (%)]
Ból głowy	GENA-03	PTP - dzieci	59	1/59 (1,7)
Ból w miejscu wkłucia	GENA-08	PTP - dorośli	32	1/32 (3,1)
Ból pleców	GENA-03	PTP - dzieci	59	1/59 (1,7)
Obecność przeciwciał nie neutralizujących FVIII	GENA-04	PTP - dorośli	18	1/18 (5,6)
Parestezje	GENA-08	PTP - dorośli	32	1/32 (3,1)
Suchość w ustach	GENA-08	PTP - dorośli	32	1/32 (3,1)
Zapalenie w miejscu wkłucia	GENA-08	PTP - dorośli	32	1/32 (3,1)
Zawroty głowy	GENA-08	PTP - dorośli	32	1/32 (3,1)

Wśród zdarzeń niepożądanych o możliwym związku z zastosowanym leczeniem wymienia się: ból głowy, ból w miejscu wkłucia, ból pleców, parestezje, suchość w ustach, odczyn zapalny w miejscu wkłucia oraz zawroty głowy. Dwa z wymienionych zdarzeń niepożądanych o możliwym związku z zastosowanym leczeniem wystąpiły w populacji pediatrycznej (ból głowy oraz ból pleców). Zdarzeniem niepożądanym o prawdopodobnym związku z otrzymanym leczeniem była obecność nie neutralizujących przeciwciał FVIII.

### Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 42. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących Nuwiq

Rodzaj AE	Badanie	Populacja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem [n/N (%)]
Marskość wątroby	GENA-01#	PTP - dorośli	22	1/22 (4,6)
Encefalopatia wątrobowa	GENA-01#	PTP - dorośli	22	1/22 (4,6)
Myśli samobójcze	GENA-01#	PTP - dorośli	22	1/22 (4,6)
Złamanie urazowe	GENA-08	PTP - dorośli	32	1/32 (3,1)
Stan padaczkowy	GENA-08	PTP - dorośli	32	1/32 (3,1)
Infekcja związana z wszczepionym dostępem żylnym	GENA-03	PTP - dzieci	59	1/59 (1,7)
Uraz głowy	GENA-03	PTP - dzieci	59	2/59 (3,4)
Ostre zapalenie migdałków	GENA-03	PTP - dzieci	59	1/59 (1,7)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	GENA-03	PTP - dzieci	59	1/59 (1,7)
Zapalenie dolnych dróg oddechowych	GENA-03	PTP - dzieci	59	1/59 (1,7)
Wylew krwi do stawu	GENA-03	PTP - dzieci	59	1/59 (1,7)

# - badanie cross-over (wyniki dla całego okresu obserwacji)

Wśród wszystkich zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych, 12 zdarzeń były to ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 9 pacjentów i wszystkie z nich wymagały hospitalizacji. Jedno z tych zdarzeń zakończyło się zgonem pacjenta (stan padaczkowy). Odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane to marskość wątroby, encefalopatia wątrobowa, myśli samobójcze, złamanie urazowe, stan padaczkowy, infekcja związana z wszczepionym dostępem żylnym, uraz głowy, ostre zapalenie migdałków, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dolnych dróg oddechowych, wylew krwi do stawu. Wszystkie z wymienionych ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiły jednokrotnie z wyjątkiem urazu głowy, który raportowano dwukrotnie. Żadne z przedstawionych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane jako mające związek z otrzymanym leczeniem i w większości były to zdarzenia odwracalne (z wyjątkiem marskości wątroby).

U 5 dzieci wystąpiło 7 z 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych. Były to: uraz głowy (u dwóch pacjentów), zapalenie w miejscu wszczepienia dostępu żylnego, ostre zapalenie migdałków, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dolnych dróg oddechowych oraz wylew krwi do stawu.

W badaniach włączonych do analizy dotyczących populacji wcześniej leczonej nie stwierdzono przypadków rozwoju inhibitora<sup>9</sup> (w pracy GENA-04 u jednego pacjenta stwierdzono obecność przeciwciał FVIII, jednak nie były to przeciwciała neutralizujące) ani utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wg wstępnych wyników badania GENA-05 dla 12 pacjentów **wcześniej nieleczonych FVIII**, którzy rozpoczęli leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq, u jednego z nich odnotowano rozwój inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze po 5 dniach ekspozycji. Pacjent kontynuował przyjmowanie preparatu Nuwiq w dawce 50 IU/kg masy ciała co drugi dzień. Nie stwierdzono u tego pacjenta obecności inhibitora po 6 tygodniach stosowania profilaktyki w tym schemacie.

#### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nuwiq znajduje się na liście leków „**dotatkowo monitorowanych**”<sup>10</sup>, które oznaczone są symbolem czarnego odwróconego trójkąta widniejącym na ulotce dołączonej do opakowania oraz w informacji przeznaczony dla pracowników opieki zdrowotnej. Symbol czarnego trójkąta oznacza, że dany lek jest monitorowany jeszcze staranniej niż inne. Jest to zazwyczaj 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.

##### Informacje z ChPL - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

###### Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego podawanego drogą dożylną, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Nuwiq zawiera śladowe ilości ludzkich komórek gospodarza innych niż czynnik VIII. Jeżeli wystąpią objawy nadwrażliwości, należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi i anafilaksja. W przypadku wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodne ze standardami medycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

###### Inhibitory

Powstawanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) czynnika VIII jest znanym powikłaniem w trakcie leczenia pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII i są oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza za pomocą zmodyfikowanego testu Bethesda. Ryzyko wystąpienia inhibitorów jest związane z ekspozycją na czynnik VIII i jest największe w ciągu pierwszych 20 dni leczenia. Rzadko inhibitory mogą wystąpić po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

Po zmianie jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny, obserwowano przypadki nawrotu powstawania inhibitorów (niskie miano) u wcześniej leczonych pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie powstawaniem inhibitorów, którzy uprzednio byli poddani ekspozycji trwającej ponad 100 dni. Z tego powodu zalecana jest dokładna obserwacja pacjentów w kierunku występowania inhibitorów po każdej zmianie produktu.

Ogólnie wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII powinni być uważnie obserwowani pod kątem występowania inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne. Jeżeli oczekiwany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII nie zostaje osiągnięty lub jeśli nie można opanować krwawienia przy zastosowaniu odpowiedniej dawki, należy przeprowadzić diagnostykę w celu sprawdzenia ewentualnej obecności inhibitora czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie czynnikiem VIII może nie być skuteczne i należy rozważyć inny sposób leczenia, taki jak indukcja

<sup>9</sup> Założoną metodą oznaczania inhibitora oraz określania jego miana była metoda Bethesda w modyfikacji Nijmegen.

<sup>10</sup> Lista leków dotatkowo monitorowanych – ostatnia aktualizacja 24/06/2014. [dostęp 24.07.2015 r.], [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf)

Leki dotatkowo monitorowane [dostęp 24.07.2015 r.], [http://www.urpl.gov.pl/system/files/Komunikat\\_dotatkowe\\_monitorowanie\\_wersja\\_polska.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/files/Komunikat_dotatkowe_monitorowanie_wersja_polska.pdf)



tolerancji immunologicznej (ITI). Postępowanie lecznicze u takich pacjentów powinno być prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z hemofilią i inhibitorami czynnika VIII.

#### Powikłania związane z cewnikami

Jeżeli wymagany jest centralny cewnik żylny (CVAD), należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z CVAD, takie jak zakażenia miejscowe, bakteriemia i zakrzepica w miejscu umieszczenia cewnika.

Zdecydowanie zaleca się, aby zawsze podczas podawania pacjentowi produktu leczniczego Nuwiq zapisywać imię i nazwisko pacjenta oraz numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem i serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych (zawartość sodu)

Niniejszy produkt leczniczy zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę. Jednak z uwagi na masę ciała oraz dawkowanie, pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy to uwzględnić, jeżeli pacjent stosuje dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

[Źródło: ChPL Nuwiq]

#### Informacje ze strony EMA, FDA oraz URPLWMIpB

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa na stronach internetowych EMA, FDA oraz URPLWMIpB.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

#### **Skuteczność kliniczna**

W analizie uwzględniono 7 badań klinicznych: 2 spośród 7 włączonych badań (GENA-01 i GENA-09) to badania randomizowane typu **cross-over**, w których simoktokog alfa porównano z innym rekombinowanym VIII czynnikiem krzepnięcia w odniesieniu do parametrów farmakokinetycznych (w badaniu GENA-01 z preparatem Kogenate FS (oktokog alfa), a w badaniu GENA-09 z pełnołańcuchowym preparatem Kogenate/Helexate (oktokog alfa)). W obu pracach po zakończeniu fazy randomizowanej badania (faza I) wszyscy pacjenci kontynuowali udział w badaniu, stosując profilaktykę preparatem simoktokog alfa bez grupy kontrolnej (faza II). W pracy GENA-09 simoktokog alfa porównano z rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia pierwszej generacji, dlatego w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące fazy II bez grupy kontrolnej. Pozostałe włączone do analizy prace to badania eksperymentalne **bez grupy kontrolnej**, które stanowią pod względem metodologicznym opisy serii przypadków, gdzie oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo simoktokog alfa. Spośród 5 badań bez grupy kontrolnej dwie prace stanowią fazę kontynuacji badań randomizowanych (GENA-04 i GENA-11).

Łącznie w 7 włączonych do analizy badaniach klinicznych uczestniczyło 147 mężczyzn z ciężką hemofilią A, z czego 135 pacjentów było **wcześniej leczonych VIII czynnikami krzepnięcia** (GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 oraz fazy kontynuacji – GENA-04 i GENA-11), natomiast 12 chorych **nie otrzymywało wcześniej terapii VIII czynnikami krzepnięcia** (GENA-05). W przypadku badania GENA-05 wyniki dla 12 chorych to wyłącznie **wstępne dane**, a w badaniu zaplanowano udział 100 pacjentów (zakończenie badania planowane jest na rok 2018). W większości badań klinicznych uczestniczyli dorośli pacjenci i tylko w jednej pracy dotyczącej pacjentów wcześniej leczonych (GENA-03) uczestniczyły dzieci (w wieku 2-12 lat, dodatkowo 2 pacjentów w badaniu GENA-01 było w wieku pomiędzy 12 a 18 rokiem życia). **Brak danych dla dzieci w wieku poniżej 2 lat.** We wszystkich badaniach populację stanowili pacjenci z udokumentowaną wcześniej ciężką hemofilią A (FVIII:C  $\leq$ 1%). Okres obserwacji w badaniach klinicznych wynosił co najmniej 6 miesięcy (do 5 lat w przypadku badania GENA-05, dla którego brak ostatecznych wyników).

Ogólnie, pod względem zgodności populacji z populacją wnioskowaną, najważniejsze jest badanie GENA-05 mające ocenić immunogenność, skuteczność (profilaktyki, leczenia doraźnego i profilaktyki okołozabiegowej), bezpieczeństwo i tolerancję ludzkiego rekombinowanego czynnika krzepnięcia **u wcześniej nieleczonych pacjentów bez ograniczeń wiekowych**. Jest to jednak badanie w toku.

Na chwilę obecną:

- populacja analizowana w badaniach nie odpowiada populacji wnioskowanej – w włączonych badaniach uczestniczyli pacjenci w różnych grupach wiekowych (ogólnie do 65 r.ż. + pojedynczy pacjenci w wieku >65 lat), ale zawsze powyżej 2 roku życia (**brak danych dla dzieci w wieku poniżej 2 lat**), **wcześniej leżeni** czynnikami krzepnięcia rekombinowanymi lub osoczopochodnymi

(wymagany czas ekspozycji był zróżnicowany w poszczególnych badaniach i wynosił minimalnie 50 lub 150 dni); przy czym brak jest wyodrębnionych danych dla populacji wcześniej nieleczonej czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego populację docelową stanowią natomiast pacjenci w wieku  $\leq 26$  r.ż., z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) nieleczeni wcześniej z użyciem osoczopochodnego czynnika VIII, kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień zgodnie z zapisem programu lekowego. Ponadto, w programie uwzględniono populację wymagającą założenia centralnego dostępu żylnego oraz wywoływanie tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią A powikłaną nowopowstałym inhibitorem. Badanie w grupie nieleczonej uprzednio czynnikami krzepnięcia jest w toku, a jego zakończenie planowane jest na IV kwartał 2018 r. (zgodnie ze statusem tego badania w bazie clinicaltrials.gov, rekrutację do tego badania prowadzi także jeden z warszawskich ośrodków);

- brak jest badań **porównujących efektywność kliniczną** produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) z alternatywną opcją terapeutyczną (produkt leczniczy Advate) **pod względem klinicznych punktów końcowych** istotnych z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej. Dostępne dane porównawcze (Nuwiq vs Kogenate FS) ograniczają się do **parametrów farmakokinetycznych**. Na zasadzie *pharmacokinetic-based bridging* wnioskodawca argumentuje, że wykazanie biorównoważności obu technologii w zakresie parametrów farmakokinetycznych można przełożyć na założenie o zbliżonej skuteczności. Takie podejście dotknięte jest jednak ograniczeniami;
- badanie biorównoważności pomiędzy produktem Nuwiq a produktem Kogenate FS przeprowadzono na małej populacji pacjentów (N=22), pomiaru dokonywano do 48 h od pojedynczego podania leku. Wyniki dla poszczególnych parametrów farmakokinetycznych wnioskodawca podał jako średnie geometryczne wraz z **odchyleniem standardowym**, które dla AUC, T1/2, MRT i CL było znacznie **wyższe** w przypadku produktu Nuwiq, co sugeruje że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate FS;
- analizę i wnioskowanie o efektywności klinicznej leku ocenianego oparto na badaniach (lub ich poszczególnych fazach) typu **single-arm**,<sup>11</sup> które cechowały się **niepełnym raportowaniem** wyników w zakresie efektywności klinicznej i brakiem możliwości pełnej weryfikacji;
- w badaniach włączonych do analizy w profilaktyce krwawień Nuwiq stosowano najczęściej w dawce 30-40 IU/kg m.c. co drugi dzień, z możliwością zwiększenia dawki. Dawkowanie przewidziane w programie lekowym to 25-40 IU/kg m.c. 1-3 razy w tygodniu u dzieci poniżej 2 roku życia lub 2-3 razy w tygodniu u pacjentów powyżej 2 roku życia. Dawkowanie przewidziane w badaniu GENA-05 prowadzonym wśród wcześniej nieleczonych pacjentów to **50 IU/kg m.c. co drugi dzień**;
- ze względu na fakt, iż w populacji pacjentów włączonych do badań z zastosowaniem simoktokogu alfa nie wystąpił inhibitor **nie była możliwa ocena skuteczności produktu w indukcji tolerancji immunologicznej** w porównaniu do Advate (**indukcja tolerancji immunologicznej jest elementem programu lekowego przedstawionego do wniosku**). Z badań włączonych do analizy dotyczących wcześniej leczonych pacjentów wykluczani byli chorzy z obecnością inhibitora stwierdzoną w momencie rekrutacji do badania bądź w przeszłości;
- ze względu na fakt, iż rejestracja leku Nuwiq miała miejsce w 2014 r. **brak jest badań oceniających bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji w ramach rutynowej praktyki klinicznej**;
- brak jest badań oceniających efektywność kliniczną czynników krzepnięcia **w populacji kobiet** z ciężką hemofilią A. Należy wspomnieć, że współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski i wynosi 0,1 zachorowań/100 tys. kobiet rocznie;
- dane dotyczące skuteczności simoktokogu alfa w leczeniu krwawień podczas zabiegów chirurgicznych są **ograniczone**;
- brak danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania preparatu Nuwiq u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią A oraz możliwych interakcji z innymi lekami;
- do analizy włączone zostały publikacje dostępne jedynie w postaci **abstraktów bądź doniesień konferencyjnych**, co uargumentowano chęcią zmniejszenia ryzyka nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

<sup>11</sup> W rozpatrywanym przypadku zastosowanie placebo jako komparatora byłoby nieetyczne ze względu na ryzyko poważnych krwawień.

## Wyniki (dla populacji zgodnej z wnioskowaną)

Wstępne wyniki pracy GENA-05 zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego i zawierają wyłącznie informacje dotyczące liczby pacjentów, u których rozwinął się inhibitor. Obecność inhibitora testowano przy użyciu zmodyfikowanej metody Bethesda, najpierw co 3-4 dni ekspozycji (dla pierwszych 20 dni ekspozycji), następnie co 10-12 dni ekspozycji (dla 21-100 dni ekspozycji), ale nie rzadziej niż co 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia.

Wśród 12 pacjentów wcześniej nieleczonych FVIII, którzy rozpoczęli terapię preparatem Nuwiq, u jednego z nich odnotowano rozwój inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze po 5 dniach ekspozycji. Pacjent kontynuował przyjmowanie preparatu Nuwiq w dawce 50 IU/kg masy ciała co drugi dzień. Nie stwierdzono u tego pacjenta obecności inhibitora po 6 tygodniach stosowania profilaktyki w tym schemacie.

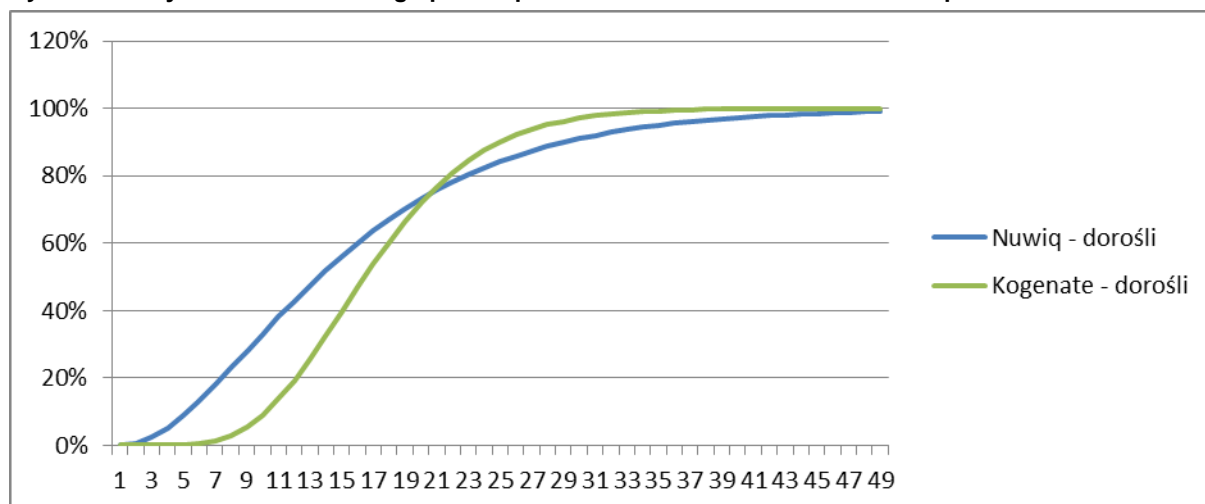
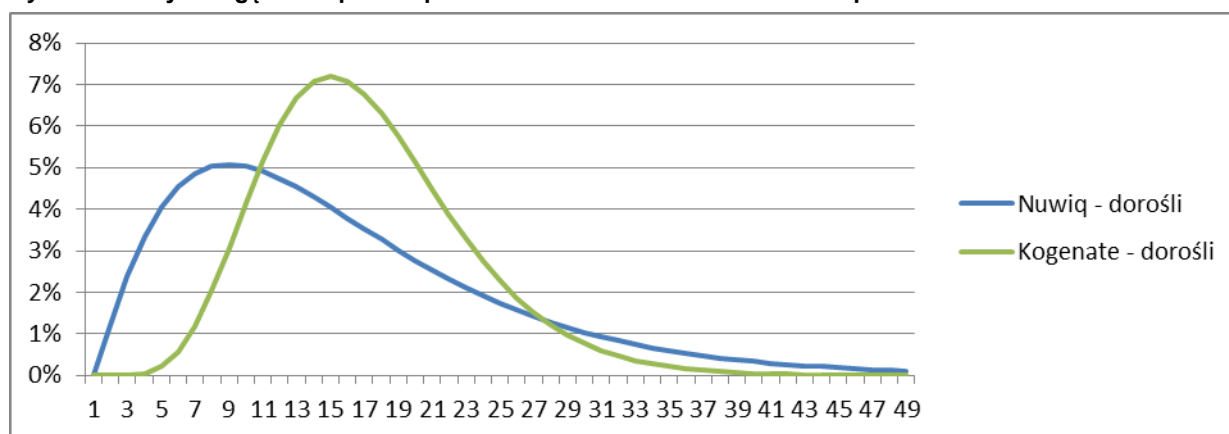
## Badanie biorównoważności

W rejestracyjnym badaniu biorównoważności GENA-01 (Nuwiq vs Kogenate FS) współczynnik średnich geometrycznych dla pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu po jednorazowej dawce wynosił 0,98 [95% CI: 0,87-1,11], co wskazuje na biorównoważność porównywanych produktów ponieważ przedział ufności współczynnika średnich geometrycznych mieści się w zakresie 80%-125%. **Zwraca uwagę, że odchylenie standardowe dla AUC, T1/2, MRT i CL jest znacznie wyższe w przypadku produktu Nuwiq niż Kogenate FS, co sugeruje że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate FS.**

Rozpatrując czas półtrwania (parametr T1/2) porównywanych leków należy zauważyć, że pomimo iż średnie wartości są zbliżone (średnia Nuwiq – 14,73h; średnia Kogenate – 16,14h) to odchylenia standardowe znacznie się od siebie różnią (SD Nuwiq – 9,96; SD Kogenate – 5,88). Na podstawie powyższego można stwierdzić, że czas półtrwania leku Nuwiq charakteryzuje się dużo większym zróżnicowaniem w organizmie pacjenta. W przypadku profilaktyki pierwotnej hemofilii A szczególne znaczenie ma, aby stężenie czynnika krzepnięcia nie spadało poniżej pewnej, minimalnej wartości (można przyjąć za taką granicę wartość 1% normy stężenia czynnik VIII – wtedy hemofilia definiowana jest jako jej ciężka postać). Sytuacja gdy stężenie czynnika VIII w organizmie pacjenta spada poniżej minimalnej wartości jest niebezpieczna, natomiast jeśli stężenie czynnika VIII jest wyższe od pewnego poziomu nie generuje to już dodatkowej korzyści. Z tego powodu należy rozważyć prawdopodobieństwo sytuacji spadku poziomu czynnika VIII u leczonego pacjenta poniżej wartości minimalnej. Według zapisów proponowanego programu lekowego dawka czynnika VIII na kg masy ciała wynosi od 25 do 40 j.m. Zakładając, że leczony pacjent nie posiada praktycznie natywnego czynnika VIII (kryterium włączenia do programu lekowego jest ciężka postać hemofilii – stężenie czynnika VIII poniżej 1% normy), po podaniu jednorazowej dawki stężenie FVIII w jego osoczu wzrasta do poziomu około 60-85% normy. Przyjmując średnią wartość dawki (32,5 j.m./kg m.c.) stężenie FVIII po podaniu dawki czynnika wynosi ok. 75%. Program lekowy zakłada dawkowanie leku 1-3 razy w tygodniu, więc najczęściej pacjent będzie otrzymywał FVIII co 2,33 dnia.

Zakładając, że pacjent otrzyma dawkę FVIII, która spowoduje wzrost stężenia czynnika w osoczu pacjenta do poziomu 75% normy to minimalny czas półtrwania, dla którego stężenie leku we krwi osiągnie 1% normy po 2,33 dniach wynosi 8,9 h. W przypadku gdy czas półtrwania leku będzie krótszy pacjent będzie zagrożony spadkiem stężenia czynnika krzepnięcia poniżej poziomu 1% normy po minimalnym czasie odpowiadającym odstępowi między dawkami (2,33 dnia przy dawkowaniu 3 x tydzień). Przyjmując, że dane dla parametru T1/2 dla leku Nuwiq i Kogenate mają rozkład gamma, wartości średnie odpowiednio 14,73 i 16,14 oraz odchylenie standardowe odpowiednio 9,96 i 5,88, można oszacować, że w przypadku leku Nuwiq czas półtrwania krótszy niż 8,9 h będzie dotyczył około **32%** pacjentów natomiast w przypadku leku Kogenate około **8%** pacjentów. Należy również zauważyć, że w przypadku czasu półtrwania równego lub krótszego 3,8 h pacjent już 1 dzień po podaniu leku osiąga niebezpiecznie niski poziom FVIII na poziomie 1%. W przypadku leku Nuwiq jest to prawdopodobne u około **8%** pacjentów gdy w przypadku leku Kogenate u **0,1%** pacjentów.

Poniżej przedstawiono wykresy przedstawiające skumulowany odsetek pacjentów w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) oraz wykres rozkładu gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) dla leków Nuwiq i Kogenate. Wykorzystano dane z badania GENA-01 oraz założenie, że parametr ten ma rozkład gamma.

**Rysunek 1. Wykres skumulowanego prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania****Rysunek 2. Wykres gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania**

Jak przedstawiono powyżej porównywane leki pomimo, że spełniają kryterium biorównoważności mogą się dosyć znacznie między sobą różnić. Czas półtrwania leku ( $T_{1/2}$ ) jest parametrem mającym duże znaczenie w przypadku profilaktyki pierwotnej hemofilii A. Dane z badania GENA-01 sugerują, że lek Nuwiq cechuje się gorszym rozkładem tego parametru od leku Kogenate. Należy zauważyć, że w celu dokładnego zbadania rzeczywistego rozkładu tego parametru należałoby analizować dane poszczególnych pacjentów. Precyzyjne wnioskowanie jest również ograniczone niską liczebnością próby badanej.

**Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości preparatu Nuwiq (simoktokog alfa) nad obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki badań GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09, oraz wyniki badań stanowiących fazy kontynuacji (GENA-04, GENA-11). Łącznie w tych badaniach wzięło udział 135 pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, w tym 59 dzieci w wieku 2-12 lat.

Wśród wszystkich zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych, 12 zdarzeń były to ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 9 pacjentów i wszystkie z nich wymagały hospitalizacji. Jedno z tych zdarzeń zakończyło się zgonem pacjenta (stan padaczkowy). Odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane to marskość wątroby, encefalopatia wątrobowa, myśli samobójcze, złamanie urazowe, stan padaczkowy, infekcja związana z wszczepionym dostępowym żylnym, uraz głowy, ostre zapalenie migdałków, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dolnych dróg oddechowych, wylew krwi do stawu. Wszystkie z wymienionych ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiły jednokrotnie z wyjątkiem urazu głowy, który raportowano dwukrotnie. Żadne z przedstawionych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane jako mające związek z otrzymanym leczeniem i w większości były to zdarzenia odwracalne (z wyjątkiem marskości wątroby).



U 5 dzieci wystąpiło 7 z 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych. Były to: uraz głowy (u dwóch pacjentów), zapalenie w miejscu wszczepienia dostępu żylnego, ostre zapalenie migdałków, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dolnych dróg oddechowych oraz wylew krwi do stawu.

W badaniach włączonych do analizy dotyczących populacji wcześniej leczonej nie stwierdzono przypadków rozwoju inhibitora (w pracy GENA-04 u jednego pacjenta stwierdzono obecność przeciwciał FVIII, jednak nie były to przeciwciała neutralizujące) ani utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wg wstępnych wyników badania GENA-05 dla 12 pacjentów **wcześniej nieleczonych FVIII**, którzy rozpoczęli leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq, u jednego z nich odnotowano rozwój inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze po 5 dniach ekspozycji. Pacjent kontynuował przyjmowanie preparatu Nuwiq w dawce 50 IU/kg masy ciała co drugi dzień. Nie stwierdzono u tego pacjenta obecności inhibitora po 6 tygodniach stosowania profilaktyki w tym schemacie.

Nuwiq znajduje się na liście leków „**dodatkowo monitorowanych**”, które oznaczone są symbolem czarnego odwróconego trójkąta widniejącym na ulotce dołączonej do opakowania oraz w informacji przeznaczonej dla pracowników opieki zdrowotnej.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego prace dotyczyły porównania kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania profilaktyki krwawień względem leczenia na żądanie u pacjentów z ciężką hemofilią A (z zastosowaniem różnych VIII czynników krzepnięcia). Większość odnalezionych analiz ekonomicznych to analizy kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności i ze względu na inny cel oraz zakres w porównaniu z celem i zakresem niniejszej analizy, nie można porównać wyników uzyskanych w niniejszej pracy do wyników tych analiz ekonomicznych.

Żadna z odnalezionych analiz nie dotyczyła ocenianej interwencji (simoktokog alfa). W żadnej z prac nie porównywano również pomiędzy sobą rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce w ramach proponowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)” produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A.

#### Technika analityczna

Technika minimalizacji kosztów. Na podstawie wyników badania mającego dowieść biorównoważności przyjęto założenie o braku istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

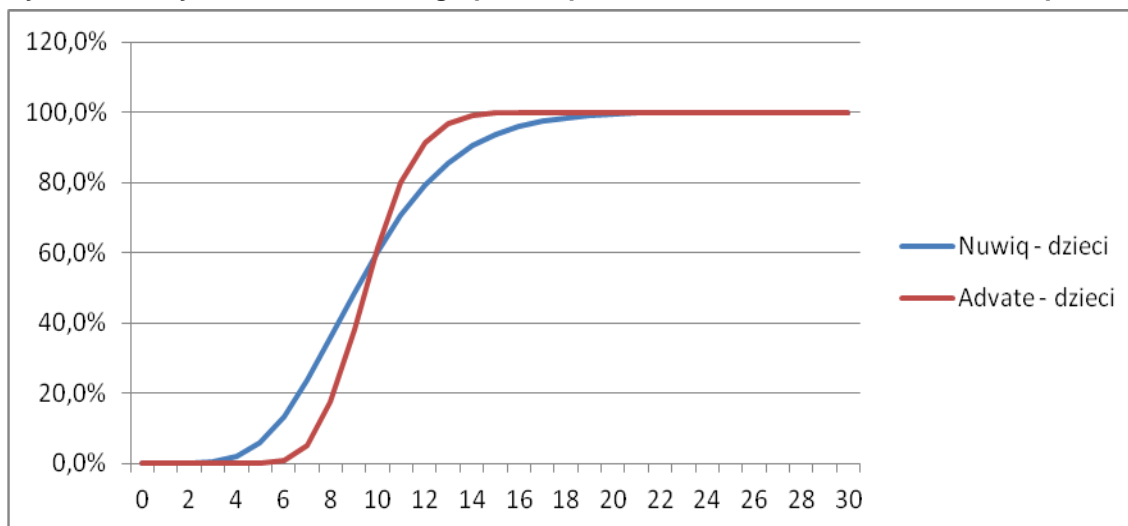
Należy zauważyć, że badanie dowodzące biorównoważności pomiędzy produktem Nuwiq a produktem Kogenate FS przeprowadzono na małej populacji pacjentów (N=22). W celu wykazania biorównoważności niezbędne jest jedynie wykazanie że współczynniki AUC (pola powierzchni pod krzywą) są zbliżone – (90% CI dla tego współczynnika musi mieścić się za zakresie 0,8-1,25, aby zgodnie z wytycznymi EMA wykazać biorównoważność). W rzeczonym badaniu (GENA-01) jedynym analizowanym statystycznie parametrem było AUC, analizę pozostałych parametrów wykonali autorzy analiz wnioskodawcy. Należy podkreślić, że pomimo zbliżonych średnich wartości kluczowych parametrów (T1/2, MRT, CL) odchylenia standardowe znacznie się różniły (były znacznie wyższe w przypadku leku Nuwiq), co sugeruje, że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate. Założenie o brak różnic oparto jedynie na badaniu GENA-01, nie zostało ono poparte badaniami uwzględniającymi twarde punkty końcowe. Należy również zwrócić uwagę, że badanie GENA-01 obejmowało głównie pacjentów dorosłych (na 22 badanych jedynie 2 było w wieku 12-18 lat), a proponowany program lekowy, w pierwszych latach jego funkcjonowania, obejmować będzie populację dziecięcą (pacjenci nowozdiagnozowani, wcześniej nie leczeni – według danych NFZ średni wiek takich

pacjentów, w momencie rozpoznania to ok. 1,02 roku), więc dla populacji wnioskowanej brak danych klinicznych.

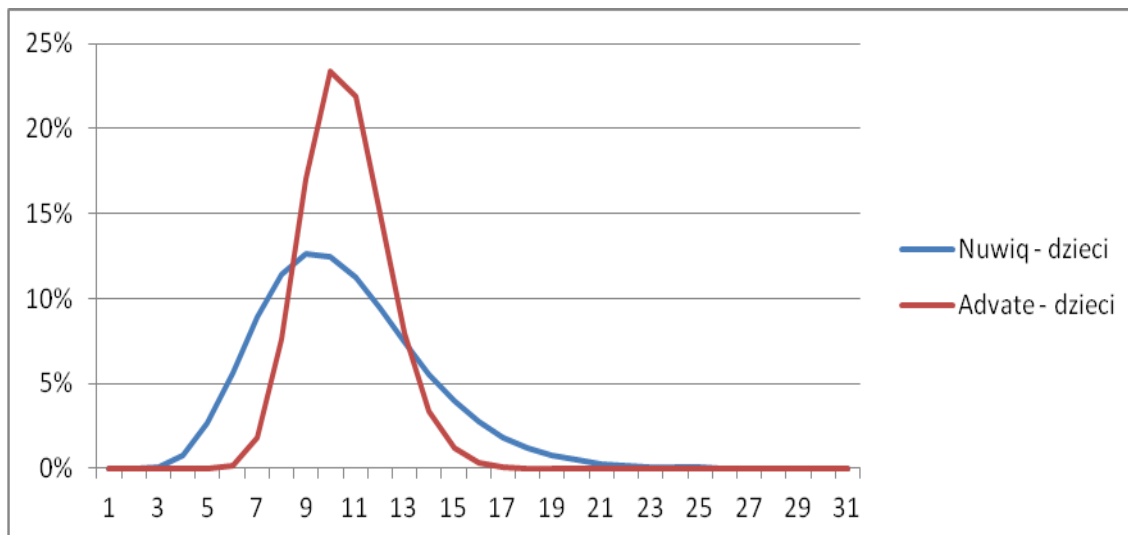
Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że brak jest dowodów dla porównania Nuwiq vs Advate. Analitycy Agencji dokonali zestawienia wyników farmakokinetycznych na podstawie danych z ChPL dla produktów leczniczych Nuwiq i Advate. Należy podkreślić, że zestawiane dane nie pochodzą z badania porównawczego, ale z zupełnie niezależnych badań, populacja badana w przypadku leku Nuwiq obejmowała 13 pacjentów w wieku 2-5 lat, natomiast w przypadku leku Advate 30 pacjentów w wieku poniżej 6 lat, ale z wyłączeniem niemowląt (brak precyzyjnej definicji wieku danych podgrup w ChPL Advate). Poniższe zestawienie nie ma charakteru porównawczego.

W odniesieniu do parametru AUC w przypadku leku Nuwiq, u dzieci w wieku 2-5 lat, parametr ten przyjmuje wartość  $11,7 \pm 5,3$  j.m.\*h/ml, natomiast w przypadku leku Advate, dla dzieci młodszych niż 6 lat, ale starszych niż niemowlęta AUC wynosi  $11,8 \pm 4,32$  j.m.\*h/ml. Wartości AUC dla zestawianych interwencji są na bardzo zbliżonym poziomie, również ich odchylenia standardowe nie różnią się znacznie między sobą. W odniesieniu do czasu półtrwania ( $T_{1/2}$ ) średnia wartość tego parametru dla leku Nuwiq wynosiła  $9,5 \pm 3,3$  h, natomiast dla leku Advate  $T_{1/2}$  oszacowano na  $9,6 \pm 1,7$  h. Wartość średnia parametru  $T_{1/2}$  zestawianych interwencji jest bardzo zbliżona, jednak wartość odchylenia standardowego w przypadku leku Nuwiq jest prawie dwa razy większa. Poniżej przedstawiono wykresy przedstawiające skumulowany odsetek pacjentów w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) oraz wykres rozkładu gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) dla leków Nuwiq i Advate. Wykorzystano dane pochodzące z ChPL Nuwiq i ChPL Advate oraz przyjęto założenie, że parametr  $T_{1/2}$  ma rozkład gamma.

**Rysunek 3. Wykres skumulowanego prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania**



**Rysunek 4. Wykres gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania**





Czas półtrwania leku ( $T_{1/2}$ ) jest parametrem mającym duże znaczenie w przypadku profilaktyki pierwotnej hemofilii A. Powyższe dane sugerują, że lek Nuwiq cechuje się dosyć szerokim rozkładem tego parametru i istnieje w jego przypadku prawdopodobieństwo, że u części pacjentów parametr ten będzie mógł przyjąć niskie wartości (zakładając, że pacjent otrzyma dawkę FVIII, która spowoduje wzrost stężenia czynnika w osoczu pacjenta do poziomu 75% normy to w przypadku czasu półtrwania równego lub krótszego 3,8h pacjent już 1 dzień po podaniu leku osiąga niebezpiecznie niski poziom FVIII na poziomie 1 % - szczegóły patrz „Ocena analizy klinicznej – wyniki analizy skuteczności”, rozdział 3.3.2). W przypadku leku Nuwiq wartość  $T_{1/2}$  na poziomie 3,8h i mniej może dotyczyć poniżej 2% pacjentów. Na podstawie rozkładu dla leku Advate można stwierdzić, że  $T_{1/2}$  na poziomie 3,8h i mniej może dotyczyć poniżej 0,001% pacjentów.

Powyższe zestawienie należy interpretować z dużą ostrożnością (nie można traktować go jako porównania), dane nie pochodzą z badania porównawczego oraz nie odnoszą się do identycznych populacji. Należy również zauważyć, że dane dla leku Nuwiq bazują na niższej wielkości próby ( $n=13$ ) niż dane dla leku Advate ( $n=30$ ). W celu wyciągnięcia jednoznacznych wniosków należałoby przeprowadzić badanie porównawcze na większej liczbie pacjentów.

Uwagi przedstawione powyżej sugerują, że brak jest precyzyjnych i jednoznacznych danych aby można było założyć z całą pewnością, że porównywane interwencje są sobie równoważne pod względem skuteczności klinicznej, co obniża wiarygodność niniejszej analizy.

### **Porównywane interwencje**

Nuwiq (simoktokog alfa) porównano z rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji. Przyjęto założenie, że rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji (oktokog alfa - rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia minimum drugiej generacji, który jest obecnie finansowany ze środków publicznych – produkty lecznicze Advate oraz Kogenate Bayer) to jedyne opcje terapeutyczne dla rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia czwartej generacji, które są stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce w postępowaniu u pacjentów z hemofilią A.

### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę, że dane NFZ (wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii) wynika, że w rozpatrywanym wskazaniu stosowany jest jedynie lek Advate i to on stanowi najlepszy komparator. W AKL przedstawiono badanie mające dowieść biorównoważności leku Nuwiq jedynie z lekiem Kogenate FS, brak natomiast jakichkolwiek dowodów dla porównania bezpośredniego Nuwiq vs Advate, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy (patrz „Ocena doboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy”).

### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która ze względu na sposób finansowania rozpatrywanego świadczenia (brak kosztów po stronie pacjentów) jest równoważna perspektywie poszerzonej (NFZ + pacjent).

### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę, że o ile wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta są równoważne, to wyniki z perspektywy świadczeniodawcy mogą odbiegać od wyników z obu wyżej wymienionych perspektyw. Dodatkowo należy zauważyć, że w przypadku gdy cena leku jest wyższa niż wysokość limitu finansowania może dojść do sytuacji braku rzeczywistej refundacji ponieważ zgodnie z art. 9 ust. 2 ustawy o refundacji: „Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, o którym mowa w art. 6 ust. 1 pkt 1–3, **świadczeniodawca jest obowiązany nabywać po cenie nie wyższej niż rządowa cena zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, stanowiącego podstawę limitu**, uwzględniając liczbę DDD leku, jednostek środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego w opakowaniu albo liczbę jednostkowych wyrobów medycznych, albo liczbę jednostek wyrobu medycznego, powiększoną o marżę nie wyższą niż rządowa marża hurtowa, a w przypadku nabywania od podmiotu innego niż przedsiębiorca prowadzący obrót hurtowy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne – po cenie nie wyższej niż rządowa cena zbytu.”

Jednak w rozpatrywanym przypadku do refundacji danego leku dochodzi w wyniku przetargu, więc ceny leków widniejące na Obwieszczeniu MZ nie odzwierciedlają rzeczywistych cen leków, które wygrały dany przetarg na rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia. Można więc założyć, że świadczeniodawca nabędzie lek po cenie niższej niż limit finansowania i nie dojdzie do opisanej wyżej sytuacji.

## Horyzont czasowy

Ponieważ przyjęto założenie, że porównywane interwencje nie różnią się pod względem efektywności klinicznej, ich wpływ na stan pacjenta jest taki sam. Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów) nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Długość przyjętego horyzontu czasowego analizy zależy od analizowanego wskazania i wynosi 1 rok dla pierwotnej profilaktyki krwawień oraz jest równa długości czasu leczenia w przypadku pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego (10 dni).

## Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy nie przeprowadzono dyskontowania.

## Model i kluczowe założenia analizy

Ze względu na przyjęte założenia (brak różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami), a co za tym idzie na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) nie przeprowadzono modelowania efektów zdrowotnych. Wnioskodawca przedstawił prosty model, wykonany w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel, służący do szacowania kosztów porównywanych interwencji.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry przyjęte przez autorów analizy wnioskodawcy.

Tabela 43. Dane wejściowe modelu w ramach analizy podstawowej

Parametr	Wartość	
	dzieci ≤2 r.ż.	dzieci >2 r.ż.
<b>Pierwotna profilaktyka krwawień</b>		
Masa ciała pacjenta [kg]	9,57	39,20
Liczba podań / tydz.	2	2,5
Dawka [j.m. / kg m.c.]	32,5	32,5
Roczny koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia [PLN]	650,00	
Roczny koszt diagnostyki [PLN]	4 160,00	
Koszt 1 podania rFVIII [PLN]	53,01	
Koszt rFVIII [PLN / j.m.]*	Nuwiq	3,0391**
	rFVIII	3,0391
<b>Założenie centralnego dostępu żylnego</b>		
Masa ciała pacjenta [kg]	35,80	
Dawka [j.m. / kg m.c.]	565	
Koszt podania rFVIII [PLN]	0,00	
Koszt rFVIII [PLN / j.m.]*	Nuwiq	3,0391**
	rFVIII	3,0391

\* - ceny hurtowe brutto

\*\* - cena wnioskowanego leku jest równa limitowi finansowania w grupie limitowej 1091.1, na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Założenie to jest prawidłowe dla analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta. Cena hurtowa brutto za 1 j.m. zgodna z ceną przedstawioną we wniosku refundacyjnym dla leku Nuwiq wynosi                     

Koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w ramach proponowanego programu lekowego przyjęto na takim samym poziomie jak koszty w obecnie funkcjonującym programie lekowym B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Koszty przyjęte w ramach niniejszej analizy przedstawiono w powyższej tabeli.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach proponowanego programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Przyjęto założenie, że produkt leczniczy Nuwiq (simoktokog alfa) zostanie dołączony do istniejącej grupy limitowej 1090.1, „Factor VIII coagulationis humanus recombinata”, w której znajdują się wszystkie

obecnie refundowane rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia (bez względu na generację). W ramach analizy założono również, że podstawa limitu finansowania w grupie limitowej 1090.1 nie ulegnie zmianie po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq.

### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Na dzień przekazywania AWA podstawę limitu w tej grupie wyznacza lek Recombinate 250 IU, kod EAN 5909990083343. Należy zauważyć, że w czasie składania rozpatrywanego wniosku refundacyjnego podstawę limitu w tej grupie wyznaczał lek Kogenate Bayer w dawce 1000 j. m., kod EAN: 5909990020799. Koszt za j. m. rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia odpowiada kosztowi za j. m. podstawy limitu. Na dzień składania wniosku koszt za j. m. podstawy limitu wynosił 3,0391 PLN (taki właśnie koszt przyjęli autorzy AE wnioskodawcy), natomiast na dzień przekazywania AWA koszt za 1 j. m. podstawy limitu wynosi 3,0436. Wysokość limitu finansowania w grupie limitowej 1090.1, „Factor VIII coagulationis humanus recombinatę” uległa więc zwiększeniu o ok. 0,15%.

### **Analiza wrażliwości**

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, którą przeprowadzono dla parametrów obciążonych niepewnościami oszacowań i mających wpływ na wyniki:

- masa ciała pacjentów z hemofilią A,
- liczba podań / tydzień rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia,
- średnia jednorazowa dawka rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości parametrów przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości:

**Tabela 44. Dane wejściowe modelu w ramach analizy wrażliwości**

		Wartość	
		dzieci ≤2 r.ż.	dzieci >2 r.ż.
<b>Pierwotna profilaktyka krwawień</b>			
Masa ciała pacjenta [kg]	MIN	7,66	31,36
	MAX	11,49	47,04
Liczba podań / tydz.	MIN	1	2
	MAX	3	3
Dawka [j.m. / kg m.c.]	MIN	25	25
	MAX	40	40
<b>Założenie centralnego dostępu żylnego</b>			
Masa ciała pacjenta [kg]	MIN	28,64	
	MAX	42,96	
Dawka [j.m. / kg m.c.]	MIN	420	
	MAX	710	

### **Ograniczenia według wnioskodawcy**

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Jedynie ograniczenia zastosowanego modelu ekonomicznego (...) związane są z przyjętymi w analizie założeniami dotyczącymi wartości danych wejściowych.

W odniesieniu do masy ciała pacjentów w scenariuszu podstawowym przyjęto wartość tego parametru na podstawie danych GUS, przyjmując założenie, że średnia masa ciała dziecka z hemofilią A w Polsce nie odbiega od średniej masy ciała dziecka w populacji ogólnej Polski. Parametr masy ciała był testowany w analizie wrażliwości. Przyjęto zmienność tego parametru w zakresie  $\pm 20\%$  (minimalna i maksymalna średnia

masa ciała). Jak wykazano w analizie wrażliwości, przyjęcie skrajnych wartości parametru nie zmienia kierunku wnioskowania, choć ma wpływ na szacowane całkowite koszty realizacji programu lekowego.

Kolejnymi parametrami, w przypadku których można mówić o pewnym stopniu niepewności oszacowania, jest wielkość jednorazowej dawki czynników krzepnięcia oraz częstość podawania leczenia. Przyjęta w analizie średnia, a także minimalna i maksymalna jednorazowa dawka leków oraz liczba podań leku na tydzień została określona na podstawie schematu leczenia określonego w programie lekowym B.15. Również te parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości i, tak jak w przypadku masy ciała, wykazano, że przyjęcie skrajnych wartości tych parametrów nie zmienia kierunku wnioskowania, ale ma wpływ na szacowane całkowite koszty realizacji programu lekowego.

W obliczeniach przyjęto koszt ocenianych preparatów z uwzględnieniem obecnego (na czas składania wniosku refundacyjnego – *przyp. analityka*) limitu finansowania ze względu na to, iż oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy są takie jak wyniki z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ brak współpłacenia pacjenta za świadczenia zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie.

Ze względu na to, iż koszt preparatów VIII czynników krzepnięcia stanowi najbardziej znaczącą kategorię kosztową spośród wszystkich kategorii kosztów uwzględnionych w analizie, zmiana założeń dotyczących pozostałych kategorii kosztowych (koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia, koszty diagnostyki oraz koszty podania leków) w niewielkim stopniu zmieniłyby wyniki analizy (wyłącznie wpływ na wysokość kosztów całkowitych i brak wpływu na koszty inkrementalne) i nie miałyby wpływu na kierunek wnioskowania dotyczący opłacalności kosztowej ocenianej interwencji. Parametrów tych nie uwzględniono w analizie wrażliwości również dlatego, iż ocenia się, że oszacowanie kosztów jednostkowych w tych kategoriach kosztowych nie jest obciążone niepewnością.”

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Analiza odnosi się ogólnie do rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia co najmniej drugiej generacji, podczas gdy w ramach analizy klinicznej przedstawiono jedynie badanie mające dowieść biorównoważności wnioskowanego leku z lekiem Kogenate FS.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Analiza ekonomiczna odnosi się ogólnie do rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia co najmniej drugiej generacji, podczas gdy z danych NFZ (wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii) wynika, że w rozpatrywanym wskazaniu stosowany jest jedynie lek Advate i to on stanowi najlepszy komparator. W AKL przedstawiono badanie mające dowieść biorównoważności leku Nuwiq jedynie z lekiem Kogenate FS, brak natomiast jakichkolwiek

		dowodów dla porównania bezpośredniego Nuwiq vs Advate, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy (patrz „Ocena doboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy”).
<b>Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?</b>	?	Należy zauważyć, że badanie dowodzące biorównoważności pomiędzy produktem Nuwiq a produktem Kogenate FS przeprowadzono na małej populacji pacjentów (N=22). W celu wykazania biorównoważności niezbędne jest jedynie wykazanie że współczynniki AUC (poła powierzchni pod krzywą) są zbliżone – (90% CI dla tego współczynnika musi mieścić się za zakresie 0,8-1,25, aby zgodnie z wytycznymi EMA wykazać biorównoważność). W rzeczonym badaniu (GENA-01) jedynym analizowanym statystycznie parametrem było AUC, analizę pozostałych parametrów wykonali autorzy analiz wnioskodawcy. Należy podkreślić, że pomimo zbliżonych średnich wartości kluczowych parametrów (T1/2, MRT, CL) odchylenia standardowe znacznie się różniły (były znacznie wyższe w przypadku leku Nuwiq), co sugeruje, że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate. Założenie o brak różnic oparto jedynie na badaniu GENA-01, nie zostało ono poparte badaniami uwzględniającymi twarde punkty końcowe. Należy również zwrócić uwagę, że badanie GENA-01 obejmowało głównie pacjentów dorosłych (na 22 badanych jedynie 2 było w wieku 12-18 lat), a proponowany program lekowy, w pierwszych latach jego funkcjonowania, obejmować będzie populację dziecięcą (pacjenci nowozdiagnozowani, wcześniej nie leczeni – według danych NFZ średni wiek takich pacjentów, w momencie rozpoznania to ok. 1,02 roku), więc dla populacji wnioskowanej brak danych klinicznych. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że brak jest dowodów dla porównania Nuwiq vs Advate. Powyższe ograniczenia poważnie obniżają wiarygodność wnioskowania z AE.
<b>Czy określono perspektywę analizy?</b>	TAK	
<b>Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?</b>	TAK / ?	Nie uwzględniono perspektywy świadczeniodawcy, który w przypadku gdy cena leku byłaby wyższa niż podstawa limitu finansowania w danej grupie limitowej mógłby hipotetycznie ponosić koszty (szczegóły patrz wyżej „Perspektywa”).
<b>Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?</b>	TAK / ?	Patrz wyżej – „ <b>Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?</b> ”
<b>Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?</b>	TAK	Z powodu przyjętej techniki analitycznej analizę przeprowadzono w krótszym horyzoncie czasowym (1 rok dla profilaktyki krwawień i 10 dni w przypadku dostępu centralnego). Podejście takie jest w pełni uzasadnione.
<b>Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?</b>	TAK	Z powodu przyjętej techniki analitycznej szacowano jedynie koszty.



<b>Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?</b>	TAK	Nie pominięto.
<b>Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?</b>	Nie dotyczy.	
<b>Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?</b>	Nie dotyczy.	
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*</b>	TAK	Poza głównym ograniczeniem, które stanowi brak dowodów na brak różnic pomiędzy ocenianym lekiem (lek Nuwiq) a najlepszym komparatorem, który stanowi lek Advate oraz budzącymi wątpliwości dowodami na brak różnic pomiędzy lekiem Nuwiq a lekiem Kogenate FS nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie odnaleziono błędów obniżających wiarygodność prowadzonych z wykorzystaniem modelu obliczeń.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Autorzy AE wnioskodawcy przedstawili wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), które są tożsame z wynikami z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta (NFZ + pacjent). W związku z tym cena wnioskowanego leku w przypadku gdy jest wyższa niż limit finansowania w grupie limitowej 1091.1 ulega obniżeniu do wartości limitu finansowania. W takim przypadku nie jest uwzględniona rzeczywista cena wnioskowanego leku, a jedynie część kosztów do limitu finansowania. W części „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono wyniki analizy uwzględniające całkowitą cenę wnioskowanego leku.

**Tabela 46. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania Nuwiq vs refundowany obecnie FVIII  $\geq$  2 generacji**

Kategoria wyników	Nuwiq	rFVIII	Różnica inkrementalna
<b>Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci do ukończenia 2 roku życia</b>			
Średnia roczna dawka / pacjent [j.m.]	32 984,19	32 984,19	-
Koszt kwalifikacji i weryfikacji [PLN]	650,00	650,00	0,00



Kategoria wyników	Nuwiq	rFVIII	Różnica inkrementalna
Koszt podania [PLN]	5 619,06	5 619,06	0,00
Diagnostyka w programie [PLN]	4 160,00	4 160,00	0,00
Koszt leku [PLN]	100 242,90	100 242,90	0,00
<b>Koszty całkowite [PLN]</b>	<b>110 671,96</b>	<b>110 671,96</b>	<b>0,00</b>
<b>Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci powyżej 2 roku życia</b>			
Średnia roczna dawka / pacjent [j.m.]	168 810,78	168 810,78	-
Koszt kwalifikacji i weryfikacji [PLN]	650,00	650,00	0,00
Koszt podania [PLN]	7 023,83	7 023,83	0,00
Diagnostyka w programie [PLN]	4 160,00	4 160,00	0,00
Koszt leku [PLN]	513 036,23	513 036,23	0,00
<b>Koszty całkowite [PLN]</b>	<b>524 870,06</b>	<b>524 870,06</b>	<b>0,00</b>
<b>Dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</b>			
Średnia roczna dawka / pacjent [j.m.]	20 224,91	20 224,91	-
Koszt podania [PLN]	0,00	0,00	0,00
Koszt leku [PLN]	61 465,92	61 465,92	0,00
<b>Koszty całkowite [PLN]</b>	<b>61 465,92</b>	<b>61 465,92</b>	<b>0,00</b>

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej perspektywie poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta, sugerują, że stosowania leku Nuwiq (simoktokog alfa) w miejsce innych rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia wiąże się z takimi samymi kosztami (koszt inkrementalny równy 0 PLN) zarówno w profilaktyce pierwotnej krwawień jak i w przypadku centralnego dostępu żylnego. Powyższe wyniki uwzględniają założenie o obniżeniu ceny wnioskowanego leku do wysokości limitu finansowania.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Z tego powodu poniżej przedstawiono ranking współczynników uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla technologii opcjonalnych. Koszty leków wykorzystane do poniższych oszacowań pochodzą z Obwieszczenia MZ (na dzień przekazywania AWA poniższe ceny są aktualne, zmianie uległ natomiast lek wyznaczający podstawę limitu finansowania w grupie limitowe 1090.1, co nie ma jednak wpływu na poniższe szacunki), nie są to realne koszty uzyskane na podstawie przeprowadzonego przetargu na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji. W części „Obliczenia własne Agencji” oszacowano cenę maksymalną wnioskowanej interwencji bazując na cenach leków z przetargu.

**Tabela 47. Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjenta stosującego FVIII minimum II generacji – Advate oraz Kogenate Bayer**

Cecha	Advate 500 IU	Advate 1000 IU	Kogenate Bayer 500 IU	Kogenate Bayer 1000 IU
Cena zbytu netto [PLN / j.m.]	3,1100	3,3370	2,7200	<b>2,6800</b>
Średnia roczna dawka / pacjent [j.m.]	32 984	32 984	32 984	<b>32 984</b>
Koszt terapii / rok [PLN]	102 580,82	110 068,23	89 716,99	<b>88 397,62</b>
Wartość użyteczności stanu zdrowia (QALY) / rok	1	1	1	<b>1</b>
Iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych	102 580,82	110 068,23	89 716,99	<b>88 397,62</b>

Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest Kogenate Bayer 1000 IU.

W poniższej tabeli przedstawiono ceny poszczególnych opakowań leku Nuwiq (simoktokog alfa), przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania leku Kogenate Bayer 1000 IU.

**Tabela 48. Kalkulacja ceny wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania leku Nuwiq (simoktokog alfa) nie jest wyższy niż koszt stosowania leku o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania**

Produkt leczniczy	Liczba j.m. / opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]
Nuwiq 250 j.m.	250	670,00	723,60	759,78
Nuwiq 500 j.m.	500	1 340,00	1 447,20	1 519,56
Nuwiq 1000 j.m.	1 000	2 680,00	2 894,40	3 039,12
Nuwiq 2000 j.m.	2 000	5 360,00	5 788,80	6 078,24
Koszt za 1 j.m.	Nie dotyczy	2,6800	2,8944	3,0391

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Ze względu na fakt, że z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama perspektywie poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta, cena wnioskowanego leku zostaje obniżona do poziomu limitu finansowania, założenia testowane w ramach analizy wrażliwości nie mają żadnego wpływu na koszty inkrementalne związane z zastąpieniem komparatorów lekiem Nuwiq (simoktokog alfa), ponieważ ceny poszczególnych leków są sobie równe (zrównane do poziomu limitu finansowania)

Zwiększenie zużycia leku (wzrost masy ciała, zwiększenie liczby podań czy zwiększeni dawki) wiązało się ze wzrostem kosztów na takim samym poziomie w obu porównywanych ramionach i z takim samym dla obu ramion zmniejszeniem kosztów w przypadku zmniejszenia zużycia leku.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie ceny leków z Obwieszczenia MZ (odpłatność Narodowego Funduszu Zdrowia za jednostkę międzynarodową rFVIII równą **3,0391 PLN** – tyle wynosił koszt za j. m. podstawy limitu w momencie składania wniosku o objęcie refundacją). Biorąc jednak pod uwagę fakt, iż lek finansowany w ramach obowiązującego jak i wnioskowanego programu lekowego wybierany jest w ramach przetargu odpowiednie wydaje się uwzględnienie „ceny z przetargów”. Aktualna efektywna cena

rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji osiągnięta w ramach zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego (minimum II generacji) z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii wynosi **1,82 PLN** (cena wyznaczona w oparciu o specyfikację istotnych warunków zamówienia i wynik najbardziej aktualnego postępowania o udzielenie zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii – postępowanie z dnia 15.10.2014 r. znak: ZZP-182/14; <http://www.zzpprzyrmz.pl/wyniki-zakonczonech-postepowan.php?filtr=a&id=1034>). W najbardziej aktualnym przetargu najkorzystniejszą ofertę na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji złożył producent produktu leczniczego Advate (oktokog alfa – czynnika krzepnięcia VIII III generacji).

Analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia własne wykorzystując ceny leków pochodzące z przetargów na rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia. Ceny leków z przetargu wykorzystano w celu oszacowania maksymalnej ceny zbytu wnioskowanego leku.

**Tabela 49. Kalkulacja ceny wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania leku Nuwiq (simoktokog alfa) nie jest wyższy niż koszt stosowania leku, który wygrał przetarg na rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia (Advate)**

Produkt leczniczy	Liczba j.m. / opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]
Nuwiq 250 j.m.	250	401,23	433,33	455,00
Nuwiq 500 j.m.	500	802,47	866,67	910,00
Nuwiq 1000 j.m.	1 000	1 604,94	1 733,33	1 820,00
Nuwiq 2000 j.m.	2 000	3 209,88	3 466,67	3 640,00
Koszt za 1 j.m.	Nie dotyczy	1,60	1,73	1,82

Urzędowe ceny zbytu poszczególnych opakowań leku Nuwiq (simoktokog alfa), przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania zwycięzcy przetargu na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (produkt leczniczy Advate):

- Nuwiq 250 j.m. – 433,33 PLN;
- Nuwiq 500 j.m. – 866,67 PLN;
- Nuwiq 1000 j.m. – 1 733,33 PLN;
- Nuwiq 2000 j.m. – 3 466,67 PLN.

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniodawcy (uwzględniono cenę wnioskowanego leku z wniosku refundacyjnego, nie natomiast wartość limitu finansowania w grupie 1090.1, „Factor VIII coagulationis humanus recombinante). W poniższych szacunkach uwzględniono również aktualną na dzień przekazywania AWA wartość limitu finansowania w rzeczowej grupie limitowej dla komparatora. Uwzględniono następujące wartości:

- limit finansowania za 1 j.m. – 3,0436 PLN (aktualny na dzień przekazywania AWA);
- koszt za 1 j.m. zwycięzcy przetargu na rFVIII (Advate) – 1,82 PLN
- koszt simoktokogu alfa za 1 j.m. –                     .

**Tabela 50. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania Nuwiq vs refundowany obecnie FVIII  $\geq 2$  generacji z uwzględnieniem aktualnego na dzień przekazywania AWA limitu finansowania oraz całkowitej ceny wnioskowanego leku**

Kategoria wyników	Nuwiq	rFVIII	Różnica inkrementalna
<b>Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci do ukończenia 2 roku życia</b>			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	110 821,05	[REDACTED]
<b>Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci powyżej 2 roku życia</b>			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	525 633,08	[REDACTED]
<b>Dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</b>			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	61 557,33	[REDACTED]

**Tabela 51. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania Nuwiq vs refundowany obecnie FVIII  $\geq 2$  generacji z uwzględnieniem aktualnego na dzień przekazywania AWA kosztu rFVIII uzyskanego z przetargu oraz całkowitej ceny wnioskowanego leku**

Kategoria wyników	Nuwiq	rFVIII	Różnica inkrementalna
<b>Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci do ukończenia 2 roku życia</b>			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	70 460,28	[REDACTED]
<b>Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci powyżej 2 roku życia</b>			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	319 069,45	[REDACTED]
<b>Dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</b>			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	36 809,33	[REDACTED]

Uwzględniając ceny leków z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz całkowitą, wnioskowaną cenę ocenianego leku analitycy Agencji oszacowali, że roczny koszt stosowania produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) jest wyższy od stosowania leku wyznaczającego podstawę limitu finansowania w grupie limitowej 1090.1 (Recombinate 250 IU) w przypadku profilaktyki pierwotnej u dzieci do ukończenia 2 roku życia o [REDACTED], natomiast u dzieci powyżej 2 roku życia o [REDACTED]. W przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego koszt stosowania simoktokogu alfa jest wyższy o [REDACTED].

Uwzględniając cenę komparatora na podstawie przetargu na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (produkt leczniczy Advate) oraz całkowitą, wnioskowaną cenę ocenianego leku analitycy Agencji oszacowali, że roczny koszt stosowania produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) jest wyższy w przypadku profilaktyki pierwotnej u dzieci do ukończenia 2 roku życia o [REDACTED], natomiast u dzieci powyżej 2 roku życia o [REDACTED]. W przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego koszt stosowania simoktokogu alfa jest wyższy o [REDACTED].

Należy zauważyć, że w powyższych szacunkach uwzględniono aktualny na dzień przekazywania AWA limit finansowania w grupie limitowej 1090.1, który wyznacza lek Recombinate 250 IU. Lek Recombinate jest lekiem I generacji, więc nie stanowi on komparatora dla ocenianego leku. W związku z powyższym poniżej

przedstawiono wyniki dodatkowej opcji, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), zakładające porównanie kosztów z lekiem Kogenate Bayer 1000 IU (cena za 1 j.m. = 3,0391 PLN) a kosztami leku Nuwiq obniżonymi do aktualnej podstawy limitu finansowania (cena za 1 j.m. = 3,0436 PLN). W rozpatrywanym przypadku roczny koszt stosowania produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) w porównaniu do kosztu leku Kogenate Bayer 1000 IU jest wyższy w przypadku profilaktyki pierwotnej u dzieci do ukończenia 2 roku życia o 149,09 PLN, natomiast u dzieci powyżej 2 roku życia o 763,02 PLN. W przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego koszt stosowania simoktokogu alfa jest wyższy o 91,42 PLN. Powyższe szacunki pomijają pozostałą, poza limitem finansowania, część kosztu leku Nuwiq.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce w ramach proponowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)” produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A.

Autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali technikę minimalizacji kosztów zakładając brak różnic pomiędzy rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum II generacji, należy jednak zauważyć, że badanie dowodzące biorównoważności pomiędzy produktem Nuwiq a produktem Kogenate FS przeprowadzono na małej populacji pacjentów (N=22). W celu wykazania biorównoważności niezbędne jest jedynie wykazanie że współczynniki AUC (polea powierzchni pod krzywą) są zbliżone – (90% CI dla tego współczynnika musi mieścić się za zakresie 0,8-1,25, aby zgodnie z wytycznymi EMA wykazać biorównoważność). W rzeczonym badaniu (GENA-01) jedynym analizowanym statystycznie parametrem było AUC, analizę pozostałych parametrów wykonali autorzy analiz wnioskodawcy. Należy podkreślić, że pomimo zbliżonych średnich wartości kluczowych parametrów (T1/2, MRT, CL) odchylenia standardowe znacznie się różniły (były znacznie wyższe w przypadku leku Nuwiq), co sugeruje, że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate. Założenie o brak różnic oparto jedynie na badaniu GENA-01, nie zostało ono poparte badaniami uwzględniającymi twarde punkty końcowe. Należy również zwrócić uwagę, że badanie GENA-01 obejmowało głównie pacjentów dorosłych (na 22 badanych jedynie 2 było w wieku 12-18 lat), a proponowany program lekowy, w pierwszych latach jego funkcjonowania, obejmować będzie populację dziecięcą (pacjenci nowozdiagnozowani, wcześniej nie leczeni – według danych NFZ średni wiek takich pacjentów, w momencie rozpoznania to ok. 1,02 roku), więc dla populacji wnioskowanej brak danych klinicznych.

Dodatkowo analiza ekonomiczna odnosi się ogólnie do rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia co najmniej drugiej generacji, podczas gdy z danych NFZ (wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii) wynika, że w rozpatrywanym wskazaniu stosowany jest jedynie lek Advate i to on stanowi najlepszy komparator. W analizie klinicznej przedstawiono badanie mające dowieść biorównoważności leku Nuwiq jedynie z lekiem Kogenate FS, brak natomiast jakichkolwiek dowodów dla porównania Nuwiq vs Advate.

Uwagi przedstawione powyżej sugerują, że brak jest precyzyjnych i jednoznacznych danych aby można było założyć z całą pewnością, że porównywane interwencje są sobie równoważne pod względem skuteczności klinicznej, co obniża wiarygodność niniejszej analizy.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama perspektywie poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta. Wnioskodawca pominął ewentualne koszty po stronie świadczeniodawcy poprzez przyjęcie założenia o obniżeniu ceny wnioskowanego leku do poziomu limitu finansowania.

Horyzont czasowy analizy w przypadku pierwotnej profilaktyki krwawień przyjęto na jeden rok, natomiast w przypadku centralnego wlewu żylnego na 10 dni, z powodu tak przyjętego horyzontu czasowego nie uwzględniono dyskontowania.

W ramach analizy uwzględniono koszty leków i koszty ich podania, koszty kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia. Koszty te, poza kosztami leków, przyjęto na takim samym poziomie jak koszty w obecnie funkcjonującym programie lekowym B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach proponowanego programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Przyjęto założenie, że produkt leczniczy Nuwiq (simoktokog alfa) zostanie dołączony do istniejącej grupy limitowej 1090.1, „Factor VIII coagulationis humanus recombinate”, w której znajdują się wszystkie obecnie refundowane rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia (bez względu na generację). W ramach analizy założono również, że podstawa limitu finansowania w grupie limitowej 1090.1 nie ulegnie zmianie po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq.



W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

#### **Wyniki:**

Należy zauważyć, że badanie dowodzące biorównoważności pomiędzy produktem Nuwiq a produktem Kogenate FS przeprowadzono na małej populacji pacjentów (N=22). W celu wykazania biorównoważności niezbędne jest jedynie wykazanie że współczynniki AUC (poła powierzchni pod krzywą) są zbliżone – (90% CI dla tego współczynnika musi mieścić się za zakresie 0,8-1,25, aby zgodnie z wytycznymi EMA wykazać biorównoważność). W rzeszonym badaniu (GENA-01) jedynym analizowanym statystycznie parametrem było AUC, analizę pozostałych parametrów wykonali autorzy analiz wnioskodawcy. Należy podkreślić, że pomimo zbliżonych średnich wartości kluczowych parametrów (T1/2, MRT, CL) odchylenia standardowe znacznie się różniły (były znacznie wyższe w przypadku leku Nuwiq), co sugeruje, że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate. Założenie o brak różnic oparto jedynie na badaniu GENA-01, nie zostało ono poparte badaniami uwzględniającymi twarde punkty końcowe. Należy również zwrócić uwagę, że badanie GENA-01 obejmowało głównie pacjentów dorosłych (na 22 badanych jedynie 2 było w wieku 12-18 lat), a proponowany program lekowy, w pierwszych latach jego funkcjonowania, obejmować będzie populację dziecięcą (pacjenci nowozdiagnozowani, wcześniej nie leczeni – według danych NFZ średni wiek takich pacjentów, w momencie rozpoznania to ok. 1,02 roku), więc dla populacji wnioskowanej brak danych klinicznych.

Dodatkowo analiza ekonomiczna odnosi się ogólnie do rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia co najmniej drugiej generacji, podczas gdy z danych NFZ (wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii) wynika, że w rozpatrywanym wskazaniu stosowany jest jedynie lek Advate i to on stanowi najlepszy komparator. W analizie klinicznej przedstawiono badanie mające dowieść biorównoważności leku Nuwiq jedynie z lekiem Kogenate FS, brak natomiast jakichkolwiek dowodów dla porównania Nuwiq vs Advate.

Uwagi przedstawione powyżej sugerują, że brak jest precyzyjnych i jednoznacznych danych aby można było założyć z całą pewnością, że porównywane interwencje są sobie równoważne pod względem skuteczności klinicznej, co obniża wiarygodność niniejszej analizy.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

#### **Wyniki:**

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej perspektywie poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta, sugerują, że stosowania leku Nuwiq (simoktokog alfa) w miejsce innych rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia wiąże się z takimi samymi kosztami (koszt inkrementalny równy 0 PLN) zarówno w profilaktyce pierwotnej krwawień jak i w przypadku centralnego dostępu żylnego. Powyższe wyniki uwzględniają założenie o obniżeniu ceny wnioskowanego leku do wysokości limitu finansowania.

Poniżej przedstawiono urzędowe ceny zbytu poszczególnych opakowań leku Nuwiq (simoktokog alfa), przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania leku Kogenate Bayer 1000 IU (lek o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania), uwzględniając cenę leku Kogenate Bayer na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ:

- Nuwiq 250 j.m. – 723,60 PLN;
- Nuwiq 500 j.m. – 1 447,20 PLN;
- Nuwiq 1000 j.m. – 2 894,40 PLN;
- Nuwiq 2000 j.m. – 5 788,80 PLN.

#### **Obliczenia własne Agencji:**

Uwzględniając ceny leków z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz całkowitą, wnioskowaną cenę ocenianego leku analitycy Agencji oszacowali, że roczny koszt stosowania produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) jest wyższy od kosztu stosowania leku wyznaczającego podstawę limitu finansowania, na dzień przekazywania AWA, w grupie limitowej 1090.1 (Recombinate 250 IU) w przypadku profilaktyki pierwotnej u dzieci do ukończenia 2 roku życia o [REDACTED], natomiast u dzieci powyżej 2 roku życia o [REDACTED]. W przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego koszt stosowania simoktokogu alfa jest wyższy o [REDACTED].

Uwzględniając cenę komparatora na podstawie przetargu na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (produkt leczniczy Advate) oraz całkowitą, wnioskowaną cenę



ocenianego leku analitycy Agencji oszacowali, że roczny koszt stosowania produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) jest wyższy w przypadku profilaktyki pierwotnej u dzieci do ukończenia 2 roku życia o [REDAKTOWANE], natomiast u dzieci powyżej 2 roku życia o [REDAKTOWANE]. W przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego koszt stosowania simoktokogu alfa jest wyższy o [REDAKTOWANE].

Urzędowe ceny zbytu poszczególnych opakowań leku Nuwiq (simoktokog alfa), przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania zwycięzcy przetargu na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (produkt leczniczy Advate):

- Nuwiq 250 j.m. – 433,33 PLN;
- Nuwiq 500 j.m. – 866,67 PLN;
- Nuwiq 1000 j.m. – 1 733,33 PLN;
- Nuwiq 2000 j.m. – 3 466,67 PLN.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Nuwiq (rekombinowany czynnik VIII krzepnięcia krwi IV generacji – simoktokog alfa) stosowanych w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populacja docelowa obejmuje pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia kwalifikujących się do pierwotnej profilaktyki krwawień (pacjenci wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi). Obecnie zgodnie z zapisem obowiązującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” świadczeniem objęta jest grupa chorych do ukończenia 18 r.ż.

W analizie wnioskodawcy założono, że populację docelową dla produktów Nuwiq stanowią nowozdiagnozowani chorzy z ciężką postacią hemofilii A, nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Na podstawie protokołów ze spotkania Członków Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie „Zapobiegania Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B” (obowiązujący program – B.15.) oszacowano, że średnio 25 pacjentów rocznie jest kwalifikowanych do programu B.15. (pacjenci z ciężką postacią hemofilii A lub B). Uwzględniając udział hemofilii A i B w populacji pacjentów z hemofilią ogółem<sup>12</sup>, oszacowano, iż rocznie do programu jest kwalifikowanych 21 pacjentów z (ciężką) hemofilią A. Zgodnie z opinią eksperta [REDAKTOWANE] większość noworozpoznanych chorych leczona jest koncentratami rekombinowanymi czynnika VIII ≥II generacji, jednak kilkoro dzieci rocznie może rozpocząć terapię innymi VIII czynnikami krzepnięcia, dlatego w analizie przyjęto, że rocznie terapię rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji rozpoczyna 16 nowozdiagnozowanych pacjentów (pięcioro dzieci rocznie rozpocznie terapię czynnikami osoczopochodnymi lub rekombinowanym FVIII pierwszej generacji).

#### Komentarz analityka AOTMiT:

Opinia eksperta na którą powołują się autorzy BIA wnioskodawcy dotyczy eksperta, do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię (dotyczącą leku Recombinate) w 2012 r. – ekspert [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] oszacował wtedy że „około 350 dzieci jest aktualnie objętych programem terapeutycznym; liczba nowych chorych jest trudna do ustalenia, bo większość noworozpoznanych chorych leczona jest koncentratami rekombinowanymi cz.VIII ≥ II generacji; będzie to zatem nie więcej, niż **kilkoro** dzieci, które otrzymały krew lub osocze w związku z brakiem rozpoznania i pośpiechem w konieczności zahamowania u nich krwawienia”. Przyjęcie liczebności takich pacjentów na poziomie 5-ciu jest niepewne, lecz należy

<sup>12</sup> na podstawie danych z raportu Narodowego Centrum Krwi z 2013 r. [wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych] – 64% chorych stanowią pacjenci z hemofilią A.

zauważyć, że liczebność populacji jest testowana w ramach analizy wrażliwości, a scenariusz maksymalny uwzględnia 20 pacjentów, więc w jego ramach zakłada się, że tylko 1 pacjent rozpocznie terapię czynnikami osoczopochodnymi lub rekombinowanym FVIII pierwszej generacji.

W tabeli poniżej przedstawiono etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej, której dokonał Wnioskodawca.

**Tabela 52. Liczebność populacji docelowej**

Rok terapii	2016			2017		
	Średnia	MIN	MAX	Średnia	MIN	MAX
<b>Liczba pacjentów (RAZEM):</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>20</b>	<b>32</b>	<b>25</b>	<b>39</b>
<b>* dzieci do ukończenia 2 roku życia</b>						
- nowo zdiagnozowane przypadki	8	6	10	8	6	10
- kontynuujący leczenie	0	0	0	4	3	5
<b>* pacjenci powyżej 2 roku życia</b>						
- nowo zdiagnozowane przypadki	8	6	10	8	6	10
- kontynuujący leczenie	0	0	0	12	10	14
<b>* pacjenci, u których konieczne jest założenie CDŻ</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>10</b>

\* - CDŻ – centralny dostęp żylny.

[źródło: BIA Wnioskodawcy]

Autorzy BIA wnioskodawcy założyli, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Nuwiq pacjenci, którzy spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu, a aktualnie leczeni są rFVIII w ramach programu B.15. będą nadal w leczeniu w programie B.15. i **nie** przejdą do uzgodnionego programu. Do wnioskowanego uzgodnionego programu zostaną włączeni wyłącznie nowozdiagnozowani pacjenci wcześniej nieleczeni.

Uzgodniony program lekowy nie uwzględnia również wtórnej profilaktyki krwawień, jednak w obowiązującym obecnie programie lekowym B.15. moduł ten nie dotyczy rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji.

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Wnioskodawca założył, że z 16 pacjentów włączonych do wnioskowanego programu połowa będzie w wieku do ukończenia 2 roku życia. Natomiast według danych uzyskanych od NFZ w latach 2010-2014 średnia wieku nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) wynosi 1,02 roku. Także w analizie Wnioskodawcy została podana informacja, że „skaza krwotoczna ujawnia się zazwyczaj na przełomie 1. i 2. r.ż.”. Wiek pacjentów wpływa na przyjmowaną w ramach analizy masę ciała, która to wpływa na wielkość przyjmowanej przez pacjenta dawki FVIII, a więc parametr ten ma bezpośredni wpływ na koszty. Założenie przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy można uznać za konserwatywne.

**Tabela 53. Średnia wieku pacjentów nowozdiagnozowanych oraz stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego**

	2010	2011	2012	2013	2014	I KW. 2015
Średnia wieku pacjentów nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi	1	0,5	1,4	1,1	1,1	2,0
Średnia wieku pacjentów stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego	brak danych	1,50	2,83	3,50	4,00	3,75

[dane NFZ – pismo z dnia 13 lipca 2015 r., znak: DGL.4450.145.2015.W.20772.MJ]

W analizie Wnioskodawcy, powołując się na dane z Raportu Narodowego Centrum Krwi za 2013 rok, oszacowano, że u 8 dzieci z hemofilią A leczonych rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji konieczne jest zapewnienie VIII czynników krzepnięcia do zabiegu. Populacja ta mieści się jednak w ogólnej liczbie dzieci z hemofilią A leczonych rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji w ramach programu lekowego, dlatego całkowita roczna liczebność populacji docelowej nie ulegnie zmianie.

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Założona w analizie liczba osób, którym konieczne jest zapewnienie VIII czynników krzepnięcia do zabiegu (CDZ) nie odbiega od danych przedstawionych przez NFZ (pismo z dnia 13 lipca 2015 r., znak: DGL.4450.145.2015.W.20772.MJ), według których w latach 2010-2014 rocznie średnio 14 pacjentów wymagało centralnego dostępu żylnego. Liczba ta dotyczy wszystkich pacjentów z hemofilią A zakwalifikowanych do obowiązującego programu lekowego B.15. – pacjenci (0-18 lat) przyjmujący rekombinowany lub osoczopochodny czynnik VIII krzepnięcia (zarówno w module profilaktyki pierwotnej jak i wtórnej).

**Tabela 54. Liczba pacjentów z hemofilią A, którym założono centralny dostęp żylny**

	2010	2011	2012	2013	2014	I KW. 2015
Liczba pacjentów z hemofilią A z centralnym dostępem żylnym	14	17	15	13	12	2

Powyższe dane, zaczerpnięte z *SMPT – Hemofilia*, dotyczą pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku kalendarzowym. Dane dotyczą wyłącznie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego.

[dane NFZ – pismo z dnia 13 lipca 2015 r., znak: DGL.4450.145.2015.W.20772.MJ]

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej założono, że w pierwszym roku 16 nowozdiagnozowanych pacjentów zacznie stosować simoktokog alfa, zaś w drugim roku będzie to 32 pacjentów (16 nowozdiagnozowanych i 16 pacjentów kontynuujących leczenie). W ramach tego scenariusza przyjęto, że każdego roku niezbędnych będzie 8 CDZ.

**Uwaga analityka AOTMiT:** Przy szacowaniu populacji nie odnoszono się do pacjentów, u których potencjalnie powstanie inhibitor - brak jest danych klinicznych, które pozwalałyby oszacować u jakiego odsetka pacjentów stosujących lek Nuwiq rozwinię się inhibitor, poza tym jest to populacja zawierająca się w populacji stosującej profilaktykę pierwotną, a

**Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ).

**Horyzont czasowy**

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2017). Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktów leczniczych Nuwiq (styczeń 2016 r.) oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczącej wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat). Ze względu na sposób wyboru stosowanego leku (przetarg) należy się spodziewać stabilizacji rynku w analizowanym okresie czasu.

**Kluczowe założenia**

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym oraz nowym:

- scenariusz aktualny (lata 2016-2017) zakładający brak wprowadzenia do wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych simoktokogu alfa i brak refundacji wnioskowanych produktów leczniczych; pacjenci (do 18 r.ż) są leczeni w ramach aktualnie obowiązującego programu B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”;
- scenariusz nowy (lata 2016-2017) zakładający, iż od stycznia 2016 roku produkty lecznicze Nuwiq znajdą się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Wnioskowana technologia zostanie zakwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1090.1 „Factor VIII coagulationis humanus recombinata” (zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy o refundacji). **Z uwagi na to, że po podjęciu pozytywnej decyzji odnośnie finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Nuwiq – simoktokog alfa będzie jedynym lekiem refundowanym w ramach uzgodnionego programu lekowego, założono zatem, że lek ten obejmie całą populację docelową.**

W ramach analizy założono, że podstawa limitu finansowania w grupie limitowej 1090.1 nie ulegnie zmianie po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq. Produkty lecznicze Nuwiq mają być dostępne w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Z uwagi na fakt, iż o udostępnieniu leku pacjentom w ramach obowiązującego programu (B.15.) jak i wnioskowanego programu uzgodnionego decyduje wynik postępowania o udzielenie zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie **przetargu nieograniczonego** na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii założone przez autorów BIA wnioskodawcy przejęcie 100% rynku w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Nuwiq w ramach wnioskowanego programu lekowego nie budzi zastrzeżeń.

**Koszty**

W ramach analizy wnioskodawcy przyjęto, iż wysokość kosztów takich jak: koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym, koszt diagnostyki w programie lekowym oraz koszt podania czynnika krzepnięcia w ramach programu lekowego, jest taka sama w przypadku uzgodnionego programu lekowego, jak w przypadku obowiązującego programu lekowego B.15.

**Komentarz analityka AOTMiT:**

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono częstości obecności inhibitora powodującego wyłączenie pacjenta z programu pierwotnej profilaktyki krwawień, co wpływa na roczne zużycie rFVIII minimum II generacji przypadające na pacjenta stosującego pierwotną profilaktykę krwawień. Zgodnie z zapisami istniejącego i uzgodnionego programu lekowego, finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi, a wymóg zawarcia umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej. W ramach umowy podziału ryzyka, zawartej przez producentów czynników krzepnięcia z płatnikiem publicznym, [REDAKTOWANE]

W ramach AKL wnioskodawcy powołano się na wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, w których nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z terapią – u żadnego z pacjentów wcześniej leczonych innymi FVIII nie stwierdzono także rozwoju inhibitora czy też reakcji alergicznej (brak jest danych na temat rozwoju inhibitora po podaniu simoktokogu alfa pacjentom nowozdiagnozowanym).

Koszty inkrementalne związane z podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktów Nuwiq w każdym ze scenariuszy wynoszą 0,00 PLN (zakłada się, że preparat Nuwiq zostanie dopisany do istniejącej grupy limitowej i podstawa limitu w tej grupie nie zmieni się, a więc koszt leku dla płatnika publicznego będzie równy limitowi finansowania).

**Komentarz analityka AOTMiT:**

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie ceny leków z Obwieszczenia MZ (odpłatność Narodowego Funduszu Zdrowia za jednostkę międzynarodową rFVIII równą **3,0391 PLN**). Biorąc jednak pod uwagę fakt, iż lek finansowany w ramach obowiązującego jak i wnioskowanego programu lekowego wybierany jest w ramach przetargu odpowiednie wydaje się uwzględnienie „ceny z przetargów”. Aktualna efektywna cena rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji osiągnięta w ramach zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego (minimum II generacji) z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii wynosi **1,82 PLN** (cena wyznaczona w oparciu o specyfikację istotnych warunków zamówienia i wynik najbardziej aktualnego postępowania o udzielenie zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii – postępowanie z dnia 15.10.2014 r. znak: ZZP-182/14; <http://www.zzpprzyzmz.pl/wyniki-zakonczonech-postepowan.php?filtr=a&id=1034>). W najbardziej aktualnym przetargu najkorzystniejszą ofertę na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji miał produkt leczniczy Advate (oktokog alfa – czynnika krzepnięcia VIII III generacji).

W scenariuszu minimalnym analizy przyjęto minimalną (zgodną z ChPL Nuwiq) liczbę podań na tydzień oraz wielkość jednorazowej dawki leku podawanej pacjentowi. W wariancie tym liczba pacjentów przyjmujących leczenie wynosi, tak jak w wariancie najbardziej prawdopodobnym, 16 osób w roku pierwszym i 32 w roku drugim. W scenariuszu maksymalnym natomiast przyjęto najwyższe możliwe zużycie simoktokogu alfa (zgodnie z ChPL Nuwiq oraz zapisami programu lekowego).

W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące schematów leczenia FVIII przyjęte w niniejszej analizie (Tabela 56 oraz Tabela 57).

Tabela 55. Schemat dawkowania rFVIII dla pierwotnej profilaktyki krwawień przyjęty w analizie

Wiek	Dawkowanie	MIN	Średnia	MAX
dzieci do ukończenia 2 roku życia	Jednorazowa dawka [j.m. / kg m.c.]	25	32,5	40
	liczba podań / tydz.	1	2	3
dzieci powyżej 2 roku życia	Jednorazowa dawka [j.m. / kg m.c.]	25	32,5	40
	liczba podań / tydz.	2	2,5	3

Tabela 56. Schemat dawkowania rFVIII u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego przyjęty w analizie

Kolejna doba	Liczba podań / dobę	Dawka [j.m. / kg m.c.]		
		MIN	Średnia	MAX
1	3	40	55	70
2	2	30	40	50
3	2	30	40	50
4	2	30	40	50
5	2	30	40	50
6	1	30	40	50
10	1	30	40	50
<b>Dawka FVIII przyjęta w analizie</b>		<b>420</b>	<b>565</b>	<b>710</b>

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Jedynie ograniczenia zastosowanego modelu ekonomicznego i analizy wpływu na budżet związane są z przyjętymi w analizie założeniami dotyczącymi wartości danych wejściowych.”
- „Parametrem, w przypadku którego można mówić o pewnym stopniu niepewności oszacowania jest przyjęta w analizie wpływu na budżet wielkość populacji docelowej. Liczebność populacji, która może być leczona rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji w kolejnych latach oparto głównie na aktualnych danych pochodzących z raportu Narodowego Centrum Krwi „Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych” oraz na danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Nie odnaleziono innych, dokładniejszych danych umożliwiających bardziej precyzyjne oszacowanie wielkości populacji docelowej, a w ramach analizy wrażliwości przyjęto zmienność tego parametru w szerokim zakresie  $\pm 20\%$ .”
- „W odniesieniu do masy ciała pacjentów w scenariuszu podstawowym przyjęto wartość tego parametru na podstawie danych GUS, przyjmując założenie, że średnia masa ciała dziecka z hemofilią A w Polsce nie odbiega od średniej masy ciała dziecka w populacji ogólnej Polski. Parametr masy ciała był testowany w analizie wrażliwości. Przyjęto zmienność tego parametru w zakresie  $\pm 20\%$  (minimalna i maksymalna średnia masa ciała). Jak wykazano w analizie wrażliwości, przyjęcie skrajnych wartości parametru nie zmienia kierunku wnioskowania, choć ma wpływ na szacowane całkowite koszty realizacji programu lekowego.”
- „Kolejnymi parametrami, w przypadku których można mówić o pewnym stopniu niepewności oszacowania, jest wielkość jednorazowej dawki czynników krzepnięcia oraz częstość podawania leczenia. Przyjęta w analizie średnia, a także minimalna i maksymalna jednorazowa dawka leków oraz liczba podań leku na tydzień została określona na podstawie schematu leczenia określonego w programie lekowym B.15. Również te parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości i, tak jak w przypadku masy ciała, wykazano, że przyjęcie skrajnych wartości tych parametrów nie zmienia kierunku wnioskowania, ale ma wpływ na szacowane całkowite koszty realizacji programu lekowego.”
- „W obliczeniach przyjęto koszt ocenianych preparatów z uwzględnieniem obecnego limitu finansowania ze względu na to, iż oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy są takie jak wyniki z perspektywy płatnika



publicznego, ponieważ brak współpłacenia pacjenta za świadczenia zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie.”

- „Ze względu na to, iż koszt preparatów VIII czynników krzepnięcia stanowi najbardziej znaczącą kategorię kosztową spośród wszystkich kategorii kosztów uwzględnionych w analizie, zmiana założeń dotyczących pozostałych kategorii kosztowych (koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia, koszty diagnostyki oraz koszty podania leków) w niewielkim stopniu zmieniłyby wyniki analizy (wyłącznie wpływ na wysokość kosztów całkowitych i brak wpływu na koszty inkrementalne) i nie miałyby wpływu na kierunek wnioskowania dotyczący opłacalności kosztowej ocenianej interwencji. Parametrów tych nie uwzględniono w analizie wrażliwości również dlatego, iż ocenia się, że oszacowanie kosztów jednostkowych w tych kategoriach kosztowych nie jest obciążone niepewnością.”

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 57. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Szacunki w głównej mierze opierają się na danych zawartych w protokołach ze spotkań Członków Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie „Zapobiegania Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B”. Dane te odbiegają od danych epidemiologicznych, ale są zbliżone z danymi NFZ.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Należy jednak zwrócić uwagę, że autorzy BIA wnioskodawcy nie uwzględnili rzeczywistego kosztu rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia pochodzącego z przetargu.
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 udostępnionymi przez NFZ?	TAK	NFZ nie posiada danych uwzględniających podanie rFVIII z podziałem na produkty lecznicze. Produkt leczniczy, który zostanie wybrany w przetargu przejmuje 100% rynku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	W niniejszej analizie wnioskuje się o zakwalifikowanie produktów leczniczych Nuwiq do istniejącej grupy limitowej „1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinata”.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	



Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	1 126*
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku**</b>	Rok 1: 16 (8)*** Rok 2: 32 (8)***
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)*	Rok 1: 16 (8)*** Rok 2: 32 (8)***

\* - oszacowania autorów BIA wnioskodawcy na podstawie danych z raportu Narodowego Centrum Krwi z 2013 roku.

\*\* - nowozdiagnozowani pacjenci wcześniej nieleczeni czynnikami osoczo pochodnymi.

\*\*\* - w nawiasie podano ilość centralnych dostępów żylnych.

#### Komentarz analityka AOTMiT:

Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (aktualnych na dzień na 13.09.2013 r.) dotyczących Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018 liczba pacjentów u których może być stosowany wnioskowany lek wynosi **2263** osób (pacjenci z hemofilią A). Wydaje się więc, że szacunki autorów BIA wnioskodawcy są zaniżone pod względem liczby pacjentów, u których może być stosowany wnioskowany lek (nie przekłada się to bezpośrednio na szacunki dotyczące liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku **pozytywnego** rozpatrzenia wniosku).

#### Scenariusz aktualny

W ramach scenariusza istniejącego założono brak wprowadzenia produktów leczniczych Nuwiq (simoktokog alfa) do wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i brak refundacji wnioskowanych produktów leczniczych. Pacjenci (do 18 r.ż.) są leczeni w ramach aktualnie obowiązującego programu B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

#### Scenariusz nowy

Zakłada, iż od stycznia 2016 roku produkty lecznicze Nuwiq znajdą się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Wnioskowana technologia zostanie zakwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinatae (zgodnie z art. 15 Ustawy o refundacji). **Z uwagi na to, że po podjęciu pozytywnej decyzji odnośnie do finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Nuwiq – simoktokog alfa będzie jedynym lekiem refundowanym w ramach uzgodnionego programu lekowego, założono zatem, że lek ten obejmie całą populację docelową.** W ramach analizy założono również, iż podstawa limitu finansowania w grupie limitowej 1090.1 nie ulegnie zmianie po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq. Produkty lecznicze Nuwiq mają być dostępne w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny

Scenariusz	Kategorie kosztowe	2016 r.	2017 r.
<b>Populacja ogółem</b>		<b>16</b>	<b>32</b>
<b>Wydatki w scenariuszu aktualnym [PLN]</b>	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>5 576 063,46</b>	<b>12 317 191,97</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	10 400,00	20 800,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	66 560,00	133 120,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	101 143,08	207 905,22
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	5 397 960,38	11 955 366,75
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	0,00	0,00
<b>Wydatki w scenariuszu nowym [PLN]</b>	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>5 576 063,46</b>	<b>12 317 191,97</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	10 400,00	20 800,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	66 560,00	133 120,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	101 143,08	207 905,22
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	5 397 960,38	11 955 366,75
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	5 397 960,38	11 955 366,75
<b>Wydatki inkrementalne [PLN]</b>	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	0,00	0,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	0,00	0,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	0,00	0,00
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	0,00	0,00
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	5 397 960,38	11 955 366,75

## Scenariusze skrajne

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz minimalny

Scenariusz	Kategorie kosztowe	2016 r.	2017 r.
<b>Populacja ogółem</b>		<b>16</b>	<b>32</b>
<b>Wydatki w scenariuszu aktualnym [PLN]</b>	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>4 317 660,32</b>	<b>9 545 541,21</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	10 400,00	20 800,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	66 560,00	133 120,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	101 143,08	207 905,22
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	4 139 557,24	9 183 715,99
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	0,00	0,00
<b>Wydatki w scenariuszu nowym [PLN]</b>	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>4 317 660,32</b>	<b>9 545 541,21</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	10 400,00	20 800,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	66 560,00	133 120,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	101 143,08	207 905,22
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	4 139 557,24	9 183 715,99
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	4 139 557,24	9 183 715,99

Scenariusz	Kategorie kosztowe	2016 r.	2017 r.
Wydatki inkrementalne [PLN]	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	0,00	0,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	0,00	0,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	0,00	0,00
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	0,00	0,00
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	4 139 557,24	9 183 715,99

Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz maksymalny

Scenariusz	Kategorie kosztowe	2016 r.	2017 r.
<b>Populacja ogółem</b>		<b>16</b>	<b>32</b>
Wydatki w scenariuszu aktualnym [PLN]	<b>Wydatki całkowite [zł]</b>	<b>6 834 466,60</b>	<b>15 088 842,73</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	10 400,00	20 800,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	66 560,00	133 120,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	101 143,08	207 905,22
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	6 656 363,52	14 727 017,51
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	0,00	0,00
Wydatki w scenariuszu nowym [PLN]	<b>Wydatki całkowite [zł]</b>	<b>6 834 466,60</b>	<b>15 088 842,73</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	10 400,00	20 800,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	66 560,00	133 120,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	101 143,08	207 905,22
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	6 656 363,52	14 727 017,51
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	6 656 363,52	14 727 017,51
Wydatki inkrementalne [PLN]	<b>Wydatki całkowite [zł]</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	0,00	0,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	0,00	0,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	0,00	0,00
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	0,00	0,00
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	6 656 363,52	14 727 017,51

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktów leczniczych Nuwiq (simoktokog alfa) w ramach proponowanego programu lekowego wyniki analizy w horyzoncie 2-letnim, w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego oraz scenariuszy skrajnych, wskazują iż wydatki inkrementalne płatnika wynoszą 0,00 PLN zarówno w roku 2016 jak i w roku 2017 w każdym z analizowanych scenariuszy, co oznacza, że po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq wydatki płatnika publicznego nie zmieniają się.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono koszt stosowania wnioskowanej technologii przy założeniu, że wszyscy nowozdiagnozowani pacjenci to dzieci do 2 r.ż. Przedstawiano także wyniki analizy scenariusza najbardziej prawdopodobnego przeprowadzonej przy uwzględnieniu „ceny z przetargów”.

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet, obliczenia AOTMiT – nowozdiagnozowani pacjenci do 2 r.ż.

Scenariusz	Kategorie kosztowe	2016 r.	2017 r.
<b>Populacja ogółem</b>		<b>16</b>	<b>32</b>
<b>Wydatki w scenariuszu aktualnym [PLN]</b>	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>2 262 478,68</b>	<b>7 346 814,81</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	10 400,00	20 800,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	66 560,00	133 120,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	89 904,96	191 048,04
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	2 095 613,72	7 001 846,77
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	0,00	0,00
<b>Wydatki w scenariuszu nowym [PLN]</b>	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>2 262 478,68</b>	<b>7 346 814,81</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	10 400,00	20 800,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	66 560,00	133 120,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	89 904,96	191 048,04
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	2 095 613,72	7 001 846,77
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	2 095 613,72	7 001 846,77
<b>Wydatki inkrementalne [PLN]</b>	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	0,00	0,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	0,00	0,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	0,00	0,00
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	0,00	0,00
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	2 095 613,72	7 001 846,77

Rok 2016 – 16 nowozdiagnozowanych pacjentów do 2 r.ż.

Rok 2017 – 16 nowozdiagnozowanych pacjentów do 2 r.ż., 8 pacjentów kontynuujących leczenie do 2 r.ż. oraz 8 pacjentów kontynuujących leczenie powyżej 2 r.ż.

Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet, obliczenia AOTMiT – „cena z Przetargu”

Scenariusz	Kategorie kosztowe	2016 r.	2017 r.
<b>Populacja ogółem</b>		<b>16</b>	<b>32</b>
<b>Wydatki w scenariuszu aktualnym [PLN]</b>	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>3 410 712,48</b>	<b>7 521 387,03</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	10 400,00	20 800,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	66 560,00	133 120,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	101 143,08	207 905,22
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	3 232 609,40	7 159 561,81
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	0,00	0,00
<b>Wydatki w scenariuszu nowym [PLN]</b>	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	<b>3 410 712,48</b>	<b>7 521 387,03</b>
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	10 400,00	20 800,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	66 560,00	133 120,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	101 143,08	207 905,22
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	3 232 609,40	7 159 561,81
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	3 232 609,40	7 159 561,81

Scenariusz	Kategorie kosztowe	2016 r.	2017 r.
Wydatki inkrementalne [PLN]	<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	0,00	0,00
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	0,00	0,00
	KOSZT DIAGNOSTYKI	0,00	0,00
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	0,00	0,00
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	0,00	0,00
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	3 232 609,40	7 159 561,81

Bez względu na przyjęte wartości parametrów wejściowych wydatki płatnika publicznego w każdym ze scenariuszy nowych będą równe wydatkom płatnika publicznego w scenariuszach aktualnych (wydatki inkrementalne będą wynosić 0,00 PLN). Zmieniają się natomiast wydatki w obrębie rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Nuwiq (simoktokog alfa) stosowanych w leczeniu ciężkiej hemofilii A wśród wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi pacjentów do 26 roku życia.

Wielkość tej populacji, określono na podstawie protokołów ze spotkania Członków Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie „Zapobiegania Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B” (obowiązujący program – B.15.) na 16 pacjentów w roku 2016 oraz 32 w roku 2017.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2017).

Po podjęciu pozytywnej decyzji odnośnie do finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Nuwiq – simoktokog alfa będzie jedynym lekiem refundowanym w ramach uzgodnionego programu lekowego, założono zatem, że lek ten obejmie całą populację docelową.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

scenariusz aktualny (lata 2016-2017) zakładający brak wprowadzenia do wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych simoktokogu alfa i brak refundacji wnioskowanych produktów leczniczych; pacjenci (do 18 r.ż) są leczeni w ramach aktualnie obowiązującego programu B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”;

scenariusz nowy (lata 2016-2017) zakładający, iż od stycznia 2016 roku produkty lecznicze Nuwiq znajdują się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Produkty lecznicze Nuwiq (simoktokog alfa) mają być dostępne w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowany lek będzie dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante (zgodnie z art. 15 Ustawy o refundacji). Założono, iż podstawa limitu finansowania w grupie limitowej 1090.1 nie ulegnie zmianie po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq.

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym liczba leczonych pacjentów wynosi 16 osób w roku pierwszym i 32 w roku drugim. Przyjęto średnią liczbę podań na tydzień oraz wielkość jednorazowej dawki leku podawanej pacjentowi (zarówno w przypadku profilaktyki pierwotnej jak i pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego). W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze zakładające minimalne i maksymalne dawkowanie wnioskowanej technologii w warunkach polskich – zgodne z ChPL Nuwiq.

#### Wyniki:

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktów leczniczych Nuwiq (simoktokog alfa) w ramach proponowanego programu lekowego wyniki analizy, w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego (zakładającego przyjmowanie średniej liczby podań na tydzień oraz wielkości jednorazowej dawki leku podawanej pacjentowi), jak i scenariusza maksymalnego i minimalnego, wskazują

iż wydatki inkrementalne będą wynosić 0,00 PLN. Zmieniają się natomiast wydatki w obrębie rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji.

#### **Obliczenia własne AOTMiT:**

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktów leczniczych Nuwiq (simoktokog alfa) w ramach proponowanego programu lekowego inkrementalne koszty roczne, z perspektywy płatnika publicznego nie zmieniają się (nadal będą wynosić 0,00 PLN) zarówno przy założeniu iż wszyscy nowozdiagnozowani pacjenci są poniżej 2 r.ż. jak i przy wzięciu pod uwagę „cen z przetargu” (zamiast „cen z Obwieszczenia”).

### **6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

#### **Uwagi AOTMiT:**

1. W ramach monitorowania terapii w programie lekowym wymagane jest wykonywanie testów na obecność przeciwciał anti-HIV, brak jest jednak zapisu o potrzebie wykonania tego testu w ramach badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do programu
2. Zakres oceny skuteczności leczenia przewidziany w programie lekowym jest odmienny do oceny, która wykonywana była w badaniach klinicznych dla leku Nuwiq, dlatego niemożliwe będzie w przyszłości zestawienie i ocena wyników z zakresu skuteczności eksperymentalnej a praktycznej leku.

Ogólnie, niejasne są zasady na których proponowany program lekowy miałby współfunkcjonować z programem już obowiązującym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” (kryteria kwalifikacji do proponowanego i obowiązującego programu lekowego częściowo pokrywają się, stąd nie do końca jasny jest planowany sposób realizacji świadczenia).

### **8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

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

### **9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii**

#### **9.1. Rekomendacje kliniczne**

W tabeli poniżej zebrano odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania simoktokogu alfa w leczeniu hemofilii A.

**Tabela 64. Rekomendacje kliniczne**

<b>Autorzy rekomendacji</b>	<b>Rekomendacja</b>	<b>Treść rekomendacji/Uzasadnienie</b>
<b>PTHiT 2008, Polska</b>	<b>Pozytywna</b>	W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się koncentraty rekombinowane czynnika VIII (rFVIII).
<b>WFH 2012-2013, Świat</b>	<b>Pozytywna</b>	WFH rekomenduje stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia osoczo pochodnych lub rekombinowanych w leczeniu hemofilii i innych wrodzonych skaz krwotocznych.
<b>EHAD 2008, Europa</b>	<b>Pozytywna</b>	Koncentraty czynnika VIII stanowią leczenie z wyboru u pacjentów z hemofilią A.
<b>EUHANET 2013 i 2014, Europa</b>	<b>Pozytywna</b>	Pacjenci z hemofilią powinni być leczeni FVIII bądź DDAVP.
<b>NHF-MASAC 2015, USA</b>	<b>Pozytywna</b>	NHF-MASAC rekomenduje stosowanie w przypadku hemofilii A rekombinowany koncentrat czynnika VIII (o standardowym lub przedłużonym okresie półtrwania).
<b>RFVE 2008, Hiszpania</b>	<b>Pozytywna</b>	Rekombinowane koncentraty FVIII są zalecane w leczeniu pacjentów z hemofilią A.



Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>GMA 2011</b> , Niemcy	<b>Pozytywna</b>	Koncentraty czynnika VIII zalecane są w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A.
<b>AHCDO 2006</b> , Australia	<b>Pozytywna</b>	Rekombinowany koncentrat czynnika VIII (rFVIII) jest zalecany do stosowania u pacjentów z hemofilią A.
<b>AICE 2014</b> , Włochy	<b>Pozytywna</b>	Rekombinowane oraz osoczopochodne koncentraty czynnika VIII są zalecane w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A.
<b>UKHCDO 2008, 2010, 2011, 2014</b> , Wielka Brytania	<b>Pozytywna</b>	Wytyczne UKHCDO, zaakceptowane przez Brytyjski Komitet Standardów w Hematologii (BCSH), wskazują na stosowanie rekombinowanego koncentratu czynnika VIII jako leczenia z wyboru w hemofilii A u noworodków. Profilaktykę należy rozpocząć od momentu drugiego krwawienia do stawu lub znaczącego krwawienia do tkanek miękkich.
<b>HC 2015</b> , Kanada	<b>Pozytywna</b>	Health Canada zaakceptowało stosowanie produktów leczniczych Nuwiq w profilaktyce i leczeniu pacjentów (bez względu na wiek) z hemofilią A.
<b>CHS 2015</b> , Kanada	<b>Pozytywna</b>	Zalecane u pacjentów z hemofilią A są rekombinowany koncentrat czynnika VIII (rFVIII) oraz osoczopochodne koncentraty czynnika VIII. Canadian Hemophilia Society, powołując się na akceptację wydaną przez Health Canada, zaleca stosowanie simoktokogu alfa (produkty lecznicze Nuwiq).

**PTHiT** – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów. **WFH** – World Federation of Hemophilia. **EHAD** – European Association for Haemophilia and Associated Disorders. **EUHANET** – The European Haemophilia Network. **NHF-MASAC** – National Hemophilia Foundation – Medical and Scientific Advisory Council. **RFVE** – Royal Foundation 'Victoria Eugenia'. **GMA** – German Medical Association (Bundesärztekammer). **AHCDO** – Australian Haemophilia Centres Directors Organization. **AICE** – Italian Association of Haemophilia Centres. **UKHCDO** – United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation. **HC** – Health Canada. **CHS** – Canadian Hemophilia Society.  
[opracowanie własne AOTMiT]

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 65. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>Nottingham Shire NHS</b>	Negatywna	W chwili obecnej simoktokog alfa nie jest zalecany przez Nottingham Shire NHS z powodu niewielkiej ilości danych klinicznych oraz kosztowych. Produkt leczniczy będzie jeszcze oceniany w przyszłości.

[opracowanie własne AOTMiT]

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 66. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania simoktokogu alfa (produkty lecznicze Nuwiq) w leczeniu hemofilii A – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Rekomendacja	Uwagi
Rekomendacje kliniczne			
Polska	<b>PTHiT 2008</b>	<b>Pozytywna</b>	Wszystkie rekomendacje odnoszą się do grupy rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia, bez podziału na poszczególne produkty lecznicze czy substancje.
Świat	<b>WFH 2012-2013</b>	<b>Pozytywna</b>	
Europa	<b>EHAD 2008</b>	<b>Pozytywna</b>	
	<b>EUHANET 2013-2014</b>	<b>Pozytywna</b>	
USA	<b>NHF-MASAC 2015</b>	<b>Pozytywna</b>	
Hiszpania	<b>RFVE 2008</b>	<b>Pozytywna</b>	
Niemcy	<b>GMA 2011</b>	<b>Pozytywna</b>	
Australia	<b>AHCDO 2006</b>	<b>Pozytywna</b>	
Włochy	<b>AICE 2014</b>	<b>Pozytywna</b>	
Wielka Brytania	<b>UKHCDO 2008, 2010, 2011, 2014</b>	<b>Pozytywna</b>	

Kanada	<b>HC 2015</b>	<b>Pozytywna</b>	Rekomendacje odnoszące się do stosowania produktów leczniczych Nuwiq.
Kanada	<b>CHS 2015</b>	<b>Pozytywna</b>	
Rekomendacje refundacyjne			
Wielka Brytania	<b>Nottingham Shire NHS</b>	<b>Negatywna</b>	W chwili obecnej simoktokog alfa nie jest zalecany przez Nottingham Shire NHS z powodu niewielkiej ilości danych klinicznych oraz kosztowych. Produkt leczniczy będzie jeszcze oceniany w przyszłości.

[opracowanie własne AOTMiT]

Odnaleziono wytyczne 12 organizacji i towarzystw zajmujących się problemami hematologicznymi (polskie **PTHiT**, międzynarodowe **WFH**, europejskie **EHAD** i **EUHANET**, amerykańskie **NHF-MASAC**, hiszpańskie **RFVE**, niemieckie **GMA**, australijskie **AHCDO**, włoskie **AICE**, brytyjskie **UKHCDO**, kanadyjskie **HC** i **CHS**). Wszystkie wytyczne odnosiły się pozytywnie do stosowania koncentratów rekombinowanego czynnika FVIII u pacjentów z hemofilią A. Tylko 2 rekomendacje kliniczne (obydwie kanadyjskie - **HC 2015** i **CHS 2015**) odnosiły się bezpośrednio do produktu leczniczego Nuwiq i akceptowały go w leczeniu hemofilii A.

Odnaleziono 1 brytyjską rekomendację refundacyjną dotyczącą stosowania simoktokogu alfa w leczeniu pacjentów z hemofilią A. **Nottingham Shire NHS** nie zaakceptowało finansowania produktów leczniczych Nuwiq, powołując się na dostępną na czas oceny jedynie niewielką ilość danych klinicznych oraz kosztowych. Produkt leczniczy będzie jeszcze oceniany w przyszłości.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 67. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	<b>tak</b>	35%	brak	tak
Francja	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	<b>tak</b>	100%	brak	tak
Islandia	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	<b>tak</b>	100%	brak	tak
Norwegia	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	<b>tak</b>	100%	brak	tak
<b>Węgry</b>	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	<b>tak</b>	100%	brak	tak
Włochy	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

[Źródło: wnioski refundacyjne – stan na 27/04/2015 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę leki Nuwiq (EAN: 5909991211912, 5909991211929, EAN: 5909991211936, EAN: 5909991211943) są finansowane w 5 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). W większości krajów, w których produkty lecznicze Nuwiq są refundowane – leki są finansowane w 100% (w Finlandii natomiast poziom refundacji wynosi 35%). We wszystkich krajach refundacja odbywa się bez ograniczeń oraz brak jest stosowania instrumentów podziału ryzyka.

Rozpatrywane leki nie są finansowane w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>13</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

<sup>13</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na 2012 r.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad przedmiotową AWA otrzymano opinie od 1 z nich. Opinia nie została dopuszczona do dalszych prac z uwagi na konflikt interesów.

### Opinie organizacji pacjenckich

- przyczyny, dla których wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Nuwiq jest koncentratem czynnika VIII krzepnięcia III, wolnym od patogenów które może zawierać krew i jej składniki.

Dzięki temu preparat ten jest w najwyższym stopniu bezpieczny pod względem możliwości przeniesienia czynników zakaźnych.

W zbiorowej pamięci społeczności chorych na hemofilię wciąż żyją wspomnienia masowych zakażeń pacjentów wirusami ludzkiego niedoboru odporności (HIV) oraz zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV) wskutek leczenia koncentratami osoczopochodnych czynników krzepnięcia przed 1992 rokiem. W niektórych krajach blisko 100% populacji chorych na hemofilię uległo zakażeniom. Dzięki wprowadzonym późniejszym środkom bezpieczeństwa, zakażenia udało się wyeliminować, jednak stosowane dziś metody inaktywacji i usuwania wirusów w procesie produkcyjnym mają ograniczoną skuteczność wobec małych wirusów bezotoczkowych takich jak PARV4 i B19 czy prionów wywołujących ludzki wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba. PARV4 został opisany dopiero w 2005 roku; na szczęście zakażenie tym wirusem nie wywołuje istotnych klinicznie objawów. Nie można też wykluczyć pojawienia się nowych nieznanymi obecnie czynników zakaźnych.”;

- przyczyny, dla których wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych: brak;

- stanowisko własne:

„Należę do pokolenia pacjentów z hemofilią, którzy osobiście doświadczyli największej katastrofy w historii leczenia tej choroby. Widziałem cierpienie wielu kolegów, którzy przedwcześnie zmarli wskutek powikłań zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu Ci/lub B oraz HIV.

Nie sposób wycenić cierpienia rodzin, które w ten sposób straciły swoich bliskich.

Dlatego uważam, że jeśli istnieje możliwość zmniejszenia ryzyka ponownego doświadczania tamtych wydarzeń, pacjenci z hemofilią i ich rodziny zasługują na to, aby z niego skorzystać, nawet jeśli dziś ryzyko to jest niewielkie.

Za kilka miesięcy w Europie pojawia się kolejne rekombinowane czynniki krzepnięcia, a w kolejnych latach dostępne będą rekombinowane czynniki VIII o wydłużonym czasie działania.

Zwiększenie konkurencji wpłynie korzystnie na spadek cen najbezpieczniejszych leków dla chorych na hemofilię.”

[Źródło: opinia ██████████ – Prezesa Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię]

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Nuwiq (simoktokog alfa):

- 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211912;
- 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211929;
- 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211936;
- 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211943

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)” wpłynęły do AOTMiT dnia 28 maja 2015 r., pismem znak: PLR.4600.822.2015.8.KB, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

### Problem zdrowotny

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. **Hemofilia A** - wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności **czynnika krzepnięcia VIII (FVIII)** w osoczu. Ciężka hemofilia ujawnia się na ogół na przełomie 1 i 2 roku życia pod postacią podskórnych i domięśniowych wylewów krwi oraz przedłużonych krwawień po skaleczeniu języka lub wargi.

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania w Polsce wynosi 7/100 tys. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków.

Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do lipca 2013 r. w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną znalazło się 4 623 pacjentów, w tym 2 263 chorych na hemofilię A. Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla technologii wnioskowanej w analizach wnioskodawcy dobrano obecnie refundowane rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji, tj. produkty lecznicze Advate oraz Kogenate Bayer.

### Skuteczność kliniczna

#### Wyniki (dla populacji zgodnej z wnioskowaną)

Wstępne wyniki pracy GENA-05 zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego i zawierają wyłącznie informacje dotyczące liczby pacjentów, u których rozwinął się inhibitor. Obecność inhibitora testowano przy użyciu zmodyfikowanej metody Bethesda, najpierw co 3-4 dni ekspozycji (dla pierwszych 20 dni ekspozycji), następnie co 10-12 dni ekspozycji (dla 21-100 dni ekspozycji), ale nie rzadziej niż co 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia.

Wśród 12 pacjentów wcześniej nieleczonych FVIII, którzy rozpoczęli terapię preparatem Nuwiq, u jednego z nich odnotowano rozwój inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze po 5 dniach ekspozycji. Pacjent kontynuował przyjmowanie preparatu Nuwiq w dawce 50 IU/kg masy ciała co drugi dzień. Nie stwierdzono u tego pacjenta obecności inhibitora po 6 tygodniach stosowania profilaktyki w tym schemacie.

#### Badanie biorównoważności

W rejestracyjnym badaniu biorównoważności GENA-01 (Nuwiq vs Kogenate FS) współczynnik średnich geometrycznych dla pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu po jednorazowej dawce wynosił 0,98 [95% CI: 0,87-1,11], co wskazuje na biorównoważność porównywanych produktów ponieważ przedział ufności współczynnika średnich geometrycznych mieści się w zakresie 80%-125%. **Zwraca uwagę, że odchylenie standardowe dla AUC, T1/2, MRT i CL jest znaczne wyższe w**

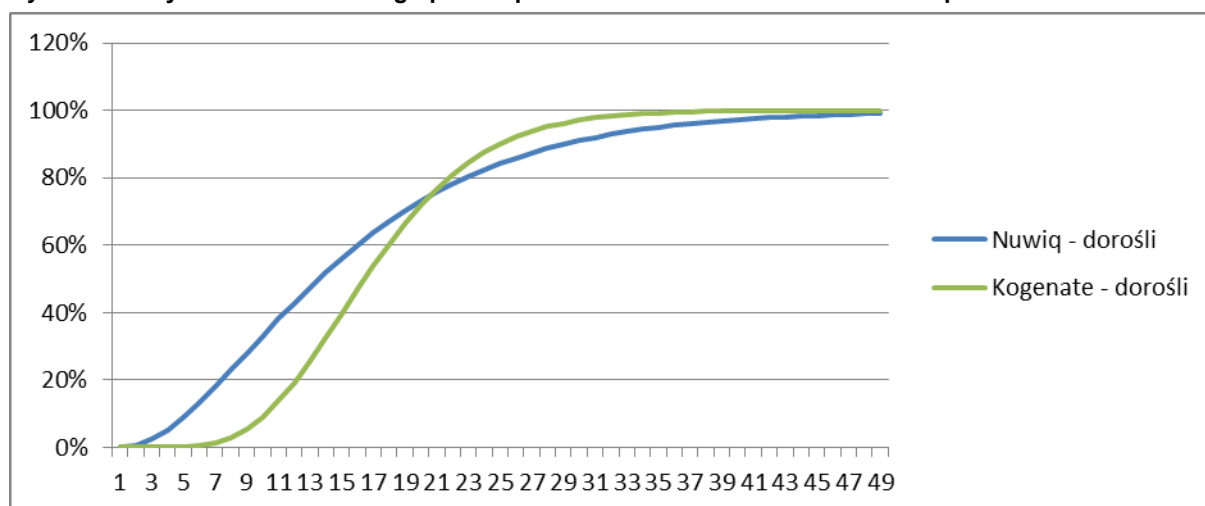
**przypadku produktu Nuwiq niż Kogenate FS, co sugeruje że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate FS.**

Rozpatrując czas półtrwania (parametr T1/2) porównywanych leków należy zauważyć, że pomimo iż średnie wartości są zbliżone (średnia Nuwiq – 14,73h; średnia Kogenate – 16,14h) to odchylenia standardowe znacznie się od siebie różnią (SD Nuwiq – 9,96; SD Kogenate – 5,88). Na podstawie powyższego można stwierdzić, że czas półtrwania leku Nuwiq charakteryzuje się dużo większym zróżnicowaniem w organizmie pacjenta. W przypadku profilaktyki pierwotnej hemofilii A szczególne znaczenie ma, aby stężenie czynnika krzepnięcia nie spadało poniżej pewnej, minimalnej wartości (można przyjąć za taką granicę wartość 1% normy stężenia czynnik VIII – wtedy hemofilia definiowana jest jako jej ciężka postać). Sytuacja gdy stężenie czynnika VIII w organizmie pacjenta spada poniżej minimalnej wartości jest niebezpieczna, natomiast jeśli stężenie czynnika VIII jest wyższe od pewnego poziomu nie generuje to już dodatkowej korzyści. Z tego powodu należy rozważyć prawdopodobieństwo sytuacji spadku poziomu czynnika VIII u leczonego pacjenta poniżej wartości minimalnej. Według zapisów proponowanego programu lekowego dawka czynnika VIII na kg masy ciała wynosi od 25 do 40 j.m. Zakładając, że leczony pacjent nie posiada praktycznie natywnego czynnika VIII (kryterium włączenia do programu lekowego jest ciężka postać hemofilii – stężenie czynnika VIII poniżej 1% normy), po podaniu jednorazowej dawki stężenie FVIII w jego osoczu wzrasta do poziomu około 60-85% normy. Przyjmując średnią wartość dawki (32,5 j.m./kg m.c.) stężenie FVIII po podaniu dawki czynnika wynosi ok. 75%. Program lekowy zakłada dawkowanie leku 1-3 razy w tygodniu, więc najczęściej pacjent będzie otrzymywał FVIII co 2,33 dnia.

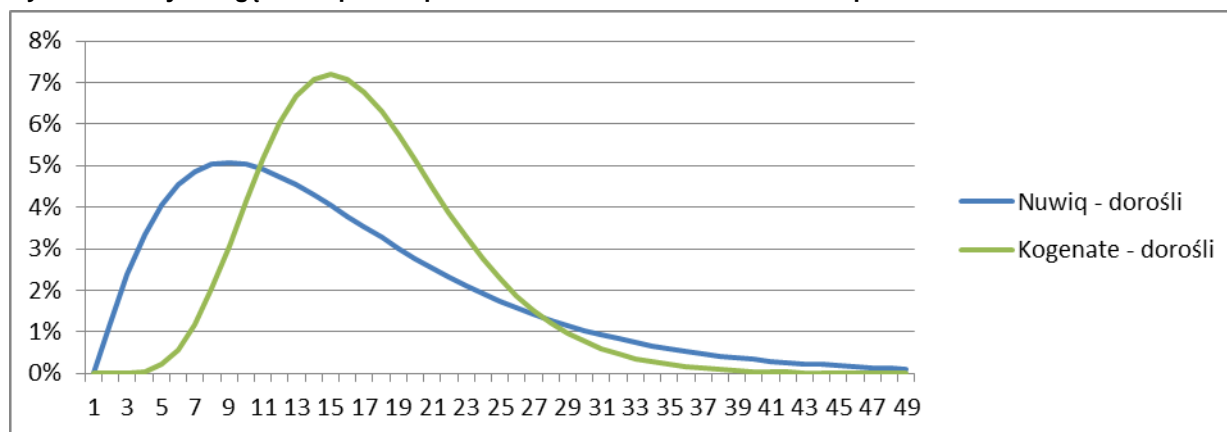
Zakładając, że pacjent otrzyma dawkę FVIII, która spowoduje wzrost stężenia czynnika w osoczu pacjenta do poziomu 75% normy to minimalny czas półtrwania, dla którego stężenie leku we krwi osiągnie 1% normy po 2,33 dniach wynosi 8,9 h. W przypadku gdy czas półtrwania leku będzie krótszy pacjent będzie zagrożony spadkiem stężenia czynnika krzepnięcia poniżej poziomu 1% normy po minimalnym czasie odpowiadającym odstępowi między dawkami (2,33 dnia przy dawkowaniu 3 x tydzień). Przyjmując, że dane dla parametru T1/2 dla leku Nuwiq i Kogenate mają rozkład gamma, wartości średnie odpowiednio 14,73 i 16,14 oraz odchylenie standardowe odpowiednio 9,96 i 5,88, można oszacować, że w przypadku leku Nuwiq czas półtrwania krótszy niż 8,9 h będzie dotyczył około **32%** pacjentów natomiast w przypadku leku Kogenate około **8%** pacjentów. Należy również zauważyć, że w przypadku czasu półtrwania równego lub krótszego 3,8 h pacjent już 1 dzień po podaniu leku osiąga niebezpiecznie niski poziom FVIII na poziomie 1%. W przypadku leku Nuwiq jest to prawdopodobne u około **8%** pacjentów gdy w przypadku leku Kogenate u **0,1%** pacjentów.

Poniżej przedstawiono wykresy przedstawiające skumulowany odsetek pacjentów w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) oraz wykres rozkładu gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania (w godzinach) dla leków Nuwiq i Kogenate. Wykorzystano dane z badania GENA-01 oraz założenie, że parametr ten ma rozkład gamma.

**Rysunek 1. Wykres skumulowanego prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania**





**Rysunek 2. Wykres gęstości prawdopodobieństwa w zależności od czasu półtrwania**

Jak przedstawiono powyżej porównywane leki pomimo, że spełniają kryterium biorównoważności mogą się dosyć znacznie między sobą różnić. Czas półtrwania leku ( $T_{1/2}$ ) jest parametrem mającym duże znaczenie w przypadku profilaktyki pierwotnej hemofilii A. Dane z badania GENA-01 sugerują, że lek Nuwiq cechuje się gorszym rozkładem tego parametru od leku Kogenate. Należy zauważyć, że w celu dokładnego zbadania rzeczywistego rozkładu tego parametru należałoby analizować dane poszczególnych pacjentów. Precyzyjne wnioskowanie jest również ograniczone niską liczebnością próby badanej.

**Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości preparatu Nuwiq (simoktokog alfa) nad obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki badań GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09, oraz wyniki badań stanowiących fazy kontynuacji (GENA-04, GENA-11). Łącznie w tych badaniach wzięło udział 135 pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, w tym 59 dzieci w wieku 2-12 lat.

Wśród wszystkich zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych, 12 zdarzeń były to ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 9 pacjentów i wszystkie z nich wymagały hospitalizacji. Jedno z tych zdarzeń zakończyło się zgonem pacjenta (stan padaczkowy). Odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane to marskość wątroby, encefalopatia wątrobowa, myśli samobójcze, złamanie urazowe, stan padaczkowy, infekcja związana z wszczepionym dostępnym żylnym, uraz głowy, ostre zapalenie migdałków, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dolnych dróg oddechowych, wylew krwi do stawu. Wszystkie z wymienionych ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiły jednokrotnie z wyjątkiem urazu głowy, który raportowano dwukrotnie. Żadne z przedstawionych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane jako mające związek z otrzymanym leczeniem i w większości były to zdarzenia odwracalne (z wyjątkiem marskości wątroby).

U 5 dzieci wystąpiło 7 z 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych. Były to: uraz głowy (u dwóch pacjentów), zapalenie w miejscu wszczepienia dostępu żylnego, ostre zapalenie migdałków, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dolnych dróg oddechowych oraz wylew krwi do stawu.

W badaniach włączonych do analizy dotyczących populacji wcześniej leczonej nie stwierdzono przypadków rozwoju inhibitora (w pracy GENA-04 u jednego pacjenta stwierdzono obecność przeciwciał FVIII, jednak nie były to przeciwciała neutralizujące) ani utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wg wstępnych wyników badania GENA-05 dla 12 pacjentów **wcześniej nieleczonych FVIII**, którzy rozpoczęli leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq, u jednego z nich odnotowano rozwój inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze po 5 dniach ekspozycji. Pacjent kontynuował przyjmowanie preparatu Nuwiq w dawce 50 IU/kg masy ciała co drugi dzień. Nie stwierdzono u tego pacjenta obecności inhibitora po 6 tygodniach stosowania profilaktyki w tym schemacie.

Nuwiq znajduje się na liście leków „**dotatkowo monitorowanych**”, które oznaczone są symbolem czarnego odwróconego trójkąta widniejącym na ulotce dołączonej do opakowania oraz w informacji przeznaczony dla pracowników opieki zdrowotnej.

## **Wyniki analizy ekonomicznej i cena progowa:**

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej perspektywie poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta, sugerują, że stosowania leku Nuwiq (simoktokog alfa) w miejsce innych rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia wiąże się z takimi samymi kosztami (koszt inkrementalny równy 0 PLN) zarówno w profilaktyce pierwotnej krwawień jak i w przypadku centralnego dostępu żylnego. Powyższe wyniki uwzględniają założenie o obniżeniu ceny wnioskowanego leku do wysokości limitu finansowania.

Poniżej przedstawiono urzędowe ceny zbytu poszczególnych opakowań leku Nuwiq (simoktokog alfa), przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania leku Kogenate Bayer 1000 IU (lek o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania), uwzględniając cenę leku Kogenate Bayer na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ:

- Nuwiq 250 j.m. – 723,60 PLN;
- Nuwiq 500 j.m. – 1 447,20 PLN;
- Nuwiq 1000 j.m. – 2 894,40 PLN;
- Nuwiq 2000 j.m. – 5 788,80 PLN.

### **Obliczenia własne Agencji:**

Uwzględniając ceny leków z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz całkowitą, wnioskowaną cenę ocenianego leku analitycy Agencji oszacowali, że roczny koszt stosowania produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) jest wyższy od kosztu stosowania leku wyznaczającego podstawę limitu finansowania, na dzień przekazywania AWA, w grupie limitowej 1090.1 (Recombine 250 IU) w przypadku profilaktyki pierwotnej u dzieci do ukończenia 2 roku życia o [redacted], natomiast u dzieci powyżej 2 roku życia o [redacted]. W przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego koszt stosowania simoktokog alfa jest wyższy o [redacted].

Uwzględniając cenę komparatora na podstawie przetargu na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (produkt leczniczy Advate) oraz całkowitą, wnioskowaną cenę ocenianego leku analitycy Agencji oszacowali, że roczny koszt stosowania produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) jest wyższy w przypadku profilaktyki pierwotnej u dzieci do ukończenia 2 roku życia o [redacted], natomiast u dzieci powyżej 2 roku życia o [redacted]. W przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego koszt stosowania simoktokog alfa jest wyższy o [redacted].

Urzędowe ceny zbytu poszczególnych opakowań leku Nuwiq (simoktokog alfa), przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania zwycięzcy przetargu na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (produkt leczniczy Advate):

- Nuwiq 250 j.m. – 433,33 PLN;
- Nuwiq 500 j.m. – 866,67 PLN;
- Nuwiq 1000 j.m. – 1 733,33 PLN;
- Nuwiq 2000 j.m. – 3 466,67 PLN.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analiza wnioskodawcy wykazała, że w przypadku objęcia refundacją preparatów Nuwiq roczne wydatki NFZ na koncentraty rFVIII minimum II generacji stosowane w pierwotnej profilaktyce krwawień u włączonych do ww. programu lekowego nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) nie zmieniłyby się zarówno w roku 2016 jak i w roku 2017 w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (koszty inkrementalne 0 PLN). W analizie założono, że koszt wnioskowanego leku jest zrównany do limitu finansowania.

### **Obliczenia własne AOTMiT:**

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktów leczniczych Nuwiq (simoktokog alfa) w ramach proponowanego programu lekowego inkrementalne koszty roczne, z perspektywy płatnika publicznego nie zmieniają się (nadal będą wynosić 0,00 PLN) zarówno przy założeniu iż wszyscy nowozdiagnozowani pacjenci są poniżej 2 r.ż. jak i przy wzięciu pod uwagę ceny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji osiągniętej w ramach zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego na dostawę czynnika krzepnięcia VIII

rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii, dla obu porównywanych leków (zamiast opierania się na cenie z Obwieszczenia MZ czyli odpłatności Narodowego Funduszu Zdrowia za jednostkę międzynarodową rFVIII).

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

##### **Uwagi AOTMiT:**

3. W ramach monitorowania terapii w programie lekowym wymagane jest wykonywanie testów na obecność przeciwciał anti-HIV, brak jest jednak zapisu o potrzebie wykonania tego testu w ramach badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do programu

4. Zakres oceny skuteczności leczenia przewidziany w programie lekowym jest odmienny do oceny, która wykonywana była w badaniach klinicznych dla leku Nuwiq, dlatego niemożliwe będzie w przyszłości zestawienie i ocena wyników z zakresu skuteczności eksperymentalnej a praktycznej leku.

Ogólnie, niejasne są zasady na których proponowany program lekowy miałby współfunkcjonować z programem już obowiązującym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” (kryteria kwalifikacji do proponowanego i obowiązującego programu lekowego częściowo pokrywają się, stąd nie do końca jasny jest planowany sposób realizacji świadczenia).

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono wytyczne 12 organizacji i towarzystw zajmujących się problemami hematologicznymi (polskie **PTHiT**, międzynarodowe **WFH**, europejskie **EHAD** i **EUHANET**, amerykańskie **NHF-MASAC**, hiszpańskie **RFVE**, niemieckie **GMA**, australijskie **AHCDO**, włoskie **AICE**, brytyjskie **UKHCDO**, kanadyjskie **HC** i **CHS**). Wszystkie wytyczne odnosiły się pozytywnie do stosowania koncentratów rekombinowanego czynnika FVIII u pacjentów z hemofilią A. Tylko 2 rekomendacje kliniczne (obydwie kanadyjskie - **HC 2015** i **CHS 2015**) odnosiły się bezpośrednio do produktu leczniczego Nuwiq i akceptowały go w leczeniu hemofilii A.

Odnaleziono 1 brytyjską rekomendację refundacyjną dotyczącą stosowania simoktokogu alfa w leczeniu pacjentów z hemofilią A. **Nottingham Shire NHS** nie zaakceptowało finansowania produktów leczniczych Nuwiq, powołując się na dostępną na czas oceny jedynie niewielką ilość danych klinicznych oraz kosztowych. Produkt leczniczy będzie jeszcze oceniany w przyszłości.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem zdrowotny

- Kreuz 2005** Kreuz W, *et al.* Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2005; 93: 457-467.
- Rothschild 1998** Rothschild C, *et al.* French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost* 1998; 80: 779-83.
- Chalmers 2007** Chalmers EA, *et al.* Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13: 149-55.
- Łaguna 2010** Łaguna P, Trzaska M. Charakterystyka i podział rekombinowanych preparatów krzepnięcia zarejestrowanych w Polsce w leczeniu hemofilii A i B z uwzględnieniem nowej klasy czynnika uzyskiwanego z komórek ludzkich. *Borgis - Nowa Pediatria* 4/2010, s. 124-127.
- Szczeklik 2011** Szczeklik A, *et al.* Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.
- Windyga 2008a** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39 (3): 537-564.
- Windyga 2008b** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39 (3): 565-579.
- Narodowy Program Leczenia 2012-2018** Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018.
- Windyga 2010** Windyga J. Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, Nr 2, str. 183–199.
- Sokołowska 2011** Hemofilia nabyta i zagrażające życiu krwawienia – trudny problem kliniczny dotyczący nie tylko mężczyzn, ale również kobiet. *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42, Nr 3, str. 583–591.
- Śliwaczyński 2011** A Śliwaczyński, A Rzeźnicki, T Czeleko, P Seroczyński, A Koziarkiewicz, Gryglewicz J, Kabatlik-Pytlik M, Pakulski M, Krzakowski M. Chorobowość oraz finansowanie terapii nowotworów w Polsce w latach 2002–2011 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia Nowotwory. *Journal of Oncology* 2011: 64 (2), 109-118.

#### Badania wtórne

- Kessler 2015** Kessler C, Oldenburg J, Ettingshausen CE, *et al.* Spotlight on the human factor: building a foundation for the future of haemophilia A management: Report from a symposium on human recombinant FVIII at the World Federation of Hemophilia World Congress, Melbourne, Australia on 12 May 2014. *Haemophilia*. 2015 Jan;21 Suppl 1:1-12.
- Valentino 2015** Valentino LA, Negrier C, Kohla G, *et al.* The first recombinant FVIII produced in human cells--an update on its clinical development programme. *Haemophilia*. 2014 Jan;20 Suppl 1:1-9.

#### Badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne

- Aledort 2011** Aledort L.M., Navickis R.J., Wilkes M.M. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A meta-analysis of prospective clinical studies (2011).

<b>GENA-01</b>	ClinicalTrials.gov - <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989196">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989196</a>
<b>GENA-08</b>	ClinicalTrials.gov – <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125813">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125813</a>
<b>GENA-11</b>	GENA-11 – ClinicalTrials.gov - <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01341912">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01341912</a>
<b>GENA-05</b>	GENA-05 – ClinicalTrials.gov - <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712438">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712438</a> GENA-05 – ISRCTN registry - <a href="http://www.isrctn.com/ISRCTN50040185">http://www.isrctn.com/ISRCTN50040185</a>
<b>GENA-03</b>	GENA-03 – ISRCTN registry - <a href="http://www.isrctn.com/ISRCTN71212110">http://www.isrctn.com/ISRCTN71212110</a>
<b>GENA-04</b>	GENA-04 – ISRCTN registry - <a href="http://www.isrctn.com/ISRCTN90038418">http://www.isrctn.com/ISRCTN90038418</a>
<b>GENA-09</b>	GENA-09 – ISRCTN registry - <a href="http://www.isrctn.com/ISRCTN87293301">http://www.isrctn.com/ISRCTN87293301</a>
<b>Knaub 2010</b>	Knaub S, Jansen M, Zozulya N, Plyushch O. Pharmacokinetics, efficacy and safety data of the first recombinant factor VIII from a human cell line. <i>Haemophilia</i> 2010;16 Suppl 4:31, abstract no: 07P12.
<b>Knaub 2009</b>	Knaub S, Zozulya N. The clinical development of the first recombinant FVIII from a human cell line. <i>Blood</i> 2009; 114: 22: abstract 4439.
<b>Knaub 2012</b>	Knaub S, Lissitchkov T, Hampton K. et al. Human-CL RHFVIII effectively and safely prevents bleeding episodes in previously treated adult patients with severe haemophilia a. <i>Blood</i> (2012) 120:21. Knaub S, Tiede A, Lissitchkov T. et al. A prospective, multi-center, randomized clinical trial to compare the pharmacokinetic properties of human-Cl rhFVIII, a new human-cell line derived recombinant factor VIII, with those of a full-length recombinant factor VIII expressed in baby hamster kidney cells. <i>Blood</i> (2011) 118:21.
<b>Knaub 2011</b>	Knaub S, Tiede A, Lissitchkov T. et al. A prospective, multi-center, randomized clinical trial to compare the pharmacokinetic properties of human-Cl rhFVIII, a new human-cell line derived recombinant factor VIII, with those of a full-length recombinant factor VIII expressed in baby hamster kidney cells. <i>Blood</i> (2011) 118:21.
<b>Liesner 2013</b>	Liesner R., Jansen M., Klukowska A., et al.; Efficacy, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Safety Of Human-cl rhFVIII – a GCP Study In Children With Severe Haemophilia A. <i>Blood</i> 2013,122(21);3594. Liesner R, Jansen M, Knaub S. A clinical study in previously untreated patients with severe hemophilia A-Immunogenicity, efficacy and safety of treatment with human-cl rhFVIII. <i>Haemophilia</i> (2014) 20 SUPPL. 3 (17).
<b>Liesner 2014</b>	Liesner R, Jansen M, Knaub S. A clinical study in previously untreated patients with severe haemophilia a-immunogenicity, efficacy and safety of treatment with Human-cl rhFVIII. <i>Haemophilia</i> (2014) 20 SUPPL. 2 (21).
<b>Liesner 2014</b>	Liesner R, Jansen M, Knaub S. A clinical study in previously untreated patients with severe haemophilia a-immunogenicity, efficacy and safety of treatment with Human-cl rhFVIII. <i>Haemophilia</i> (2014) 20 SUPPL. 2 (21).
<b>Liesner 2013</b>	Liesner R, Jansen M, Knaub S. Clinical study to investigate the immunogenicity, efficacy and safety of treatment with human-cl rhFVIII in previously untreated patients with severe haemophilia A. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> (2013) 11 SUPPL. 2 (1072).
<b>Lissitchkov 2012</b>	Lissitchkov T, Hampton K, Von Depka M. et al. Efficacy and safety of prophylactic treatment with Human-cl rhFVIII in previously treated patients with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> (2012) 18:5 (828).
<b>Tiede 2012</b>	Tiede A, Lissitchkov T.J, Klamroth R. et al. Comparative pharmacokinetic study of Human-cl rhFVIII, a new humancell line derived recombinant human factor VIII, and Kogenate in previously treated patients with severe haemophilia A. <i>Hamostaseologie</i> (2012) 32:1 (A37).
<b>Walter 2013</b>	Walter O, Tiede A, Lissitchkov T et al. Efficacy and safety of on-demand treatment with Human-cl rhFVIII in previously treated patients with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> (2013) 19 SUPPL. 2 (73).
<b>Walter 2013</b>	Walter O, Liesner R, Jansen M, Knaub S. Clinical study to investigate the immunogenicity, efficacy and safety of treatment with Human-cl rhFVIII in previously untreated patients with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> (2013) 19 SUPPL. 2 (75).
<b>Walter 2013</b>	Walter O, Liesner R, Jansen M, Knaub S. Clinical study in children with severe haemophilia a investigating efficacy, immunogenicity, pharmacokinetic, and safety of human-cl rhFVIII. <i>Haemophilia</i> (2013) 19 SUPPL. 2 (75-76).
<b>Zozulya 2010</b>	Zozulya N, Knaub S, Jansen M, Plyushch O. Pharmacokinetic, efficacy and safety data of the first recombinant FVIII from a human cell line. <i>Hamostaseologie</i> ; 2010; 30;1: A101.



<b>Health Canada 2015</b>	Health Canada – Nuwiq - <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2015_nuwiq_169551-eng.php">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2015_nuwiq_169551-eng.php</a>
<b>EPAR 2014</b>	Nuwiq. International non-proprietary name: Simoctocog alfa. Assessment report. EMA, maj 2014 - <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002813/WC500179342.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002813/WC500179342.pdf</a>

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

<b>AHCDO 2006</b>	Australian Health Ministers' Advisory Council. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products; <a href="http://www.blood.gov.au/system/files/documents/fviii-fix-guidelines.pdf">http://www.blood.gov.au/system/files/documents/fviii-fix-guidelines.pdf</a> (data dostępu: 02/07/2015 r.)
<b>AICE 2014</b>	Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, Santagostino E, Morfini M. Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. <i>Blood Transfus.</i> 2014, 12(4):575-98.
<b>CHS 2015</b>	Canadian Hemophilia Society - Hemophilia Today March 2015   Vol 50   No 1 <a href="http://www.hemophilia.ca/files/HT%20March%202015.pdf">http://www.hemophilia.ca/files/HT%20March%202015.pdf</a> (data dostępu: 23/07/2015 r.)
<b>EHAD 2008</b>	Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. <i>Haemophilia</i> 2008 Mar;14(2):361-74.
<b>EUHANET 2013</b>	Srivastava A1, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al., Guidelines for the management of hemophilia. <i>Haemophilia.</i> 2013, 19(1):e1-47.
<b>EUHANET 2014</b>	Giangrande P, Calizzani G, Menichini I, Candura F, Mannucci PM, Makris M. The European standards of Haemophilia Centres. <i>Blood Transfus.</i> 2014 Apr;12 Suppl 3:s525-30. doi: 10.2450/2014.0056-14s.
<b>GMA 2011</b>	Hoppe JD, Scriba PC, Kluter H. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 4th revised edition updated: 27.09.2011, <i>Transfus Med Hemother.</i> 2011 38(1): 71. <a href="http://www.bundesaeztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-englisch_07032011.pdf">http://www.bundesaeztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-englisch_07032011.pdf</a> (data dostępu: 02/07/2015 r.)
<b>HAS 2015</b>	Commission de la transparence - Réunion du 22 juillet 2015 <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2046188/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-22-juillet-2015">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2046188/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-22-juillet-2015</a> (data dostępu: 23/07/2015 r.)
<b>HC 2015</b>	Summary Basis of Decision (SBD) for NUWIQ <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2015_nuwiq_169551-eng.php#a2">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2015_nuwiq_169551-eng.php#a2</a> (data dostępu: 23/07/2015 r.)
<b>MASAC 2015</b>	NHF. MASAC Recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (Revised April 2015) - <a href="http://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendations-Concerning-Products-Licensed-for-the-Treatment-of-Hemophilia-and-Other-Bleeding-Disorders">http://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendations-Concerning-Products-Licensed-for-the-Treatment-of-Hemophilia-and-Other-Bleeding-Disorders</a> (data dostępu: 02/07/2015 r.)
<b>Nottingham Shire NHS</b>	Nottingham Shire NHS (No formal submission). <a href="http://www.nottinghamshireformulary.nhs.uk/chaptersSubDetails.asp?FormularySectionID=2&amp;SubSectionID=A100#4735">http://www.nottinghamshireformulary.nhs.uk/chaptersSubDetails.asp?FormularySectionID=2&amp;SubSectionID=A100#4735</a>
<b>PTHiT 2008</b>	Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. <i>Acta Haematol. Pol.</i> 2008; 39 (3): 537-64.
<b>RFVE 2008</b>	Battle J, et al. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. <i>Blood Coagulation and Fibrinolysis</i> 2008; 19(5): 333-340.
<b>UKHCDO 2008</b>	Keeling, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) Guideline approved by The British Committee for Standards in Haematology. <i>Haemophilia.</i> 2008 Jul;14(4):671-84.
<b>UKHCDO 2010 = BCSH 2010</b>	Richards MR, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. <i>Br J Haematol.</i> 2010 May;149(4):498-507.
<b>UKHCDO 2011 = BCSH 2011</b>	Chalmers E et. al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation Guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. <a href="http://www.bcsghguidelines.com/documents/NeonatalGuidelineFinalNov2010.pdf">http://www.bcsghguidelines.com/documents/NeonatalGuidelineFinalNov2010.pdf</a> (data dostępu: 02/07/2015 r.)
<b>UKHCDO 2014</b>	Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. <i>Blood.</i> 2014 Nov 27;124(23):3389-97. doi: 10.1182/blood-2014-07-580498. Epub 2014 Oct 22.



<b>WFH 2012</b>	WFH. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition - <a href="http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf">http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf</a> (data dostępu: 02/07/2015 r.)
<b>WFH 2013</b>	Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013, 19(1):e1-47.

<b>Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet:</b>
-------------------------------------------------------

<b>Raport Narodowego Centrum Krwi za 2013 rok</b>	Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych <a href="http://www.nck.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Wyniki-raportu-Jednostki-Koordynuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf">http://www.nck.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Wyniki-raportu-Jednostki-Koordynuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf</a>
<b>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię</b>	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię oraz Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018 <a href="http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/krwiodawstwo/program-zdrowotny-narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2012-2018">http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/krwiodawstwo/program-zdrowotny-narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2012-2018</a>

## 14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Simoktokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A”, [redacted] Pracownia HTA, Kraków, marzec 2015 r.;
- Zal. 2. Analiza kliniczna „Simoktokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A – przegląd systematyczny”, [redacted] Pracownia HTA, Kraków, marzec 2015 r.;
- Zal. 3. Analiza problemu decyzyjnego „Simoktokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A”, [redacted] Pracownia HTA, Kraków, marzec 2015 r.
- Zal. 4. Aneks do raportu HTA "Simoktokog alfa (Nuwiq) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A", [redacted] Pracownia HTA, Kraków, lipiec 2015 r.
- Zal. 5. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (poniżej).

**Tabela 68. Przegląd interwencji i komparatorów uwzględnionych w analizie na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>]**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowa nia	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia -biorcy
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m.	1 fiol.liof. (+ rozp.)	5909990928057	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	2 467,07	2 143,26	B.15.	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 250, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 250 j.m.	1 fiol.liof. (+ rozp.)	5909990928033	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	616,77	535,82	B.15.	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	1 fiol.liof. (+ rozp.)	5909990928040	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1 233,53	1 071,63	B.15.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowa nia	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia-biorcy
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol.	1 fiol.s.subs. (+ 1 rozp.+ 1zest.)	5909990573615	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1 423,44	1 494,61	B.15.	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 250 IU FVIII/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiol.	1 fiol.s.subs. (+ 1 rozp.+ 1zest.)	5909990573554	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	355,86	373,65	B.15.	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 500 IU FVIII/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiol.	1 fiol.s.subs. (+ 1 rozp.+ 1zest.)	5909990573561	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	711,72	747,31	B.15.	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 1 000 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 amp.	5909990825349	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	2 041,20	2 143,26	B.15.	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 250 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 amp.	5909990825301	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	510,30	535,82	B.15.	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 500 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 amp.	5909990825332	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1 020,60	1 071,63	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990224302	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	839,70	760,91	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990224333	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1 679,40	1 521,82	B.15.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowa nia	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie -biorcy
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 1000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990224340	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata	3 603,96	3 043,64	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 1500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990224357	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata	5 038,20	4 565,46	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 2000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990697441	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata	6 717,60	6 087,28	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 3000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990697458	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata	10 076,40	9 130,92	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 250 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990020775	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata	734,40	760,91	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 500 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990020782	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata	1 468,80	1 521,82	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 1000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990020799	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata	2 894,40	3 039,12	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 2000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990635153	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata	788,80	6078,24	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 3000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990816361	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata	8 683,20	9 117,36	B.15.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowa	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia -biorcy
Octocog alfa	Recombinante 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol.proszku+ fiol.rozp.+ urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990083398	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2 898,72	3 043,66	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Recombinante 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol.proszku+ fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736997	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2 898,72	3 043,66	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Recombinante 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku+ fiol. rozp. + urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736973	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	724,68	760,91	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Recombinante 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol.proszku+ fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990083343	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	724,68	760,91	B.15.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowa	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia -biorcy
Octocog alfa	Recombinat 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990083350	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinat	1 449,36	1 521,82	B.15.	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Recombinat 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736980	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinat	1 449,36	1 521,82	B.15.	bezpłatne	0 zł

**B.15 – „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”**

[Źródło: Obwieszczenie MZ]