

## Rekomendacja nr 66/2015

z dnia 10 sierpnia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:**  
**Nuwiq (simoktokog alfa) 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do**  
**sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Nuwiq (simoktokog alfa)**  
**500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do**  
**wstrzykiwań; Nuwiq (simoktokog alfa) 1000 j.m., proszek**  
**i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Nuwiq**  
**(simoktokog alfa) 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do**  
**sporządzania roztworu do wstrzykiwań;**  
**w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom**  
**u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia**  
**(ICD-10 D 66)”**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Nuwiq (simoktokog alfa) 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211912;
- Nuwiq (simoktokog alfa) 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211929;
- Nuwiq (simoktokog alfa) 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211936;
- Nuwiq (simoktokog alfa) 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)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1090.1.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje klinicznego i ekonomicznego uzasadnienia dla objęcia refundacją simoktokogu alfa we wskazaniu zaproponowanym w programie lekowym.

Jedyne badanie dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (GENA-05) jest w toku (realizowane jest także w polskim ośrodku), a jego zakończenie zaplanowano na koniec 2018 roku. Wobec skąpych danych wstępnych, pochodzących z abstraktu konferencyjnego, niemożliwa jest ocena skuteczności leku i jego profilu bezpieczeństwa w populacji zgodnej z wnioskowaną do objęcia refundacją. Dodatkowo, autorzy przeglądu Kessler 2015 wskazują, że obecnie brak jest badań testujących skuteczność i bezpieczeństwo ludzkich rFVIII w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i do czasu przedstawienia wyników takiego badania przeprowadzonego w grupie co najmniej 50 chorych, rejestracja leku w populacji wcześniej nieleczonej powinna być wykluczona. Wobec powyższego, tym bardziej objęcie refundacją wnioskowanego leku w tej populacji wydaje się nieuzasadnione. Doświadczenia kliniczne z ocenianym lekiem są stosunkowo krótkie. Zaś badania jakie zostały dotychczas przeprowadzone i zakończone dotyczą wyłącznie populacji pacjentów uprzednio leczonych VIII czynnikiem krzepnięcia (zarówno rekombinowanym jak i osoczopochodnym), czyli niezgodnej z wnioskowaną do objęcia refundacją w ramach profilaktyki pierwotnej.

Ponadto ocena ekonomiczna i wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę może nie przedstawiać realnych wydatków z tytułu refundacji wnioskowanej technologii medycznej. W analizach zrównuje się cenę Nuwiq z ceną leku wyznaczającego podstawę limitu finansowania w grupie limitowej, do której wnioskowany lek miałby zostać zakwalifikowany, aby wykazać neutralny wpływ na koszty terapii z perspektywy płatnika publicznego, co jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych, ale jednocześnie wskazać należy, że komparatorem dla leku Nuwiq jest lek, którego koszt terapii jest niższy od podstawy limitu finansowania, w związku z czym można wnioskować, że zastąpienie realnego komparatora spowoduje wzrost kosztów leczenia.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Nuwiq, simoktokog alfa, dla którego proponowana we wnioskach o objęcie refundacją ceny zbytu netto wynoszą:

- Nuwiq 250 j.m., EAN: 5909991211912 – [REDACTED]
- Nuwiq 500 j.m., EAN: 5909991211929 – [REDACTED]
- Nuwiq 1000 j.m., EAN: 5909991211936 – [REDACTED]
- Nuwiq 2000 j.m., EAN: 5909991211943 – [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Hemofilia A (łac. haemophilia A) to wrodzona skaza krwotoczna, której przyczyną jest zmniejszenie aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu. W zależności od stopnia niedoboru czynnika VIII wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Hemofilia A w postaci ciężkiej objawia się najczęściej samoistnymi krwawieniami dostawowymi, innymi krwawieniami, m.in. do mięśni, krwimoczem, krwawieniami z przewodu pokarmowego, krwawieniami wewnątrzczaszkowymi, krwawieniami do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej oraz krwawieniami z ran pooperacyjnych i po usunięciu zębów.

### Epidemiologia

Zachorowanie na hemofilię A dotyczy głównie mężczyzn, zaś zapadalność w Polsce wynosi 7/ 100 tys. Zgodnie z danymi Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do lipca 2013 r, liczba osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną wynosiła 4 623 osób, w tym 2 263 chorych na hemofilię A. Ciężką postać hemofilii A stwierdzono u 53,7% osób z tej grupy, czyli u ok. 1 215 osób.

#### Leczenie, powikłania, rokowanie

Podstawą terapii jest leczenie substytucyjne mające na celu zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia. W leczeniu hemofilii A stosuje się koncentraty osoczo pochodne, koncentraty rekombinowane, desmopresynę oraz leki hamujące fibrylizę. Leczenie substytucyjne jest wspierane przez leczenie objawowe.

Powikłania hemofilii A mogą dotyczyć samej choroby jak również jej leczenia. Do najczęstszych powikłań hemofilii A należą: artropatia hemofilowa, zapalenie błony maziowej i pseudoguzu hemofilowe. Najpoważniejszym powikłaniem leczenia substytucyjnego jest powstawanie inhibitorów czynnika VIII oraz zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem preparatów krwi.

Rokowanie w hemofilii A jest korzystne, pod warunkiem odpowiedniego leczenia substytucyjnego.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

W ramach aktualnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B do 18 r. ż w Polsce refundowane są preparaty zawierające substancje czynne: oktalog alfa (Advate, Kogenate, Recombinate) i ludzki czynnik krzepnięcia VIII (Beriate, Immunate, Octanate).

W populacji, która ma być objęta wnioskowanym programem stosowane są tylko czynniki rekombinowane minimum II generacji. Dane refundacyjne NFZ wskazują na refundację tylko jednego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia kupowanego w ramach przetargu - Advate.

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancja czynna leku Nuwiq, simoktokog alfa, działa podobnie jak ludzki czynnik VIII, będący białkiem biorącym udział w prawidłowym procesie krzepnięcia. Oceniany lek zastępuje brakujący czynnik VIII w ludzkim organizmie, co pozwala na tymczasowe kontrolowanie zaburzeń krzepnięcia krwi.

Produkt Nuwiq, zgodnie z jego rejestracją, jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie simoktokogu w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)” ze wskazaniem populacji pacjentów dotychczas nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi.

Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Nuwiq wskazuje, że nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nuwiq u wcześniej nieleczonych pacjentów.

#### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę kliniczną simoktokogu alfa oparto na wynikach 7 badań klinicznych, do których włączani byli pacjenci z udokumentowaną wcześniej ciężką hemofilią A (FVIII:C  $\leq$ 1%):

- dwa z nich to próby randomizowane typu cross-over (faza I), w których simoktokog alfa porównano z innym rekombinowanym VIII czynnikiem krzepnięcia: w badaniu GENA-01 z preparatem Kogenate FS (oktokog alfa), a w badaniu GENA-09 z pełnołańcuchowym preparatem I generacji Kogenate/Helexate (oktokog alfa). W obu pracach po zakończeniu fazy I badania wszyscy pacjenci kontynuowali udział w badaniu, stosując profilaktykę wtórną preparatem simoktokog alfa bez grupy kontrolnej (faza II).
- pozostałe 5 badań to badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, które stanowią pod względem metodologicznym opisy serii przypadków (GENA-03, GENA-05, GENA-08 oraz fazy 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, gdyż próba nie została zakończona (zakończenie 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). Żadne z badań nie dotyczyło populacji dzieci w wieku poniżej 2 r.ż.

Okres obserwacji w badaniach klinicznych wynosił co najmniej 6 miesięcy (do 5 lat w przypadku badania GENA-05, dla którego brak ostatecznych wyników).

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

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.

### Skuteczność

Odnalezione dane dla populacji nielezionej (zgodnej z wnioskowaną) czynnikami krzepnięcia dotyczą 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.

Wnioskodawca przedstawił także dane dla populacji wcześniej leczonej, która jest niezgodna z wnioskowaną. Wyniki dotyczyły:

- profilaktyki długoterminowej (na podstawie badań bez grupy kontrolnej) w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, zmiana w skali Haemophilia Joint Health Score (HJHS)<sup>1</sup>, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, średnia dawka produktu leczniczego i liczba dni ekspozycji;
- profilaktyki okołozabiegowej (na podstawie badań bez grupy kontrolnej) w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: skuteczność hemostatyczna, liczba infuzji i liczba dni ekspozycji, średnia dawka produktu leczniczego, utrata krwi;
- biorównoważności Nuwiq vs Kogenate FS (na podstawie badania randomizowanego) pod względem parametrów farmakokinetycznych takich jak: 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.

W odniesieniu do wyników badań jednoramiennych wykazano skuteczność ocenianej technologii.

W odniesieniu do biorównoważności, wyniki porównania wskazują na brak różnic istotnych statystycznie między ocenianymi produktami. Jednakże pomimo, że porównywane leki spełniają kryterium biorównoważności mogą się dosyć znacznie między sobą różnić, na co wskazuje wyższe w przypadku produktu Nuwiq odchylenie standardowe dla AUC, T1/2, MRT i CL niż odnotowane dla Kogenate FS. Oznacza to, że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate FS. Natomiast czas półtrwania leku (T1/2) jest parametrem mającym kluczowe znaczenie w przypadku profilaktyki pierwotnej hemofilii A. Istotne jest 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), gdyż jest to niebezpieczne dla pacjenta.

Dane z badania GENA-01 wskazują, że dla T1/2 średnie wartości są zbliżone (średnia Nuwiq - 14,73h; średnia Kogenate - 16,14h), zaś odchylenia standardowe znacznie się od siebie różnią (SD Nuwiq - 9,96; SD Kogenate - 5,88). Na podstawie tych danych, zakładając że mają one rozkład gamma, można oszacować, że w przypadku leku Nuwiq czas półtrwania krótszy niż 8,9 h (jest to minimalny czas półtrwania, dla którego stężenie leku we krwi osiągnie 1% normy po 2,33 dniach [średnia częstość dawkowania w programie lekowym], zakładając że pacjent otrzymuje dawkę FVIII, która spowoduje wzrost stężenia czynnika w osoczu pacjenta do poziomu 75% normy) 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 podania początkowej dawki na poziomie 75% normy stężenia FVIII). W przypadku leku Nuwiq jest to prawdopodobne u około 8% pacjentów, gdy w przypadku leku Kogenate u 0,1% pacjentów.

### Bezpieczeństwo

W odniesieniu do populacji zgodnej z wnioskowaną, tj. wcześniej nieleczonej czynnikami krzepnięcia, nie przedstawiono innych danych niż wyniki dotyczące inhibitora (zaprezentowane w ramach oceny skuteczności).

Pozostałe wyniki dotyczyły populacji leczonej uprzednio czynnikami krzepnięcia, a więc populacji niezgodnej z wnioskowaną. Analizy wnioskodawcy zawierały odniesienie dla takich punktów końcowych jak: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie

---

<sup>1</sup> HJHS mierzy zdrowie w domenie budowy ciała oraz funkcjonowania stawów najczęściej uszkodzonych 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.

zdarzenia niepożądane, zgony, a także poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, jednakże wszystkie wyniki pochodziły z badań jednoramiennych.

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 48 dni po ostatnim podaniu leku). Odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane to marskość wątroby, encefalopatia wątrobowa, myśli samobójcze, złamanie urazowe, stan padaczkowy, infekcja związana z wszczepionym dostęmem 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nuwiq, podczas badań klinicznych 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).

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

Na niepewność oszacowań w analizie klinicznej wnioskodawcy ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- 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. Należy wskazać, że 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 parametrów takich jak AUC, T<sub>1/2</sub>, MRT i CL było znacznie wyższe w przypadku produktu Nuwiq, co oznacza że wyniki uzyskiwane wśród pacjentów otrzymujących Nuwiq były bardziej zróżnicowane niż u pacjentów, którzy otrzymali Kogenate FS. Znacząca jest różnica odchyłeń zwłaszcza w przypadku czasu półtrwania porównywanych leków, która informuje o tym, że wnioskowana terapia może nie mieć przełożenia w praktyce na wystarczającą kontrolę zaburzeń krzepnięcia.

- Analizę i wnioskowanie o efektywności klinicznej leku ocenianego oparto na badaniach (lub ich poszczególnych fazach) typu jednoramiennego, które cechowały się niepełnym raportowaniem wyników w zakresie efektywności klinicznej i brakiem możliwości ich pełnej weryfikacji.
- Dawkowanie w badaniach włączonych do analizy różniło się od zakładanego w programie lekowym. 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. Natomiast w badaniach (w profilaktyce krwawień) Nuwiq najczęściej stosowano w dawce 30-40 IU/kg m.c. co drugi dzień, z możliwością zwiększenia dawki, zaś w badaniu GENA-05 było to 50 IU/kg m.c. co drugi dzień. Powyższe powoduje, że nie można właściwie ocenić skuteczności dawkowania założonego w programie dla leku Nuwiq na podstawie przedstawionych dowodów naukowych.
- Profil bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem Nuwiq pozostaje nieznanym. Brak jest danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania preparatu Nuwiq u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią A oraz możliwych interakcji z innymi lekami a także danych dotyczących stosowania leku w ramach rutynowej praktyki klinicznej.
- Elementem wnioskowanego programu lekowego jest także profilaktyka okołozabiegowa, natomiast dane dotyczące skuteczności simoktokogu alfa w leczeniu krwawień podczas zabiegów chirurgicznych są ograniczone jedynie do populacji wcześniej leczonych VIII czynnikami krzepnięcia (badania GENA-03, GENA-08, GENA-09, GENA-11) i oceniano je jako drugorzędowe punkty końcowe, w związku z czym badania nie były na nie ukierunkowane.

Na wiarygodność analizy klinicznej wpływa kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Populacja analizowana w badaniach nie odpowiada populacji wnioskowanej. Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego populację docelową stanowią pacjenci w wieku  $\leq 26$  r.ż., z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) nieleczeni wcześniej z użyciem osoczo pochodnego 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.

Najbliższe populacji jakiej dotyczy program lekowy 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. Badanie to nie zostało zakończone i nieznane są ostateczne wyniki, zaś dane wstępne dostępne są jedynie w formie abstraktu konferencyjnego i zawierają wyłącznie informacje dotyczące liczby pacjentów, u których rozwinął się inhibitor. W pozostałych włączonych badaniach uczestniczyli pacjenci wcześniej leczeni czynnikami krzepnięcia rekombinowanymi lub osoczo pochodnymi, przy czym brak jest wyodrębnionych danych dla populacji wcześniej nielezionej czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi).

W odniesieniu do wieku, włączeni pacjenci mieścili się 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), podczas gdy dane NFZ wskazują, że średnia wieku dla pacjentów nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych w momencie rozpoznania to ok. 1,02 roku.

- W ramach analizy nie zostały ocenione wszystkie moduły proponowanego programu lekowego, tj. moduł dotyczący indukcji tolerancji immunologicznej. W populacji pacjentów włączonych do badań z zastosowaniem simoktokogu alfa nie wystąpił inhibitor, tym samym

nie była możliwa ocena skuteczności produktu w indukcji tolerancji immunologicznej w porównaniu do Advate. Z badań włączonych do analizy dotyczących wcześniej leczonych pacjentów wykluczani byli chorzy z obecnością inhibitora stwierdzoną w momencie rekrutacji do badania bądź w przeszłości.

- Brak jest badań oceniających efektywność kliniczną czynników krzepnięcia w populacji kobiet z ciężką hemofilią A. Choć współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski i wynosi 0,1 zachorowań na 100 tys. kobiet rocznie, nie wyklucza to możliwości wystąpienia choroby w tej populacji.
- 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, jednakże wiarygodność metodologiczna takich dowodów naukowych jest niska.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca we wnioskach refundacyjnych przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) dla ocenianej technologii medycznej, polegającą na:



### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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



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

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

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

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).*

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

Ocenę opłacalności terapii Nuwiq (simoktokog alfa) przeprowadzono względem rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji (oktokog alfa – produkty lecznicze Advate oraz Kogenate Bayer). Wykorzystano technikę minimalizacji kosztów. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, która ze względu na sposób finansowania rozpatrywanego świadczenia (brak kosztów po stronie pacjentów) jest równoważna perspektywie poszerzonej (NFZ + pacjent), w horyzoncie czasowym wynoszącym 1 rok dla pierwotnej profilaktyki krwawień oraz 10 dni (co odpowiada czasowi leczenia) w przypadku pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy (AE) wykazała, z perspektywy płatnika publicznego, że stosowanie leku Nuwiq 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, zgodnie z obliczeniami uwzględniającymi ceny wnioskowanych leków obniżone do wysokości limitu finansowania w danej grupie limitowej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości dla modyfikacji parametrów takich jak: masa ciała pacjentów z hemofilią A, liczba podań / tydzień rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia, średnia jednorazowa dawka rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia, wykazała, iż nie mają one wpływu na wyniki inkrementalne AE, z powodu jednakowej ceny leków uwzględnionej do wyliczeń (na podstawie wysokości limitu finansowania), co niesie ograniczenia w zakresie wnioskowania na tej podstawie, ponieważ takie ujęcie nie pokazuje wszystkich konsekwencji finansowych dla systemu.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy może mieć wpływ:

- brak dowodów na brak różnic pomiędzy ocenianym lekiem (lek Nuwiq) a najlepszym komparatorem, który stanowi lek Advate (zgodnie z danymi dot. przetargu na leki to jedyny rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia refundowany w ocenianym wskazaniu) oraz wątpliwości co do braku różnic pomiędzy Nuwiq a lekiem Kogenate FS na podstawie badania biorównoważności, co omówiono w niniejszej rekomendacji w ramach oceny skuteczności leku. Niemniej ważnym ograniczeniem w stosunku do założenia o porównywalnej skuteczności jest niezgodność populacji wnioskowanej do objęcia refundacją z tą uczestniczącą w badaniach.

- uwzględnienie w analizie wnioskodawcy kosztu komparatora na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (tj. odpłatność NFZ w wysokości 3,0391 PLN za j.m. rFVIII dla podstawy limitu w momencie składania wniosku refundacyjnego), jednak w rozpatrywanym przypadku do refundacji danego leku dochodzi w wyniku przetargu, więc ceny z Obwieszczenia MZ nie odzwierciedlają rzeczywistych cen leków, które zostały wybrane w ramach przetargu na rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia. Zgodnie z art. 9 ust. 2 ustawy o refundacji można założyć, że świadczeniodawca nabędzie lek po cenie nie wyższej niż limit finansowania. Aktualna efektywna cena substancji 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 potwierdzając powyższe założenie) i dotyczy produktu Advate. Wobec powyższego Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniające niższą cenę komparatora, tj. technologii o najniższym koszcie spośród aktualnie refundowanych, które przedstawiono w dalszej części niniejszej rekomendacji.
- przyjęcie do obliczeń założenia o obniżeniu ceny wnioskowanego leku do wysokości limitu finansowania. W takim przypadku nie jest uwzględniona rzeczywista cena wnioskowanego leku, a jedynie część kosztów do limitu finansowania, gdyż cena z wniosku jest wyższa niż limit finansowania i nie proponuje się jej obniżenia w ramach instrumentu dzielenia ryzyka. Pozostałe koszty (różnica między rzeczywistą ceną leku a limitem finansowania) byłyby ponoszone przez placówki realizujące program lekowy, w związku z czym wymagane jest przedstawienie szacunków z perspektywy świadczeniodawcy. Wnioskodawca nie przedstawił takich obliczeń, w związku z czym Agencja przeprowadziła obliczenia własne z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniodawcy, w których uwzględniono
  - aktualny limit finansowania za 1 j.m. – 3,0436 PLN
  - koszt za 1 j.m. zwycięzcy przetargu na rFVIII (Advate) – 1,82 PLN
  - rzeczywisty koszt simoktokogu alfa za 1 j.m. na podstawie wniosku refundacyjnego, nie natomiast wartość limitu finansowania w grupie 1090.1 – ██████████.

Uwzględniając ceny leków z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz całkowitą, wnioskowaną cenę ocenianego leku, koszt stosowania produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) jest wyższy od kosztu 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 ██████████, natomiast u dzieci powyżej 2 roku życia o ██████████ (w rocznym horyzoncie czasowym);
- w przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego o ██████████ (w 10-dniowym horyzoncie czasowym).

Uwzględniając cenę komparatora na podstawie przetargu na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (produkt leczniczy Advate) oraz całkowitą, wnioskowaną cenę ocenianego leku, koszt stosowania produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) jest wyższy:

- w przypadku profilaktyki pierwotnej u dzieci do ukończenia 2 roku życia o ██████████, natomiast u dzieci powyżej 2 roku życia o ██████████ (w rocznym horyzoncie czasowym);
- w przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego o ██████████ (w 10-dniowym horyzoncie czasowym).

Ograniczeniem użyteczności oszacowań jest fakt, że produkt wyznaczający obecnie limit finansowania (lek Recombinate) jest czynnikiem krzepnięcia I generacji, więc nie stanowi on komparatora dla ocenianego leku. W związku z tym Agencja dokonała dodatkowych oszacowań, w ramach których porównano koszty z perspektywy płatnika publicznego leku Kogenate Bayer 1000 IU (cena za 1 j.m. = 3,0391 PLN) z kosztami Nuwiq obniżonymi do aktualnej podstawy limitu finansowania (cena za 1 j.m. = 3,0436 PLN), z pominięciem pozostałej, poza limitem finansowania, części kosztu leku Nuwiq.

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa), który w rozpatrywanym przypadku 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 o 91,42 PLN.
- brak uwzględnienia w analizie ekonomicznej wnioskodawcy oceny kosztów w populacji wymagającej indukcji tolerancji immunologicznej, co stanowi moduł wnioskowanego programu lekowego.
- wynik analizy wrażliwości przedstawiony przez wnioskodawcę, który nie odzwierciedla rzeczywistych obszarów niepewności, z uwagi na wykorzystanie kosztów leków na poziomie limitu finansowania (choć rzeczywista cena Nuwiq przekracza ten limit), a także testowania parametrów mających równy wpływ na finalny koszt stosowania porównywanych interwencji. W ocenie Agencji, z uwagi na niepewność co do porównywalnej skuteczności obu interwencji, w analizie wrażliwości powinno rozważyć się możliwość zwiększonego dawkowania leku Nuwiq u części pacjentów, z uwagi na znacznie wyższe odchylenie standardowe dla czasu półtrwania dla tego leku niż w przypadku komparatora (zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w ramach analizy klinicznej niniejszej rekomendacji).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

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

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących wyższości terapii simoktokogiem alfa nad obecnie refundowanym komparatorem, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym oszacowano urzędową cenę zbytu za opakowanie Nuwiq zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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.

Agencja przeprowadziła obliczenia w odniesieniu do preparatu Advate, tj. technologii o najniższym koszcie spośród aktualnie refundowanych, uwzględniając cenę efektywną uzyskaną w przetargu na zakup tego preparatu. Zgodnie z tymi obliczeniami, 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.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii simoktokogiem alfa we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego.

Oszacowania zgodne z założeniami wnioskodawcy wskazują, że wydatki inkrementalne będą wynosić 0,00 PLN. Zmieniają się natomiast wydatki w obrębie rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy ma wpływ podobnie jak w analizie ekonomicznej, założenie o przyjęciu dla komparatora ceny z Obwieszczenia MZ, podczas gdy cena efektywna wynikająca z postępowań przetargowych jest niższa. Wobec powyższego przy założeniu niższego kosztu aktualnie stosowanej terapii, należy spodziewać się, że wpływ na budżet wnioskowanej terapii będzie wyższy niż prognozowany.

Na wiarygodność oszacowań w analizie wnioskodawcy może mieć wpływ przyjęcie przez wnioskodawcę do obliczeń jedynie perspektywy płatnika i ceny w wysokości limitu finansowania dla technologii ocenianej i alternatywnej co skutkuje brakiem wpływu liczebności populacji na wyniki

analizy i uzyskaniem wyniku inkrementalnego równego zero przy porównaniu obu technologii medycznych. Należy jednak mieć na uwadze, iż przyjęcie takiego założenia nie znajduje uzasadnienia we wniosku o objęcie refundacją oraz w propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Uwzględnienie w obliczeniach ceny Nuwiq z wniosku refundacyjnego spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego, wzrost kosztów z perspektywy świadczeniodawcy lub brak użycia leku.

Kluczowe znaczenie będzie miało także założenie dotyczące liczebności populacji docelowej i jej struktury wiekowej z uwagi na zróżnicowane dawkowanie u pacjentów do 2 r. ż. i powyżej 2 lat, co przekłada się bezpośrednio na koszty terapii. W odniesieniu do wieku, dane NFZ wskazują, że średnia wieku dla pacjentów nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych w momencie rozpoznania to około 1,02 roku, podczas gdy wnioskodawca założył, że połowa pacjentów włączanych rocznie do wnioskowanego programu będzie w wieku do ukończenia 2 roku życia. Szacunki wnioskodawcy co do liczebności populacji 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. Jednakże niejasne zasady podziału populacji pomiędzy dwa programy lekowe (z uwagi na powielenie przez proponowany program kryteriów kwalifikacji programu już realizowanego) nie pozwalają na określenie jaka część pacjentów nie zostanie włączona do terapii z zastosowaniem Nuwiq. Wnioskodawca przyjął, iż będzie to kilkoro pacjentów rocznie, deklarując jednocześnie przejęcie udziałów w rynku rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum II generacji na poziomie 100% w ramach programu. Założenia te mogą wskazywać na niespójność z wynikami analizy. Wskazanie, że kilku pacjentów będzie leczonych czynnikiem zakupionym w ramach przetargu, tańszym niż wnioskowana technologia sprawi, że koszty leczenia pozostałej populacji mogą wzrosnąć o różnicę między niższą ceną leku zakupionego w przetargu a wnioskowaną technologią refundowaną do limitu finansowania.

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

Brak uwag.

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

Schemat dawkowania w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego jest zgodny z aktualnie realizowanym programem „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” dla pierwotnej profilaktyki krwawień, jednak różni się od dawkowania przewidzianego w ChPL Nuwiq, zgodnie z którym „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.”

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.

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 i praktycznej leku.

Niejasne pozostają 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).

Wobec powyższego i braku przedstawienia dowodów naukowych potwierdzających, że wydzielona populacja pacjentów wcześniej nieleczonych odnosi większą korzyść z wnioskowanego leczenia względem technologii alternatywnych, należy rozważyć zasadność wprowadzenia przedstawionego programu. Być może wskazane byłoby ujednoczenie leczenia hemofilii w ramach jednego programu, w tym m.in. zrównanie górnej granicy wieku.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca nie wykazał wzrostu wydatków z perspektywy płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii medycznej, w związku z czym nie było konieczności przedstawienia analizy racjonalizacyjnej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono wytyczne 12 organizacji i towarzystw zajmujących się problemami hematologicznymi. Są to dokumenty wydane przez: Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT 2008; World Federation of Hemophilia, WFH 2012 i 2013; European Association for Haemophilia and Associated Disorders, EHAD 2008; The European Haemophilia Network, EUHANET 2013 i 2014; National Hemophilia Foundation – Medical and Scientific Advisory Council, NHF-MASAC 2015; Haute Autorite de Sante, HAS 2015; Royal Foundation 'Victoria Eugenia', RFVE 2008; Bundesärztekammer – German Medical Association, GMA 2011; Australian Haemophilia Centres Directors Organization, AHCCDO 2006; Italian Association of Haemophilia Centres, AICE 2014; United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation, UKHCDO 2008, 2010, 2011, 2014; Health Canada, HC 2015; Canadian Hemophilia Society, CHS 2015.

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. Nottinghamshire NHS nie zaakceptowało finansowania produktu leczniczego Nuwiq, powołując się na dostępną na czas oceny jedynie niewielką ilość danych klinicznych oraz kosztowych. Produkt leczniczy będzie jeszcze oceniany w przyszłości.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Nuwiq (EAN: 5909991211912, 5909991211929, EAN: 5909991211936, EAN: 5909991211943):

- jest finansowany 5 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano), ale w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita;
- w większości krajów finansowanie odbywa się w 100%, natomiast w Finlandii poziom refundacji wynosi 35%;
- we wszystkich krajach refundacja odbywa się bez ograniczeń oraz brak jest stosowania instrumentów podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.05.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.822.2015.8.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Nuwiq (simoktokog alfa) 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211912; Nuwiq (simoktokog alfa) 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211929; Nuwiq (simoktokog alfa) 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211936; Nuwiq

(simoktokog alfa) 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 110/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Nuwiq (simoktokog alfa), EAN: 5909991211912, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 111/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Nuwiq (simoktokog alfa), EAN: 5909991211929, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 112/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Nuwiq (simoktokog alfa), EAN: 5909991211936, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 113/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Nuwiq (simoktokog alfa), EAN: 5909991211943, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Nuwiq (simoktokog alfa), EAN: 5909991211912, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Nuwiq (simoktokog alfa), EAN: 5909991211929, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Nuwiq (simoktokog alfa), EAN: 5909991211936, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Nuwiq (simoktokog alfa), EAN: 5909991211943, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”
5. Raport nr AOTMiT-OT-4351-26/2015. 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.