



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego leku Nuwiq (simoktokog alfa), 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991211936, w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”.*

### **Uzasadnienie**

*Rekombinowane czynniki krzepnięcia IV generacji stosowane w prewencji krwawień w hemofilii A stanowią nową klasę preparatów będącą obecnie w trakcie badań klinicznych. W chwili obecnej, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pomiędzy sobą rekombinowane czynniki krzepnięcia, nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków o ich skuteczności i bezpieczeństwie. Brak jest też dowodów, że preparat Nuwiq może być mniej immunogenny niż czynniki krzepnięcia wcześniejszej generacji, otrzymywane metodą rekombinacji.*

*Na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie można wnioskować o skuteczności klinicznej preparatu Nuwiq w populacji pacjentów nowozdiagnozowanych wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi, gdyż wszystkie dostępne badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych, czyli w populacji innej niż opisana we wnioskowanym programie lekowym. Jedynie w badaniu GENA-05 populacja kwalifikowana do prewencji jest zgodna z założoną we wnioskowanym programie. Jednak jest ono dopiero przygotowywane i ma być prowadzone w 45 ośrodkach w 16 krajach i zakończone w roku 2018. Stąd brak jest dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Nuwiq we wcześniej nieleczonych populacji pacjentów, a więc zgodnej z wnioskowaną.*

*Populacja uczestnicząca w badaniach nie odpowiada populacji wnioskowanej – brak danych dla dzieci poniżej 2 roku życia.*



Brak jest danych porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Nuwiq 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-rekombinowany czynnik krzepnięcia II generacji/ ograniczają się tylko do parametrów farmakokinetycznych.

Ponieważ w populacji pacjentów włączonych do badań z zastosowaniem preparatu Nuwiq 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. Natomiast z badań włączonych do analizy a dotyczących wcześniej leczonych, wykluczeni byli chorzy z obecnością inhibitora stwierdzoną w momencie rekrutacji do badania bądź w przeszłości.

Ze względu na fakt rejestracji leku Nuwiq w roku 2014 brak jest badań oceniających bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji w ramach rutynowej praktyki medycznej. Nuwiq znajduje się na liście leków „dodatkowo monitorowanych” ze względu na swoje działania niepożądane. Z przedstawionych przez wnioskodawcę badań wynika, iż wśród 135 pacjentów z ciężką postacią hemofilii A przyjmujących Nuwiq, odnotowano 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji, w tym 1 zgon pacjenta.

Czas półtrwania leku obarczony jest dużą niepewnością, co wymaga indywidualnego dawkowania dla każdego pacjenta.

Wszystkie badania włączone do analizy były sponsorowane przez wnioskodawcę, a publikacje dostępne są w postaci abstraktów bądź doniesień konferencyjnych.

Opublikowane analizy ekonomiczne nie dotyczyły ocenianej interwencji /Nuwiq/, również w żadnej z prac nie porównano pomiędzy sobą rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji.

Wśród odnalezionych wytycznych 12 organizacji i towarzystw naukowych tylko kanadyjskie odnosiły się bezpośrednio do produktu leczniczego Nuwiq i akceptowały go w leczeniu hemofilii A. Odnaleziono jedyną i negatywną rekomendację refundacyjną dla wnioskowanego produktu leczniczego – brytyjską Nottinghamshire NHS.

Dodatkowo, Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- brak zapisu o potrzebie wykonania testu na obecność przeciwciał anty-HIV w ramach badań diagnostycznych przy kwalifikowaniu pacjentów do programu, a jest on wymagany w ramach monitorowania terapii w opiniowanym programie lekowym,

- zakres oceny skuteczności leczenia przewidziany w programie lekowym jest odmienny od oceny, która wykonywana była w badaniach klinicznych dla leku Nuwiq, dlatego niemożliwe będzie w przyszłości zestawienie i ocena wyników z zakresu skuteczności eksperymentalnej i klinicznej leku,
- 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 się pokrywają, stąd nie jest zrozumiały sposób realizacji świadczenia.

*Rada Przejrzystości proponuje stworzenie jednego, całościowego programu prewencji krwawień u dzieci i dorosłych z hemofilią A i B.*

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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)”. Data ukończenia: 31 lipca 2015 r.