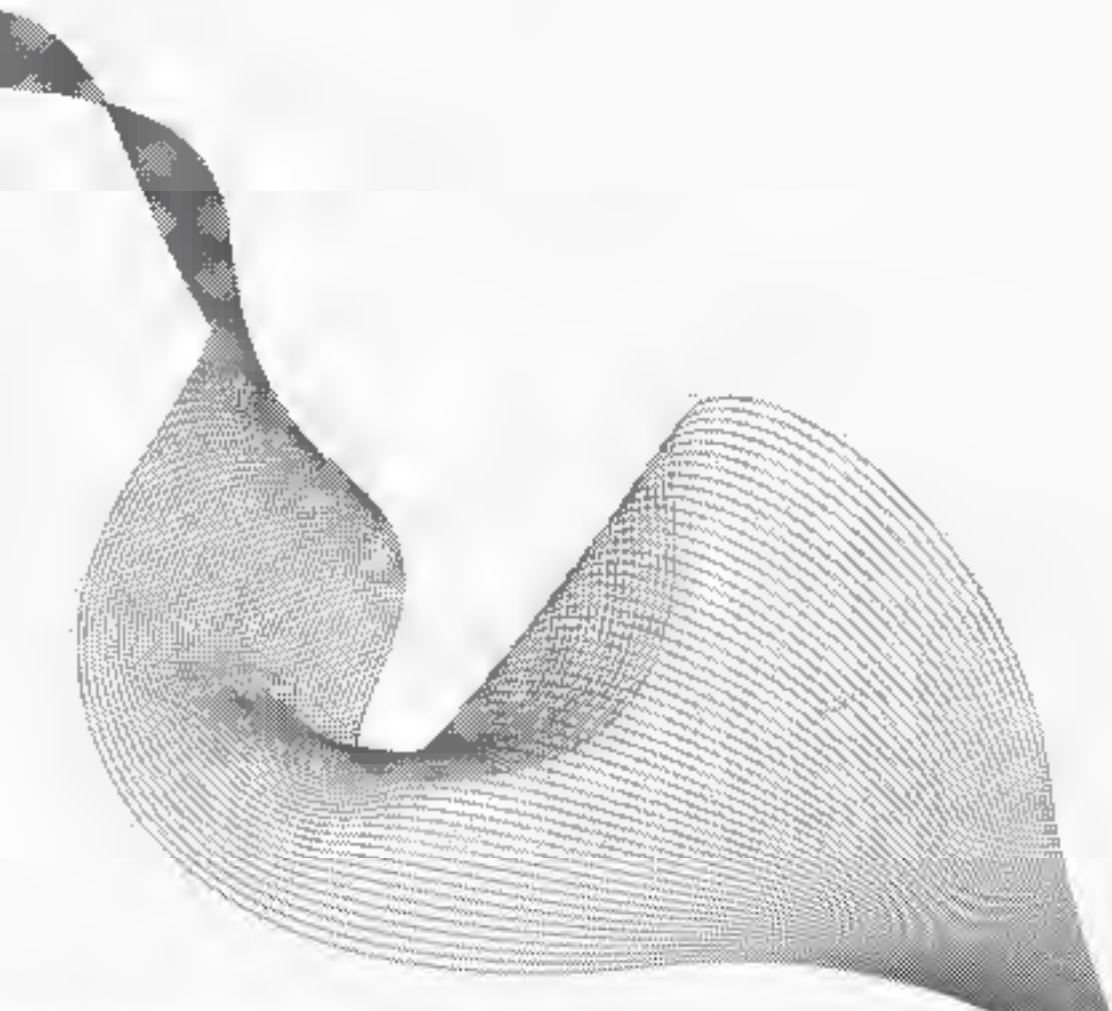


# ANALIZA KLINICZNA

**Simoktokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A – przegląd systematyczny**

Wersja 1.00  
Kraków, marzec 2015 r.

Autorzy:



**Pracownia HTA** Magdalena Mrozek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

fax: +48 12 444 10 93

e-mail: [biuro@pracowniaHTA.pl](mailto:biuro@pracowniaHTA.pl)

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)

**Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:**

██████████ opracowanie strategii wyszukiwania, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza wyników, formułowanie treści dokumentu, ocena wiarygodności badań, kontrola ostatecznej wersji analizy

██████████ opracowanie strategii wyszukiwania, analiza abstraktów, przeszukanie baz danych, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza wyników, formułowanie treści dokumentu, edycja dokumentu, ocena wiarygodności badań, kontrola ostatecznej wersji analizy

██████████ analiza abstraktów, ekstrakcja danych, ocena wiarygodności badań

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy Octapharma Poland Sp. z o.o.  
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

**Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:**

Octapharma Poland Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 A

02-672 Warszawa

Koplowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

## Spis treści

Streszczenie .....	8
1. Wstęp.....	12
1.1. Cel analizy .....	12
1.2. Problem decyzyjny.....	12
1.2.1. Populacja.....	12
1.2.2. Interwencja .....	13
1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru.....	13
1.2.4. Punkty końcowe .....	13
2. Problem zdrowotny .....	14
3. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych .....	15
4. Metodyka analizy klinicznej .....	16
4.1. Etapy analizy klinicznej .....	16
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych.....	16
4.3. Źródła danych.....	18
4.4. Strategia wyszukiwania.....	20
4.5. Selekcja informacji.....	21
4.6. Ocena jakości informacji .....	21
4.7. Ekstrakcja danych .....	23
4.8. Analiza i synteza danych .....	23
5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	24
6. Wyniki i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych .....	27
7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	29
8. Wyniki analizy klinicznej dla porównania Nuwiq® vs inne rekombinowane FVIII w terapii pacjentów z hemofilią A wcześniej leczonych FVIII.....	32
8.1. Parametry farmakokinetyczne .....	32
9. Wyniki analizy klinicznej dla Nuwiq® na podstawie badań bez grupy kontrolnej u pacjentów z hemofilią A wcześniej leczonych FVIII.....	34
9.1. Profilaktyka długoterminowa.....	34
9.1.1. Skuteczność hemostatyczna.....	34
9.1.2. Częstość krwawień.....	36

9.1.3. Zmiana w skali HHS.....	37
9.1.4. Liczba krwawień.....	37
9.1.5. Liczba pacjentów z krwawieniami .....	38
9.1.6. Średnia dawka produktu leczniczego i liczba dni ekspozycji.....	39
9.2. Profilaktyka okołozabiegowa .....	39
9.2.1. Charakterystyka zabiegów .....	39
9.2.2. Skuteczność hemostatyczna.....	40
9.2.3. Liczba infuzji i liczba dni ekspozycji.....	41
9.2.4. Średnia dawka produktu leczniczego.....	42
9.2.5. Utrata krwi .....	43
9.3. Leczenie krwawień .....	43
9.3.1. Charakterystyka krwawień poddanych leczeniu .....	43
9.3.2. Skuteczność hemostatyczna.....	45
9.3.3. Liczba infuzji .....	47
9.3.4. Średnia dawka produktu leczniczego i liczba dni ekspozycji.....	48
9.4. Bezpieczeństwo .....	48
9.4.1. Charakterystyka ekspozycji na lek .....	49
9.4.2. Działania niepożądane ogółem .....	49
9.4.3. Działania niepożądane związane z leczeniem .....	50
9.4.4. Ciężkie działania niepożądane .....	50
9.4.5. Rozwój inhibitora.....	51
9.4.6. Zgony.....	51
9.4.7. Utrata z powodu działań niepożądanych .....	52
9.4.8. Poszczególne działania niepożądane .....	52
9.4.9. Poszczególne ciężkie działania niepożądane.....	53
10. Wyniki analizy klinicznej dla Nuwiq® na podstawie badań bez grupy kontrolnej u pacjentów z hemofilią A wcześniej nieleczonych FVIII .....	55
11. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa .....	56
11.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa simoktokog alfa (Nuwiq®) zawarte w ChPL .....	56

11.2. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron FDA, EMA i URPL.....	60
12. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe.....	61
12.1. Wnioski z odnalezionych badań pierwotnych.....	61
12.2. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych.....	63
12.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	64
12.4. Wnioski końcowe.....	64
13. Ograniczenia.....	66
14. Dyskusja.....	68
15. Bibliografia.....	72
16. Spis tabel.....	74
17. Spis rysunków.....	76
18. Aneks.....	77
18.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji.....	77
18.2. Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	81
18.3. Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe.....	91
18.4. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia.....	91
18.5. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych.....	91
18.6. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	93
18.7. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych.....	93

## Wykaz skrótów i akronimów

AE	Działanie/działania niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Transaminase</i> )
AOTMNT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ( <i>The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i> )
APD	Analiza problem decyzyjnego ( <i>Decision problem analysis</i> )
AUC	Pole powierzchni pod krzywą koncentracji ( <i>Area under the curve</i> )
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	Brak danych ( <i>No data available</i> )
BSH	British Committee for Standards in Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
CI	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
EHA	European Hematology Association
EHAD	European Association for Haemophilia and associated disorders
EMA	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
FVIII	Czynnik krzepnięcia VIII ( <i>Blood coagulation factor VIII</i> )
GRADE	Skala oceny siły dowodów naukowych ( <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency virus</i> )
HJHS	Skala oceniająca stan stawów w przebiegu hemofilii ( <i>Haemophilia Joint Health Score</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ISRCTN Register	International Standard Randomised Controlled Trial Number Register
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat analysis</i> )
m.c.	Masa ciała ( <i>body weight</i> )
MD	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )

N	liczba pacjentów ogółem
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy ( <i>Not applicable</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHF	<i>National Hemophilia Foundation</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NOS	<i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotny statystycznie ( <i>Not statistically significant</i> )
p	Wartość p ( <i>p-value</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PP	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTP	Pacjent wcześniej leczony ( <i>Previously treated patient</i> )
PUP	Pacjent wcześniej nieleczony ( <i>Previously untreated patient</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
SAE	Ciężkie działanie/działania niepożądane ( <i>Serious Adverse Event(s)</i> )
SD	Odczylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
UE	Unia Europejska ( <i>The European Union</i> )
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WFH	<i>World Federation of Hemophilia</i>

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia – simoktokog alfa [Nuwiq®] w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nuwiq®, a także porównanie efektywności klinicznej simoktokog alfa względem finansowanej ze środków publicznych w Polsce technologii opcjonalnej – rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia minimum drugiej generacji (oktokog alfa – Advate® / Kogenate Bayer®).

### Metodyka analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, badań klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Analiza spełnia również minimalne wymagania określone dla analiz klinicznych w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) oraz 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. z 2012 r. Nr 0, poz. 388).

Ocenę efektywności klinicznej oparto przede wszystkim na wynikach 3 badań rejestracyjnych dla simoktokog alfa (GENA-01, GENA-03 oraz GENA-08), na podstawie których dopuszczono ocenianą technologię medyczną do stosowania w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII) we wszystkich grupach wiekowych. Analiza profilu bezpieczeństwa została rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny opracowań wtórnych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. Medline, Embase i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu Identyfikacji wszystkich donesień naukowych spełniających określone *a priori* kryteria włączenia. Selekcja badań klinicznych na każdym etapie dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie. Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 14 listopada 2014 r. (Medline, Embase, The Cochrane Library) oraz 17-18 listopada 2014 r. (pozostałe źródła informacji medycznej). Ponowne przeszukanie wszystkich źródeł informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono w dniu 16 stycznia 2015 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania.

### Charakterystyka włączonych donesień naukowych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 636 donesień naukowych (w tym powtarzające się pozycje). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz streszczeń, kwalifikując do dalszej analizy 47 donesień naukowych. Następnie przeszukano odniesienia bibliograficzne wstępnie włączonych prac, nie odnajdując żadnych dodatkowych pozycji spełniających kryteria włączenia do analizy. Ponownie przeszukano wszystkie bazy informacji medycznej 16 stycznia 2015 r. w celu aktualizacji analizy, odnajdując jedno dodatkowe doniesienie naukowe spełniające



kryteria włączenia (1 opracowanie wtórne). Łącznie, spośród 48 prac, 7 badań klinicznych opisanych w 25 doniesieniach naukowych (GENA-01, GENA-03, GENA-05, GENA-08, GENA-09 oraz fazy kontynuacji GENA-04 i GENA-11), 2 opracowania wtórne, 4 rekordy badań klinicznych w toku lub dla których nie opublikowano jeszcze wyników, a także 7 dokumentów zawierających wytyczne i zalecenia kliniczne oraz 5 rekomendacji lub decyzji finansowych spełniało kryteria włączenia do analizy, natomiast 5 doniesień naukowych zostało wykluczonych z analizy.

Dwie spośród 7 prac to badania randomizowane typu *cross-over*, w których simotokog alfa porównano z innym rekombinowanym VIII czynnikiem krzepnięcia (GENA-01 i GENA-09), natomiast pozostałe to badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, które stanowią pod względem metodologicznym opisy serii przypadków, gdzie oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo simotokog alfa (w pracy GENA-09 simotokog alfa porównano z rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia pierwszej generacji, dlatego w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące fazy II bez grupy kontrolnej, w której pacjentom podawano simotokog alfa (w fazie I badania oceniano parametry farmakokinetyczne po podaniu jednorazowej dawki leków)).

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 większości badań klinicznych uczestniczyli dorośli pacjenci, a w jednej pracy (GENA-03) uwzględniono wcześniej leczone dzieci w wieku 2-12 lat. Ze względu na to, iż kryterium włączenia do badania GENA-05 był brak wcześniejszej terapii VIII czynnikami krzepnięcia, w pracy tej również brały udział dzieci. We wszystkich badaniach włączano pacjentów 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).

Odnalezione badania to prace w większości wielośrodkowe i międzynarodowe, z wyjątkiem badania GENA-09/GENA-04, które przeprowadzono w Rosji oraz badania GENA-11 (faza kontynuacji GENA-01), w którym zdecydowało się uczestniczyć tylko 3 pacjentów z Bułgarii. Wszystkie badania zostały sfinansowane przez producenta leku, firmę Octapharma.

#### Wnioski z odnalezionych badań pierwotnych

Wyniki jednego odnalezionego badania RCT wskazują na biorównoważność preparatu Nuwiq® i Kogenate FS® (Kogenate Bayer®). Biorównoważność leków wykazano na podstawie współczynnika średnich geometrycznych wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC), który wynosił 0,98 [CI<sub>95%</sub>: 0,87; 1,11].

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej wykazano, iż produkt leczniczy Nuwiq® stosowany w ramach profilaktyki długoterminowej krwawień pozwala uzyskać dobrą lub doskonałą skuteczność hemostatyczną u 92,9% pacjentów ogółem, w tym u 91,5% dzieci i 94,0% dorosłych. Wskaźnik częstości krwawień podczas stosowania profilaktyki długoterminowej u pacjentów dorosłych wynosił 0,188 krwawień na miesiąc, natomiast u pacjentów pediatrycznych 0,338 krwawień na miesiąc. W okresie 6 miesięcy stosowania profilaktyki preparatem Nuwiq® krwawienia odnotowano u 66,1% dzieci i u 28,6% lub 50,0% dorosłych (w zależności od badania), jednak u żadnego z pacjentów nie stwierdzono krwawień o znacznym nasileniu ani krwawień zagrażających życiu. Dawka preparatu Nuwiq® w profilaktyce długoterminowej wynosiła średnio na jedną infuzję 38,9 IU/kg masy ciała u dzieci oraz od 32,8 IU/kg do 34,6 IU/kg masy ciała u dorosłych. Profilaktyka preparatem Nuwiq® w porównaniu do uprzednio stosowanej terapii doraźnej innymi FVIII pozwalała na istotnie statystycznie zmniejszenie częstości krwawień o 97% u dzieci i o 99% u dorosłych, natomiast w porównaniu do profilaktyki innymi FVIII redukcja ta wynosiła 14% i 52% odpowiednio (stwierdzono istotną statystycznie różnicę tylko w podgrupie dorosłych).

Produkt leczniczy Nuwiq® stosowany w ramach profilaktyki okołozabiegowej krwawień cechuje się wysoką skutecznością. W przypadku 32 z 34 zabiegów skuteczność hemostatyczna była określona jako doskonała (29 zabiegów) lub dobra (3 zabiegi). Biorąc pod uwagę jedynie duże zabiegi, ocenę doskonałą lub dobrą

przyznano w 12 na 14 przeprowadzonych zabiegów (w tym dla 9 – ocena doskonała). W populacji pediatrycznej przeprowadzono łącznie 6 zabiegów operacyjnych. W przypadku 5 z nich skuteczność hemostatyczną preparatu Nuwiq® w profilaktyce okołoperacyjnej określono jako doskonałą, a w jednym przypadku ocena nie została dokonana. W zależności od rodzaju zabiegu w ramach profilaktyki okołozabiegowej wymagane było zastosowanie od 3 do 25 infuzji, a liczba dni ekspozycji u pacjentów pediatrycznych wynosiła od 2 do 7 dni. Dawka preparatu Nuwiq® w profilaktyce okołozabiegowej wynosiła średnio na jedną infuzję 40,92 IU/kg masy ciała u dzieci oraz 35,06 IU/kg masy ciała u dorosłych.

Pomimo braku dowodów naukowych oceniających efektywność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq® u pacjentów wcześniej nieleczonych, w tym dzieci poniżej 2 lat, oceniany produkt został zarejestrowany do stosowania również w tej podgrupie pacjentów (brak zawężenia populacji do pacjentów wcześniej leczonych w ChPL). Zastosowano tu podejście clinical bridging, które zakłada, że potwierdzając skuteczność leku dla jednej subpopulacji, uzyskane wyniki można odnieść do innych subpopulacji. Zgodnie z tym produkt leczniczy Nuwiq® jest wskazany do stosowania w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A niezależnie od wieku.

W przypadku stosowania preparatu Nuwiq® w leczeniu epizodów krwawienia działanie leku oceniono jako „doskonałe” lub „dobre” w przypadku 93,7% epizodów krwawienia w populacji mieszanej (dorosłym i dziećmi), a w populacji pediatrycznej odsetek ten wynosił 82,4% epizodów krwawienia. Łącznie terapii poddano 1188 epizodów krwawienia, z czego większość ustąpiła po 1 lub 2 infuzjach leku. Dawka preparatu Nuwiq® w leczeniu krwawień wynosiła średnio na 1 infuzję 45,1 IU/kg masy ciała u dzieci oraz od 32,3 IU/kg do 34,6 IU/kg masy ciała u dorosłych.

Preparat Nuwiq® stosowany zarówno w profilaktyce, jak również w leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A niezależnie od wieku, charakteryzuje się zadowalającym profilem bezpieczeństwa. Na podstawie wyników uzyskanych dla 135 pacjentów uczestniczących we włączonych badaniach klinicznych określono, że odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi wynosił 58,5%, natomiast z ciężkimi działaniami niepożądanymi 6,7%. U 3,7% pacjentów stwierdzono działania niepożądane związane z leczeniem, nie odnotowano jednak ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Nie odnotowano również żadnego przypadku rozwoju inhibitora ani utraty z badania z powodu działań niepożądanych. Odnotowano jeden zgon, lecz nie miał on związku z otrzymywanym leczeniem.

#### **Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych**

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa produktu leczniczego simonktokog alfa – Nuwiq® – u pacjentów z hemofilią A. Odnaleziono natomiast dwa inne opracowania wtórne (przeglądy niesystematyczne). Obie odnalezione prace należy uznać za aktualne. W obu opracowaniach przedstawiono wyniki 3 badań rejestracyjnych oraz omówiono badania trwające dotyczące produktu leczniczego Nuwiq®.

Wnioski przedstawione przez autorów odnalezionych opracowań wtórnych odnoszące się do efektywności klinicznej simonktokog alfa stosowanego w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A są spójne, w tym również z wynikami niniejszej analizy. Dane na temat efektywności klinicznej simonktokog alfa opierają się w chwili obecnej przede wszystkim na wynikach 3 badań rejestracyjnych (GENA-01, GENA-03, GENA-08). Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że simonktokog alfa jest skuteczną i bezpieczną opcją stosowaną w prewencji i leczeniu krwawień u dzieci i dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A. 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. Potencjalne korzyści wynikające ze stosowania tego preparatu w odniesieniu do redukcji ryzyka rozwoju inhibitora u pacjentów z hemofilią A wcześniej nieleczonych nie zostały jeszcze potwierdzone w badaniach klinicznych, ale wstępne wyniki są obiecujące.

#### **Poszerzona ocena bezpieczeństwa**

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono żadnego komunikatu dotyczącego bezpieczeństwa leku Nuwiq®.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Nuwliq® przedstawiono podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego. Wskazano, iż nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, spadek ciśnienia tętniczego krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko w przypadku stosowania preparatów czynnika VIII i mogą w pewnych przypadkach prowadzić do ciężkiej reakcji anafilaktycznej (włączając wstrząs). U pacjentów z hemofilią A może dochodzić do rozwoju przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnika VIII. W przypadku wystąpienia takich inhibitorów obserwuje się niewystarczającą odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas skontaktowanie się ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. Podczas badań klinicznych produktu leczniczego Nuwliq 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 (łącznie 135 pacjentów), zgłoszono łącznie 8 działań niepożądanych leku u 5 pacjentów [3 dorosłych, 2 dzieci].

#### **Wnioski końcowe**

Wykazano, iż sImoktokog alfa (Nuwliq®) i oktokog alfa (Kogenate FS®/Bayer®) są biorównoważne. Produkt leczniczy Nuwliq® należy uznać za skuteczną opcję w profilaktyce długoterminowej, profilaktyce okołozabiegowej oraz leczeniu krwawień, zarówno u dzieci, jak i dorosłych z hemofilią A. Profil bezpieczeństwa preparatu Nuwliq® jest zadowalający. Nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem ani utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Stosując Nuwliq® nie odnotowano rozwoju inhibitora, transmisji wirusa ani reakcji nadwrażliwości u żadnego z pacjentów wcześniej leczonych koncentratami FVIII, natomiast u wcześniej nieleczonych pacjentów rozwój inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze stwierdzono tylko u jednej z 12 osób poddanych profilaktyce, co wskazuje na potencjalne korzyści wynikające ze stosowania tego preparatu w odniesieniu do redukcji ryzyka rozwoju inhibitora.

## 1. Wstęp

### 1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia – simoktokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nuwiq®, a także porównanie efektywności klinicznej simoktokog alfa względem finansowanej ze środków publicznych w Polsce technologii opcjonalnej – rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia minimum drugiej generacji (oktokog alfa – Advate® / Kogenate Bayer®).

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [3] i spełnia wymagania dotyczące analiz klinicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [9] oraz Rozporządzeniem 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. z 2012 r. Nr 0 poz. 388) [8].

### 1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [7] jasno sprecyzowano badaną technologię medyczną – ludzki VIII czynnik krzepnięcia – simoktokog alfa (Nuwiq®), stosowaną w określonej sytuacji klinicznej (zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A). Poniżej przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

#### 1.2.1. Populacja

Populację docelową dla simoktokog alfa w niniejszej analizie stanowią pacjenci z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których można zastosować ocenianą interwencję w zapobieganiu i leczeniu krwawień, zgodnie z zapisami programu lekowego B.15.

### 1.2.2. Interwencja

Ocenią interwencją jest simoktokog alfa - rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji (Nuwiq®).

Do analizy włączano badania kliniczne, w których stosowano Nuwiq® zgodnie ze wskazaniem do stosowania, określonym w ChPł. Zgodnie z ChPł, Nuwiq® dawki oraz długość terapii zastępczej zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Dawka oraz częstość podawania produktu leczniczego powinny być zawsze indywidualnie dostosowane do jego skuteczności klinicznej w danym przypadku.

### 1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [7] zdecydowano, że w ramach przeglądu systematycznego simoktokog alfa (Nuwiq®) zostanie porównany względem oktokog alfa (Advate® / Kogenate Bayer®) - jedynej technologii opcjonalnej finansowanej obecnie w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 i rekomendowanej do stosowania zgodnie z odnalezionymi polskimi oraz zagranicznymi wytycznymi i rekomendacjami klinicznymi. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. [7]

### 1.2.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- krwawienie ogółem, w tym krwawienia spontaniczne i krwawienia urazowe,
- częstość krwawień,
- skuteczność hemostatyczna (w profilaktyce długoterminowej i okołozabiegowej oraz w leczeniu krwawień),
- wynik w skali HHS (*Haemophilia Joint Health Score*),
- ekspozycja na lek, w tym wielkość dawki, liczba infuzji i dni ekspozycji,
- działania niepożądane ogółem, w tym działania niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie działania niepożądane, w tym ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem,
- utrata z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych,
- zgony, w tym zgony związane z leczeniem,
- poszczególne działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane,
- parametry farmakokinetyczne,
- inne, które były prezentowane w badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji.

## 2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej. [7]

### **3. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych**

Opis ocenianej interwencji, a także opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu zdrowotnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej. [7]

## 4. Metodyka analizy klinicznej

### 4.1. Etapy analizy klinicznej

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następują:

- opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego,
- przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej,
- dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia / wykluczenia),
- przygotowano formularze do ekstrakcji wyników oraz oceny badań klinicznych,
- scharakteryzowano oraz oceniono jakość i homogeniczność dostępnych doniesień naukowych,
- wyekstrahowano wyniki wszystkich włączonych badań klinicznych,
- przeprowadzono analizę wyników oraz analizę w podgrupach, tam gdzie to było możliwe,
- opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcja danych odbywały się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do wyszukiwania informacji medycznych, który zawierał m.in. kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

### 4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

#### Kryteria włączenia:

##### **Populacja:**

Populację docelową stanowią chorzy z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których można zastosować ocenianą interwencję w zapobieganiu i leczeniu krwawień, zgodnie z zapisami programu lekowego B.15.



### **Interwencja:**

- simoktokog alfa - rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji (Nuwiq®)

Do analizy włączano badania kliniczne, w których stosowano Nuwiq® zgodnie ze wskazaniem do stosowania, określonym w ChPL. Zgodnie z ChPL Nuwiq® dawkowanie oraz długość terapii zastępczej zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Dawka oraz częstość podawania produktu leczniczego powinny być zawsze indywidualnie dostosowane do jego skuteczności klinicznej w danym przypadku.

### **Komparatory:**

- rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia minimum drugiej generacji, który jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce – oktokog alfa (produkty lecznicze Advate® oraz Kogenate Bayer®)

Wyboru komparatora do analizy dokonano w ramach analizy problemu decyzyjnego [7].

### **Metodyka doniesień naukowych:**

- 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),
- raporty HTA i przeglądy systematyczne spełniające kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997 [2], a w przypadku ich braku także inne opracowania wtórne.

W analizie zostały uwzględnione prace opublikowane w postaci pełnego tekstu oraz, ze względu na to, iż oceniana interwencja jest technologią nową, doniesienia konferencyjne i dane z rejestrów badań klinicznych. Do analizy włączane były wszystkie pierwotne badania kliniczne bez względu na poziom wiarygodności i jakość oceniony za pomocą skal Jadad lub Sutcliffe.

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w językach: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

### **Punkty końcowe:**

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- krwawienie ogółem, w tym krwawienia spontaniczne i krwawienia urazowe,
- częstość krwawień,

- skuteczność hemostatyczna (w profilaktyce długoterminowej i okołozabiegowej oraz w leczeniu krwawień),
- wynik w skali HHS (*Haemophilia Joint Health Score*),
- ekspozycja na lek, w tym wielkość dawki, liczba infuzji i dni ekspozycji,
- działania niepożądane ogółem, w tym działania niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie działania niepożądane, w tym ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem,
- utrata z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych,
- zgony, w tym zgony związane z leczeniem,
- poszczególne działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane,
- parametry farmakokinetyczne,
- inne, które były prezentowane w badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji.

#### Kryteria wykluczenia:

W niniejszej analizie przyjęto bardzo szerokie kryteria włączenia odnośnie interwencji (niezależnie od dawki i schematu leczenia) oraz metodyki doniesień naukowych (badania kliniczne z każdego poziomu wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii AOTM), a także ocenianych punktów końcowych, nie zawężając analizy w tym zakresie. Populację zawężono zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w CHPL produktu Nuwiq®, co, ze względu na to, iż jest ono szerokie (zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A niezależnie od wieku) oraz fakt, iż wszystkie odnalezione badania kliniczne dotyczyły tej populacji, nie stanowiło realnego kryterium wykluczenia doniesień naukowych.

W analizie nie uwzględniano wyłącznie badań przedklinicznych oraz prac opisujących mechanizm działania leku oraz proces wytwarzania produktu leczniczego.

### 4.3. Źródła danych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich doniesień naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu zdrowotnego i spełniają kryteria włączenia do analizy. Poszukiwano m.in. już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych, a także badań pierwotnych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- The Cochrane Library,
- baza Medline (przeszukanie przez PubMed),
- baza Embase,
- strony agencji HTA, w tym wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA oraz pozostałe bazy i organizacje:
  - baza *Trp Database*,
  - *National Guideline Clearinghouse (NGC)*,
  - *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,
  - *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT),
  - *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
  - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
  - *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*,
  - *Scottish Medicines Consortium (SMC); NHS Scotland*,
  - *Haute Autorite de Sante (HAS)*,
  - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); Australian Government – Department of Health and Ageing*,
- strony rejestrów badań klinicznych:
  - rejestr badań klinicznych - *ClinicalTrials.gov*,
  - rejestr badań RCT - *ISRCTN Register (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register)*,
- strony towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia zdrowotnego i wskazania klinicznego:
  - *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)*,
  - *The British Committee for Standards in Haematology (BSH)*,
  - *European Hematology Association (EHA)*,
  - *World Federation of Hemophilia (WFH)*,
  - *National Hemophilia Foundation (NFH)*,

- *The Haemophilia Society*,
- strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych:
  - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
  - Europejska Agencja Leków – *European Medicines Agency (EMA)*,
  - agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – *Food and Drug Administration (FDA)*.

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach i korzystano z materiałów dostarczonych przez zleceniodawcę analizy.

W analizie klinicznej uwzględniono zarówno badania, których wyniki zostały opublikowane, jak również prace, których wyników nie opublikowano do tej pory w formie publikacji pełnotekstowej lub doniesienia konferencyjnego (badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań – rozdział 18.5), dzięki temu zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

#### 4.4. Strategia wyszukiwania

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Dla poszczególnych baz informacji medycznej starano się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukanych baz nie zawężano przeszukania do wybranych komparatorów. Wyszukiwania danych nie zawężano również odnośnie do punktów końcowych, ani w odniesieniu do metodyki prac. Użyte w strategiach wyszukiwania słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz populacji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Strategie wyszukiwania zastosowane w 3 najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) nie różnią się czułością wyszukiwania (zastosowano te same słowa kluczowe we wszystkich bazach w odniesieniu do interwencji i populacji).

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. Przy wyszukiwaniu nie stosowano żadnych filtrów, a wyszukiwaniem objęty został przedział czasowy do dnia przeprowadzenia wyszukiwania.

Przeszukanie 3 najważniejszych baz informacji medycznej przeprowadzono 14 listopada 2014 r. (Medline, Embase, The Cochrane Library), natomiast przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniach 17-18 listopada 2014 roku. Ponowne przeszukanie wszystkich

źródeł informacji medycznej przeprowadzono 16 stycznia 2015 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania. Wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole'a i słowa kluczowe oraz deskryptory przedstawiono w aneksie [rozdział 18.1].

Tabela 1. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Opis	Słowa kluczowe i deskryptory
Intervencja	siropoktokog, siropactobog, rhwioq, human cell line OR human cell-line OR human-cl OR human cl OR human cell line-derived OR human-derived, rhf & OR rhf& OR rhfVIII OR rhfVII OR recombinant human factor VIII OR recombinant human factor 8 OR recombinant factor VIII OR recombinant factor 8 OR recombinant f8 OR recombinant FVIII, FVII, human-cl rhFVIII
Populacja	hemophilla A, hemophilla, haemophilla, hemophilias, haemophilias, hemofilia, hemofilia, hemofil, deficiency, deficiencies, lack, factor 8, factor VIII, F8, FVIII, factor8, factorVIII, blood, bleeding, disorder, disease, disorders, diseases, coagulation, clotting, congenital, heredit*, inherit*

#### 4.5. Selekcja informacji

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych pod względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo. Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji (włączano prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja prac dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączenia i wyłączenia (rozdział 4.2).

Na wszystkich etapach selekcja doniesień naukowych była wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie [REDAKTOR]. W ramach analizy oceniono stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji ([REDAKTOR]).

#### 4.6. Ocena jakości informacji

Zgodnie z Wytycznymi AOTM odnalezione badania randomizowane oceniono w skali Jadad. Wynik uzyskany w tej skali mieści się w granicach od 0 do 5 punktów (im wyższy wynik, tym wyższa wiarygodność badania). Kwestionariusz oceny zawiera trzy podstawowe pytania:

- Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?
- Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaśleplone?
- Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt. [4]

Wytyczne AOTM wskazują, iż badania obserwacyjne należy oceniać z pomocą kwestionariusza NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), a także pozwalają, w uzasadnionych przypadkach, na wykorzystanie innych skal oceny badań klinicznych. Nie precyzują, jak należy ocenić nierandomizowane badania eksperymentalne, odnoszą się jednak do pracy Deeks 2003 [5], w której przedstawiono wiele narzędzi do oceny badań nierandomizowanych.

W ocenie odnalezionych badań nierandomizowanych wykorzystano kwestionariusz oceny badań klinicznych, który został zamieszczony w pracy Sutcliffe 2003, dostępnej na stronie internetowej NICE (NICE/Sutcliffe 2003). Kwestionariusz ten zawiera 8 pytań:

1. Czy badanie opisano jako wlepośrodkowe?
2. Czy jasno określono hipotezę/cel badania?
3. Czy jasno określono kryteria włączenia / wykluczenia z badania?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy dane były zbierane prospektywnie?
6. Czy napisano, że pacjenci byli włączani do badania w sposób konsekwentny?
7. Czy dokładnie opisano najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przeprowadzono stratyfikację wyników?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów, dlatego wynik oceny wiarygodności badania klinicznego, uzyskany przy użyciu tego kwestionariusza mieści się w zakresie od 0 do 8 punktów [6].

Charakterystykę prac uwzględnionych w analizie klinicznej wraz z krytyczną oceną (*critical appraisal*) wykonano w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych odnoszących się do terapii i określono rodzaj badań zgodnie z tą klasyfikacją.

Formularz oceny badań klinicznych, w którym wykorzystano opisane powyżej narzędzia oceny badań klinicznych zamieszczono w aneksie (rozdział 18.7), natomiast ocenę wiarygodności badań klinicznych w rozdziale 7 oraz rozdziale 18.2. Odnalezione badania kliniczne zostały ocenione niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną (■■■■■■). Poprawność oceny badań klinicznych została oceniona dodatkowo przez trzeciego analityka (■■■■■■).

## 4.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez dwóch analityków (■■■■■) przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z opracowań przedstawiono w rozdziale 18.7), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona przez innego analityka (■■■■■).

## 4.8. Analiza i synteza danych

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.

## 5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach danych przeprowadzono 14 listopada 2014 roku (Medline, Embase i The Cochrane Library), a także 17-18 listopada 2014 r. (pozostałe źródła informacji medycznej). W wyniku przeszukiwania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej, jak również rejestrów badań klinicznych i stron wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, a także towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia oraz problemu zdrowotnego odnaleziono łącznie 636 doniesień naukowych (w tym powtarzające się tytuły). Szczegółowe wyniki przeszukania baz informacji medycznej przedstawiono w rozdziale 18.1.

Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy 47 doniesień naukowych. Publikacje te zweryfikowano pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów. Nie odnaleziono dodatkowych prac z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępnie włączonych publikacjach.

W dniu 16 stycznia 2015 roku ponownie przeszukano wszystkie bazy informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii w celu aktualizacji wyszukiwania, odnajdując jedno dodatkowe doniesienie naukowe.

Łącznie, spośród 48 prac, 43 doniesienia naukowe włączono do analizy:

- 2 opracowania wtórne dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa simotokog alfa w leczeniu pacjentów z hemofilią A [36, 37] (rozdział 6),
- 25 doniesień naukowych dotyczących 7 badań klinicznych dla simotokog alfa [11-35] (rozdział 7),
- 4 rekordy badań klinicznych w toku lub badań, dla których nie opublikowano do tej pory wyników, odnalezione w rejestrach badań klinicznych (rozdział 18.5),
- 7 dokumentów zawierających wytyczne, rekomendacje i zalecenia kliniczne dotyczące postępowania w hemofilii A (rozdział 18.3; opisane w analizie problemu decyzyjnego),
- 5 rekomendacji lub decyzji finansowych dotyczących VIII czynników krzepnięcia w hemofilii A wydanych przez AOTMiT (rozdział 18.3; opisane w analizie problemu decyzyjnego),

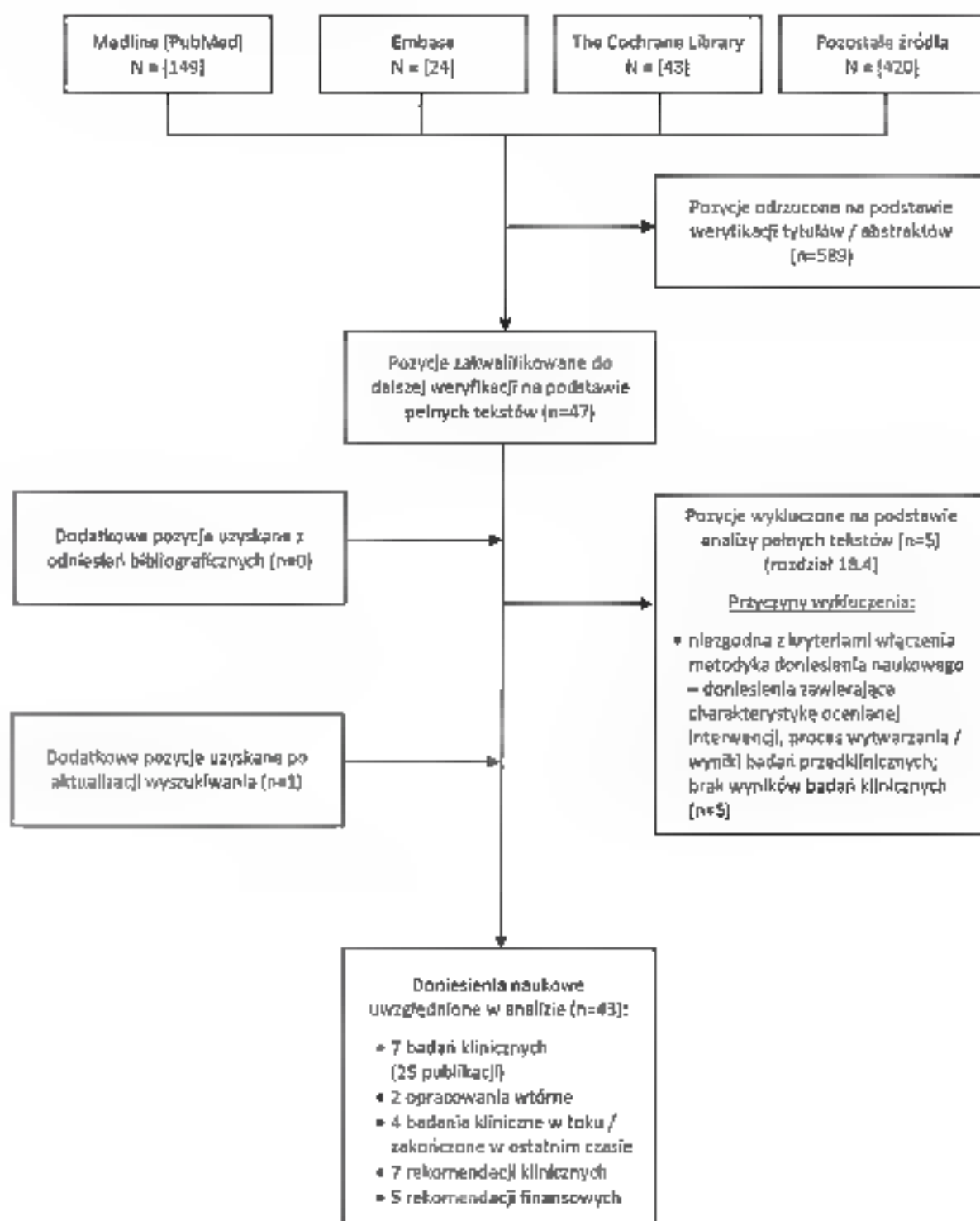
natomiast 5 doniesień naukowych wykluczono z analizy [38-42] (rozdział 18.4).



Rysunek poniżej (Rysunek 1) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 18.4 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia 5 doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Przyczyną wykluczenia prac była niezgodność z kryteriami włączenia do analizy w odniesieniu do metodyki. W żadnej z 5 wykluczonych prac nie prezentowano wyników badań klinicznych dla simoxtokog alfa. Doniesienia naukowe zawierały wyłączenia charakterystykę ocenianej interwencji, opis procesu wytwarzania leku lub wnioski z badań przedklinicznych.

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami ██████████ dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Wynikać to może z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano zastrzeżeń w stosunku do interwencji (niezależnie od dawki i schematu leczenia), metodyki doniesień naukowych (wszystkie prace zawierające wyniki badań klinicznych, niezależnie od poziomu wiarygodności według klasyfikacji AOTM) oraz jakości badań klinicznych i opracowań wtórnych (niezależnie od oceny w skali Jadad lub Sutcliffe; systematyczne i niesystematyczne opracowania wtórne) ani okresu obserwacji czy też punktów końcowych, a kryteria włączenia odnoszące się do populacji były ściśle określone i zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nuwiq®.

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)



## 6. Wyniki i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

W ramach systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa produktu leczniczego simoktokog alfa – Nuwiq® - u pacjentów z hemofilią A. Odnaleziono natomiast dwa inne opracowania wtórne (przeglądy niesystematyczne). W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę oraz najważniejsze wyniki i wnioski odnalezionych prac (Tabela 2).

Obie odnalezione prace należy uznać za aktualne. W obu opracowaniach przedstawiono wyniki 3 badań rejestracyjnych oraz omówiono badania trwające dotyczące produktu leczniczego Nuwiq®.

Wnioski przedstawione przez autorów odnalezionych opracowań wtórnych odnoszące się do efektywności klinicznej simoktokog alfa stosowanego w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A są spójne, w tym również z wynikami niniejszej analizy. Dane na temat efektywności klinicznej simoktokog alfa opierają się w chwili obecnej przede wszystkim na wynikach 3 badań rejestracyjnych (GENA-01, GENA-03, GENA-08). W niniejszej pracy uwzględniono również wyniki pracy GENA-09 oraz wyniki faz kontynuacji badania GENA-01 oraz GENA-09 (odpowiednio GENA-11 oraz GENA-04), jak również przedstawiono wstępne wyniki trwającego badania GENA-05, w którym włączano pacjentów wcześniej nieleczonych VIII czynnikami krzepnięcia.

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że simoktokog alfa jest skuteczną i bezpieczną opcją stosowaną w prewencji i leczeniu krwawień u dzieci i dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A. 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. Profilaktyka produktem leczniczym Nuwiq® w porównaniu do terapii doraźnej w porównywalnej populacji wydaje się zapewniać >90% redukcję krwawień u dorosłych z ciężką hemofilią A. Potencjalne korzyści wynikające ze stosowania tego preparatu w odniesieniu do redukcji ryzyka rozwoju inhibitora u pacjentów z hemofilią A wcześniej nieleczonych nie zostały jeszcze potwierdzone w badaniach klinicznych, ale wstępne wyniki są obiecujące. Wstępne wyniki badania GENA-21 wskazują, że u niektórych pacjentów można stosować dawkowanie rzadsze niż zalecane bez utraty skuteczności w zakresie prewencji krwawień.

Tabela 2. Zestawienie opracowań wtórnych dotyczących stosowania simoctohog alfa u pacjentów z hemofilią A

Verzenio 2016 [37]	Kasalar 2015 [38]
<b>Cel pracy</b>	
Przedstawienie wyników zakończonych badań klinicznych II i III fazy, a także wskazanie badań trwających i planowanych dotyczących leku Nuwliq®	Opisowanie wyników badań rejestracyjnych produktu Nuwliq® oraz innych toczących się badań klinicznych dla tej interwencji
Typ pracy zgodny z klasyfikacją dostawców państwowych w wytycznych AOTM	
V	V
Przeszukane źródła informacji medycznej oraz baza wyszukiwania / kryteria kwalifikacji badań do przeglądu	
Brak informacji	Brak informacji
Wybrane badania (ocena jakości dowodów naukowych)	
W przeglądzie przedstawiono wyniki prac: GENA-01, GENA-08, GENA-03	W przeglądzie przedstawiono wyniki prac: GENA-01, GENA-08, GENA-03
Łączna liczba badań próby	
113	113
<b>Wyniki</b>	
<p>W terapii doraźnej preparatem Nuwliq® u pacjentów dorosłych wcześniej leczonych FVIII 94,4% krwawień zostało leczonych z powodzeniem (doskonała i dobra odpowiedź hemostatyczna), a 90,3% krwawień wymagało 1 infuzji.</p> <p>U wcześniej leczonych dorosłych wykazano 96% redukcję krwawień (4,77 vs 0,39 epizodów na miesiąc) w trakcie stosowania profilaktyki preparatem Nuwliq® w porównaniu do terapii doraźnej.</p> <p>Podczas stosowania profilaktyki zaobserwowano 3-krotnie wyższe zużycie FVIII niż w przypadku terapii doraźnej (474,1 IU/kg vs 156,9 IU/kg masy ciała). Nuwliq stosowany w profilaktyce u dzieci powoduje 97% istotną statystycznie redukcję krwawień w stosunku do wcześniej stosowanej terapii doraźnej. Nie wykazano natomiast różnic w odniesieniu do redukcji częstości krwawień podczas stosowania profilaktyki preparatem Nuwliq® do wcześniej stosowanej profilaktyki innymi FVIII.</p>	<p>Skuteczność terapii doraźnej z wykorzystaniem preparatu Nuwliq® wynosi 94,4% (ocena dobra lub doskonała skuteczność hemostatycznej), a 96,7% krwawień wymagało podania 1 lub 2 infuzji.</p> <p>Mediana dawki na jedną infuzję wynosiła 30,0 IU/kg masy ciała. Podczas stosowania profilaktyki krwawień preparatem Nuwliq® u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów nie odnotowano znacznych czy zagrażających życiu krwawień, a u 50% nie odnotowano żadnych epizodów krwawienia. Średni wskaźnik częstości krwawień w trakcie stosowania profilaktyki wynosił 2,28 epizodów na rok. Zastosowanie profilaktyki w porównaniu do terapii doraźnej pozwala zmniejszyć częstość krwawień o 96% u dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A.</p> <p>U pacjentów pediatrycznych stosujących profilaktykę preparatem Nuwliq® wskaźnik częstości krwawień wynosił 4,1 epizodów na rok, w podgrupie młodszych dzieci 2,6 epizodów na rok, a w podgrupie starszych dzieci 5,6 epizodów na rok. Nie odnotowano krwawień o znacznym nasileniu lub krwawień zagrażających życiu.</p> <p>W żadnym z uwzględnionych badań nie stwierdzono rozwoju inhibitora, ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem ani poważnych reakcji nadwrażliwości.</p>
<b>Podsumowanie i wnioski autorów pracy</b>	
<p>Wyniki odnalezionych badań klinicznych wskazują, że preparat Nuwliq® jest skuteczną i bezpieczną opcją stosowaną w prewencji i leczeniu krwawień u dzieci i dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A.</p> <p>Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z terapią.</p> <p>U żadnego z pacjentów wcześniej leczonych innymi FVIII nie stwierdzono rozwoju inhibitora czy też reakcji alergicznej. Profilaktyka preparatem Nuwliq w porównaniu do terapii doraźnej w porównywalnej populacji, wydaje się zapewniać &gt;90% redukcję krwawień u dorosłych z ciężką hemofilią A.</p>	<p>Zastosowanie ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia (Nuwliq®) może ograniczać liczbę niektórych komplikacji związanych ze stosowaniem koncentratów czynnika krzepnięcia otrzymywanych przy wykorzystaniu technologii rekombinowanego DNA z komórek gryzoni. W szczególności dotyczy to ryzyka powstania inhibitora.</p> <p>Dane wskazują, że okres półtrwania jest zbliżony do nowych produktów o wydłużonym okresie półtrwania. Zastosowanie spersonalizowanej profilaktyki pozwala zmniejszyć częstość podawanie preparatu do 2 infuzji lub mniej w tygodniu bez wzrostu częstości krwawień czy dawki FVIII. 22 maja 2014 r. Nuwliq® otrzymał pozytywną opinię Europejskiej Agencji Leków, rekomendującą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Europie, we wskazanym leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów dorosłych i dzieci z hemofilią A.</p>

## 7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań pierwotnych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 18.1 odnaleziono 7 badań klinicznych, opublikowanych w 25 doniesieniach naukowych, które spełniały kryteria włączenia opisane w rozdziale 4.2.

Dwie spośród 7 prac (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 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 niniejszej 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. 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). Ze względu na to, iż kryterium włączenia do badania GENA-05 był brak wcześniejszej terapii VIII czynnikami krzepnięcia, w pracy tej również brały udział dzieci. 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).

Odnalezione badania to prace w większości wielośrodkowe i międzynarodowe, z wyjątkiem badania GENA-09/GENA-04, które przeprowadzono w Rosji oraz badania GENA 11 (faza kontynuacji GENA-01), w którym zdecydowało się uczestniczyć tylko 3 pacjentów z Bułgarii. Wszystkie badania zostały sfinansowane przez producenta leku, firmę Octapharma.

W żadnym z 2 badań randomizowanych (prace IIA zgodnie z klasyfikacją AOTM) nie zastosowano podwójnego zaślepienia próby ani nie podano opisu metody randomizacji. W obu pracach

przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. W ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość prac oceniono dlatego na 2 punkty na 5 możliwych. Oba randomizowane badania kliniczne zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie równoważności technologii wnioskowanej [technolog] opcjonalnej (badania typu *equivalence*).

Eksperymentalne badania kliniczne bez grupy kontrolnej, będące pod względem metodologicznym opisami serii przypadków (IVA lub IVC zgodnie z klasyfikacją AOTM), w ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Sutcliffe uzyskały od 5 do 7 punktów na 8 możliwych, wszystkie należy ocenić zatem jako wiarygodne. Przyczyną obniżenia punktacji był brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania (skala Sutcliffe jest bardziej odpowiednia do oceny badań obserwacyjnych, natomiast w przypadku badań eksperymentalnych ten element oceny nie ma zastosowania) oraz brak stratyfikacji wyników (brak stratyfikacji wyników przy stosunkowo małych liczebnie próbach oraz grupie jednorodnej nie obniża wiarygodności badania klinicznego).

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze cechy odnalezionych badań klinicznych (Tabela 3), natomiast szczegółową charakterystykę wszystkich uwzględnionych w analizie prac wraz z oceną ich jakości oraz wiarygodności przedstawiono w aneksie (rozdział 18.2).

**Tabela 3. Charakterystyka badań pierwotnych dla simktolog alfa**

Badanie (państwo, sponsorowanie)	Liczba osób	Intervencje	Populacja	Wiek pacjentów	Okres obserwacji	Typ badania	Ocena
GENA-01 (międzynarodowe; Octapharma)	22	Nuwig vs Kogenate F5	Ciężka hemofilia A, wcześniej leczeni	mężczyźni w wieku 12-65 lat	średnio 6,6 mies.	IIA   RCT cross-over	2/5
GENA-03 (międzynarodowe; Octapharma)	59	Nuwig	Ciężka hemofilia A, wcześniej leczeni	mężczyźni w wieku 2-12 lat	co najmniej 6 mies.	IVA	7/8
GENA-08 (międzynarodowe; Octapharma)	82	Nuwig	Ciężka hemofilia A, wcześniej leczeni	mężczyźni w wieku 18-75 lat	co najmniej 6 mies.	IVA	6/8
GENA-09 (Rosja; Octapharma)	22	Nuwig vs Kogenate/ Helixate	Ciężka hemofilia A, wcześniej leczeni	mężczyźni w wieku 18-65 lat	co najmniej 6 mies.	IIA   RCT cross-over	2/5
GENA-05 (międzynarodowe; Octapharma)	12	Nuwig	Ciężka hemofilia A, wcześniej nieleczeni	mężczyźni niezależnie od wieku (ze względu na inne kryteria włączenia – dzieci)	do 5 lat (100 dni ekspozycji)	IVA	5/8
GENA-045 (Rosja; Octapharma)	18	Nuwig	Ciężka hemofilia A, wcześniej leczeni	mężczyźni w wieku 18-65 lat	średnio 456 dni	IVC	6/8

Badanie (projekt/leki)	Liczba osób	Interwencja	Populacja	Wiek pacjentów	Czas obserwacji	Przebieg badania*	Opisano
<b>GENA-11§</b> (Bułgaria; Octapharma)	3	Nuwiq	Ciepła hemofilia A, wczesnej łącznej	mężczyźni w wieku 12-65 lat	do 3 lat	IVC	6/8

\* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii przedstawioną w wytycznych AOTM; N - ocena wartygodności w skali NNT (5-punktowa)/Sutcliffe (8-punktowa); § - badanie będące fazą kontynuacji wcześniejszego badania klinicznego (GENA-11 odpowiednio badania GENA-01; GENA-04 odpowiednio badania GENA-09)

## 8. Wyniki analizy klinicznej dla porównania Nuwiq® vs inne rekombinowane FVIII w terapii pacjentów z hemofilią A wcześniej leczonych FVIII

### 8.1. Parametry farmakokinetyczne

W randomizowanym badaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Nuwiq® (GENA-01) dokonano porównania kompletnego profilu farmakokinetycznego produktu leczniczego Nuwiq® i produktu leczniczego Kogenate FS®. Oceny biorównoważności obu produktów leczniczych dokonano na podstawie oceny parametru mierzącego stężenie czynnika w surowicy krwi za pomocą pola powierzchni pod krzywą koncentracji (AUC, *area under the curve*). Oceny parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono dla całej populacji pacjentów włączonych do badania. Pomiaru dokonywano w okresie do 48 godzin od podania leku.

Wyniki dotyczące parametrów farmakokinetycznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4). Wyniki w odniesieniu do kluczowych parametrów farmakokinetycznych (AUC,  $T_{1/2}$ , IVR, klirens) były porównywalne w obu ocenianych grupach niezależnie od zastosowanej metody pomiaru (chromogenna, jednoetapowego testu krzepnięcia). Dla żadnego z ocenianych parametrów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Ekspozycja na Nuwiq®, przedstawiona za pomocą wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC), była nieco wyższa w grupie Nuwiq® w porównaniu do grupy Kogenate FS®, a współczynnik średnich geometrycznych ( $AUC_{KOGENATE\ FS} / AUC_{NUWIQ}$ ) dla tego parametru po jednorazowej dawce wynosił 0,98 (CI<sub>95%</sub>: 0,87; 1,11). (Tabela 4) Oceniane produkty zostały uznane za biorównoważne – przedział ufności wskaźnika średnich geometrycznych dla AUC mieścił się w zakresie 80% - 125%.

W innym randomizowanym badaniu (GENA-09) przedstawiono informacje dotyczące porównania produktu leczniczego Nuwiq® z pełnołańcuchowym rekombinowanym czynnikiem VIII (Kogenate®/Helexate®). Dostępne informacje dla 20 pacjentów wskazują na biorównoważność obu preparatów; wyników tych nie uwzględniano w niniejszej analizie, ponieważ Kogenate® i Helexate® to rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia pierwszej generacji; w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące fazy bez grupy kontrolnej dla simektokog 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), z uwagi



na różnice w zakresie populacji - pacjenci uczestniczący w badaniu GENA-09 byli niewłaściwie leczeni przed włączeniem do badania, o czym świadczył wejściowy wysoki wynik w skali HHS).

Tabela 4. Wyniki badania GENA-01 dotyczące parametrów farmakokinetycznych u pacjentów z hemofilią A

Parametr farmakokinetyczny	Grupa 1		Grupa 2		Wynik	Różnica między grupami w badaniu	GRAD
	N	Średnia geom. (SD)	N	Średnia geom. (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)	wysoki
T <sub>1/2</sub> (terminal Half-life) [h]	22	14,73 (9,96)	22	16,14 (5,88)	MD=-1,41 [-6,24; 3,42]	-	wysoki
C <sub>max</sub> (Maximum Plasma Concentration) [IU/ml]	22	1,46 (0,22)	22	1,39 (0,2)	MD=0,07 [-0,06; 0,19]	-	wysoki
T <sub>max</sub> (Time to Reach Maximum Plasma Concentration) [h]	22	0,35 (0,23)	22	0,34 (0,2)	MD=-0,01 [-0,12; 0,14]	-	wysoki
MRT (Mean Residence Time) [h]	22	19,45 (12,02)	22	20 (5,61)	MD=-0,55 [-6,09; 4,99]	-	wysoki
V <sub>ss</sub> (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]	-	wysoki
CL (Clearance) [ml/h/kg]	22	2,94 (1,18)	22	2,75 (0,64)	MD=0,19 [-0,37; 0,75]	-	wysoki

\* - współczynnik średnich geometrycznych  $AUC_{\text{początek}}$  vs /  $AUC_{\text{wzrost}}$

AUC - pole powierzchni pod krzywą (FVIII:C); T<sub>1/2</sub> - końcowy okres półtrwania; C<sub>max</sub> - stężenie maksymalne; T<sub>max</sub> - czas do osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu; CL - klirens; MRT - czas obecności leku w organizmie; V<sub>ss</sub> - objętość dystrybucji; SD - odchylenie standardowe.

## 9. Wyniki analizy klinicznej dla Nuwiq® na podstawie badań bez grupy kontrolnej u pacjentów z hemofilią A wcześniej leczonych FVIII

### 9.1. Profilaktyka długoterminowa

Wyniki dotyczące skuteczności profilaktyki długoterminowej preparatem Nuwiq® przedstawiono w 4 pracach (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). Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki długoterminowej dokonano w kohorcie wszystkich pacjentów (analiza ITT).

#### 9.1.1. Skuteczność hemostatyczna

Informacje dotyczące skuteczności hemostatycznej u pacjentów poddanych profilaktyce produktem leczniczym Nuwiq® przedstawiono w 4 pracach (definicje oceny hemostatycznej profilaktyki długoterminowej przedstawiono w dwóch pracach). Ocena ta była uzależniona od liczby krwawień występujących w ciągu miesiąca. (Tabela 5)

Tabela 5. Definicja oceny skuteczności hemostatycznej profilaktyki długoterminowej

Badanie	Definicja oceny skuteczności hemostatycznej
GENA-03 GENA-08	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
GENA-09 GENA-04	brak danych

W 3 pracach (GENA-01, 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%. W pracach GENA-03 i GENA-08 odsetek ten wynosił odpowiednio 91,5% i 96,9%. (Tabela 6) 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 HHS, wyższym wskaźnikiem krwawień ogółem oraz ciężkich krwawień. Na zakończenie badania GENA-04, w którym przedstawiono wyniki dla fazy kontynuacji pracy GENA-09, u 17 z 18 (94,4%) pacjentów

skuteczność hemostatyczna zastosowanej terapii została określona jako doskonała, zaś u jednego pacjenta uzyskano ocenę dobrą, co może wskazywać, że długotrwała profilaktyka z wykorzystaniem preparatu Nuwiiq® pozwala na poprawę wyników w zakresie skuteczności hemostatycznej u pacjentów, u których wcześniej nie stosowano właściwego leczenia. (Tabela 6)

W badaniu GENA-08 skuteczność hemostatyczna zastosowanej terapii u 96,9% pacjentów została określona jako doskonała lub dobra, natomiast biorąc pod uwagę jedynie krwawienia spontaniczne odsetek ten wynosił 100%.

Tabela 6. Skuteczność hemostatyczna u pacjentów poddanych profilaktyce długoterminowej produktem Nuwiiq®

Badanie	Populacja	Ocena doskonała [n/N (%)]	Ocena dobra [n/N (%)]	Wskazanie [n/N (%)]	Ocena umiarkowana [n/N (%)]	Ocena 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-03	PTP - dorośli	20/22 (90,9)	brak danych	brak danych	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)

W badaniu GENA-03 przedstawiono dane dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Nuwiiq® stosowanego w profilaktyce u pacjentów pediatrycznych. U 83,1% pacjentów, niezależnie od przyczyny krwawienia, uznano skuteczność profilaktyki za pomocą preparatu Nuwiiq® za doskonałą (<0,75 krwawienia/miesiąc). W przypadku krwawień spontanicznych ocenę doskonałą przyznano u 94,9% pacjentów, a w odniesieniu do krwawień pochodzenia urazowego u 93,2% pacjentów. 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%. (Tabela 7)

Tabela 7. Skuteczność hemostatyczna u dzieci poddanych profilaktyce długoterminowej produktem Nuwiiq® (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)

### 9.1.2. Częstość krwawień

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

W pracy GENA-03, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2-12 lat, wskaźnik częstości krwawień niezależnie od przyczyny krwawienia wynosił 0,338 epizodów miesięcznie. W przypadku krwawień spontanicznych wskaźnik ten wynosił 0,123 epizodów na miesiąc, natomiast w przypadku krwawień urazowych 0,192 epizodów na miesiąc. (Tabela 8)

W badaniu GENA-08, w populacji pacjentów dorosłych, wskaźnik częstości krwawień niezależnie od przyczyny krwawienia był niższy niż u dzieci i wynosił 0,188 epizodów na miesiąc. Wskaźnik dla krwawień spontanicznych wynosił natomiast 0,095 epizodów na miesiąc. (Tabela 8)

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

Tabela 8. 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 tabeli poniżej (Tabela 9) przedstawiono wyniki dotyczące średniego wskaźnika częstości krwawień miesięcznie w podgrupach wiekowych badania GENA-03. 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).

Tabela 9. 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 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). (Tabela 10)

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) ( $p=0,001$ ). (Tabela 10)

Tabela 10. Zmiana wskaźnika częstości krwawień u pacjentów stosujących leczenie doraźne przed włączeniem do badania

Badanie	Leczenie doraźne		Profilaktyka (Nuwiq®)		Wartość p
	N	Roczny wskaźnik	N	Roczny wskaźnik	
GENA-03	6	0,97	6	0,97	0,031
GENA-08	11	3,924*	11	0,043*	0,001

\* - wskaźnik miesięczny

W pracy GENA-03 u 52 dzied 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% ( $p=0,023$ ). (Tabela 11)

Tabela 11. Zmiana wskaźnika częstości krwawień u pacjentów stosujących profilaktykę przed włączeniem do badania

Badanie	Profilaktyka innymi FVII		Profilaktyka (Nuwiq®)		Wartość p
	N	Roczny wskaźnik	N	Roczny wskaźnik	
GENA-03	52	5,11	52	4,38	N5
GENA-08	21	0,54*	21	0,26*	0,023

\* - wskaźnik miesięczny

### 9.1.3. Zmiana w skali HHS

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

### 9.1.4. Liczba krwawień

W trzech pracach (GENA-03, GENA-08, GENA-09) przedstawiono dane dotyczące liczby krwawień u pacjentów stosujących profilaktykę z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq®.

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. (Tabela 12)

Tabela 12. Liczba krwawień u pacjentów poddanych profilaktyce produktem Nuwiq®

Badanie	Populacja	Okres interwencji (miesiące)	N	Liczba krwawień	Liczba krwawień wywołanych urazami	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	brak danych	brak danych
GENA-09	PTP - dorośli	brak danych	14	14	brak danych	brak danych

#### 9.1.5. Liczba pacjentów z krwawieniami

W trzech pracach (GENA-03, GENA-08, GENA-09) przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących profilaktykę preparatem Nuwiq®, u których stwierdzono wystąpienie krwawień w okresie obserwacji.

W badaniu GENA-03 podczas średnio 6,6 miesiąca stosowania profilaktyki preparatem Nuwiq® u dzieci, krwawienia odnotowano u 39 z 59 pacjentów. U 14 z nich odnotowano tylko jeden epizod krwawienia.

W badaniu GENA-08 podczas okresu interwencji wynoszącego średnio 6 miesięcy, w czasie którego stosowano profilaktykę preparatem Nuwiq®, krwawienia odnotowano u 16 z 32 pacjentów. U 11 z nich odnotowano tylko jeden epizod krwawienia.

W pracy GENA-09 wstępne wyniki uzyskane dla 14 dorosłych pacjentów stosujących Nuwiq® w profilaktyce wskazują, że krwawienia odnotowano u 4 pacjentów. (Tabela 13)

Tabela 13. Liczba pacjentów z krwawieniami, u których stosowano profilaktykę produktem Nuwiq®

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [miesiące]	N	Liczba pacjentów z krwawieniami [n (%)]
GENA-03	PTP - dzieci	6,6	59	39 (66,1)
GENA-08	PTP - dorośli	6,0	32	16 (50,0)
GENA-09	PTP - dorośli	brak danych	14	4 (28,6)

### 9.1.6. 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).

Średnia dawka koncentratu Nuwiq® na jedną infuzję była zbliżona w badaniach I 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. (Tabela 14)

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. (Tabela 14)

Tabela 14. 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 / 1h)
GENA-03	PTP - dzieci	89,8 (22,3)	1,0 (0,82)	527,7 (112,3)	38,9 (7,2) / 1049 (486)
GENA-04	PTP - dorośli	brak danych	brak danych	brak danych	34,6 / brak danych
GENA-08	PTP - dorośli	85,1 (15,4)	1,0 (0,0)	466,1 (65,5)	32,8 (2,8) / 2689 (572)

## 9.2. Profilaktyka okołozabiegowa

### 9.2.1. Charakterystyka zabiegów

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 zabiegów, w których Nuwioq<sup>®</sup> stosowano okołozabiegowo. Wśród 34 operacji 20 były to małe zabiegi, natomiast 14 to zabiegi duże (6 dużych zabiegów zostało przeprowadzonych u dzieci). (Tabela 15)

Tabela 15. Charakterystyka zabiegów podczas których stosowano profilaktykę okołozabiegową produktem Nuwioq<sup>®</sup>

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

### 9.2.2. Skuteczność hemostatyczna

Wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej profilaktyki okołozabiegowej preparatem Nuwioq<sup>®</sup> przedstawiono w 5 odnalezionych pracach. Skuteczność hemostatyczna profilaktyki okołozabiegowej była oceniana przez chirurga po zakończeniu zabiegu, natomiast w okresie pozabiegowym oceny tej dokonywał operator wraz hematologiem. Definicje oceny skuteczności hemostatycznej w okresie okołoperacyjnym i pooperacyjnym przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16. Definicja oceny skuteczności hemostatycznej w okresie okołoperacyjnym i pooperacyjnym

Badanie	Definicja oceny skuteczności hemostatycznej
GENA-08 GENA-01 GENA-03	<p><b>OKRES OKOŁOZABIEGOWY</b></p> <p><b>Doskonała:</b> 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.</p> <p><b>Dobra:</b> 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.</p> <p><b>Umiarkowana:</b> śródoperacyjna utrata krwi była wyższa niż maksymalna utrata krwi dla tego typu operacji przeprowadzanych u pacjentów z prawidłową hemostazą, ale hemostaza była kontrolowana.</p> <p><b>Brak:</b> brak kontroli hemostazy, konieczna zmiana koncentratu czynnika VIII</p> <p><b>OKRES POZABIEGOWY</b></p> <p><b>Doskonała:</b> brak pooperacyjnego krwawienia lub sączenia, które nie było związane z powikłaniami operacyjnymi. Wszystkie pooperacyjne krwawienia (związane z powikłaniami operacyjnymi) były kontrolowane przy pomocy Nuwioq<sup>®</sup> jak przewiduje typ przeprowadzonego zabiegu.</p> <p><b>Dobra:</b> brak pooperacyjnego krwawienia lub sączenia, które nie było związane z powikłaniami operacyjnymi. Kontrola krwawienia pooperacyjnego związanego z powikłaniami operacyjnymi wymagała podwyższonej dawki Nuwioq<sup>®</sup> lub dodatkowej infuzji nieprzewidzianej dla danego typu zabiegu.</p> <p><b>Umiarkowana:</b> niewielkie pooperacyjne krwawienia i sączenia, które nie były związane z powikłaniami operacyjnymi. Kontrola krwawienia pooperacyjnego wymagała podwyższonej dawki Nuwioq<sup>®</sup> lub dodatkowej infuzji nieprzewidzianej dla danego typu zabiegu.</p> <p><b>Brak:</b> rozległe niekontrolowane krwawienia i sączenia pooperacyjne. Kontrola krwawień wymagała zmiany koncentratu czynnika VIII.</p>



Badanie	Skuteczność oceny skuteczności hemostatycznej
GENA-03 GENA-04	Brak informacji

W przypadku 29 z 34 zabiegów skuteczność hemostatyczna profilaktyki preparatem Nuwioq® była określona jako doskonała, w jednym przypadku nie dokonano oceny, w 3 przypadkach przyznano ocenę dobrą, natomiast w jednym przypadku ocenę umiarkowaną. Biorąc pod uwagę jedynie duże zabiegi, ocenę doskonałą przyznano w 9 przypadkach, w 3 przypadkach skuteczność hemostatyczna została określona natomiast jako dobra, w jednym jako umiarkowana, a w jednym nie dokonano oceny. W przypadku wszystkich 20 małych zabiegów operacyjnych ocena skuteczności hemostatycznej została określona jako doskonała. (Tabela 17)

W populacji pediatrycznej (GENA-03) przeprowadzono łącznie 6 zabiegów operacyjnych. W przypadku 5 z nich, zarówno operator jak i hematolog, skuteczność hemostatyczną preparatu Nuwioq® w profilaktyce okołoperacyjnej określił jako doskonałą. W jednym przypadku ocena nie została dokonana, a pacjent został wykluczony z badania z powodu rozpoznania choroby von Willebrabda. (Tabela 17)

Tabela 17. Skuteczność hemostatyczna profilaktyki okołozabiegowej produktem Nuwioq®

Badanie	Populacja	rodzaje zabiegów	Ocena skuteczności
GENA-01	PTP – dorośli leczeni doraźnie produktem Nuwioq	rewizja stawu kolanowego (d) kolonoskopia / ezofagogastroduodenoskopia (m)	doskonała doskonała
GENA-03	PTP – dzieci stosujące profilaktykę produktem Nuwioq*	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-03	PTP – dorośli stosujący profilaktykę produktem Nuwioq*	14 małych zabiegów	doskonała
GENA-04		4 małe zabiegi 3 duże zabiegi	doskonała dobra
GENA-03	PTP – dorośli stosujący profilaktykę produktem Nuwioq*	artroskopia (d) artroskopia i oczyszczenie stawu skokowego (d) wszczepienie endoprotezy stawu biodrowego (d) cholecystektomia i biopsja wątroby (d) wyrwanie zęba (m)	umiarkowane doskonała doskonała doskonała doskonała

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

### 9.2.3. Liczba infuzji i liczba dni ekspozycji

W 3 odnalezionych pracach przedstawiono informacje dotyczące liczby infuzji, a w jednym dodatkowo dotyczące liczby dni ekspozycji przypadających na jeden zabieg. 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 wszczęcie dostępu żylnego, podano 20 infuzji w okresie 7 dni ekspozycji. (Tabela 18)

Tabela 18. Liczba infuzji oraz liczba dni ekspozycji w profilaktyce okołozabiegowej

Badanie	Profilaktyka	rodzaj zabiegu	liczba infuzji	Liczba dni ekspozycji
GENA-03	PTP – dzieci stosujące profilaktykę produktem Nuwliq®	wszczepienie dostępu żylnego (d)	20	7
		obrzezanie (d)	5	9
		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 Nuwliq®	rewizja stawu kolanowego (d)	15	brak danych
		kolonoskopia/ ezofagogastroduodenoskopia (m)	5	
GENA-08	PTP – dorośli stosujący profilaktykę produktem Nuwliq®	artroskopia (d)	25	brak danych
		artroskopowe oczyszczenie 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

#### 9.2.4. Średnia dawka produktu leczniczego

W dwóch pracach (GENA-03, GENA-08) podano informacje na temat średniej dawki leku zastosowanej w ramach profilaktyki okołozabiegowej.

W populacji pediatrycznej (badanie GENA-03) w zależności od zabiegu całkowita dawka preparatu Nuwliq® profilaktyce okołozabiegowej wahała się od 150,0 IU/kg do 593,22 IU/kg masy ciała. Średnia dawka na pacjenta wynosiła 248,31 IU/kg masy ciała, przy czym średnia dawka zastosowana przed zabiegiem wynosiła 49,42 IU/kg, a po zabiegu 198,90 IU/kg masy ciała. Średnia dawka na jedną infuzję wynosiła natomiast 40,92 IU/kg.

W populacji pacjentów dorosłych (GENA-08) w profilaktyce okołozabiegowej dawka ogółem preparatu Nuwliq® wahała się od 95,5 do 1028,7 IU/kg masy ciała. Średnia dawka ogółem na pacjenta była wyższa niż u dzieci i wynosiła 421,77 IU/kg masy ciała. Z kolei średnia dawka na jedną infuzję była niższa niż w populacji pediatrycznej i wynosiła 35,06 IU/kg masy ciała. (Tabela 19)

Tabela 19. Średnia dawka produktu leczniczego Nuwliq® w profilaktyce okołozabiegowej

Badanie	Populacja	rodzaj zabiegu	Dawka ogólna [IU/kg]	Średnia (SD) dawka ogólna [IU/kg]	Średnia (SD) dawka na infuzję [IU/kg]
GENA-03	PTP – dzieci stosujące profilaktykę produktem Nuwliq®	wszczepienie dostępu żylnego	599,2	248,31 (171,47)	40,92 (7,26)
		obrzezanie	189,3		
		usunięcie dostępu żylnego	150,0		
		wszczepienie dostępu żylnego	239,3		
		wszczepienie dostępu żylnego	170,0		
GENA-08	PTP – dorośli stosujący profilaktykę produktem Nuwliq®	artroskopia artroskopowa oczyszczenie stawu skokowego wszczepienie endoprotezy stawu biodrowego cholecystektomia i biopsja wątroby wyrwanie zęba	1028,7 320,9 480,4 189,3 95,5	421,77 (269,24)	35,06 (4,36)

### 9.2.5. Utrata krwi

Dane dotyczące utraty krwi podczas zabiegu przedstawiono w dwóch włączonych do analizy badaniach klinicznych.

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).

## 9.3. Leczenie krwawień

### 9.3.1. Charakterystyka krwawień poddanych leczeniu

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia krwawień produktem leczniczym Nuwliq® przedstawiono w pięciu badaniach klinicznych (GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-04, GENA-11). W trzech pracach (GENA-03, GENA-08, GENA-04) pacjenci stosowali preparat Nuwliq® w profilaktyce, w dwóch badaniach (GENA-01, GENA-11) preparat ten oceniano jedynie w terapii doraźnej krwawień. W jednej pracy (GENA-03) uczestniczyły dzieci, natomiast w 4 pozostałych badaniach populację badaną stanowili pacjenci dorośli. Łącznie w 4 badaniach klinicznych, w których podano dane dotyczące liczby krwawień ogółem, wystąpiło 1 188 krwawień.

W 3 pracach, w których łącznie raportowano 1 124 krwawień, podano informacje na temat ich przyczyny i nasilenia. Większość (61,6%) stanowiły krwawienia spontaniczne, a w 37,4% przypadków były to krwawienia spowodowane urazami. Pod względem nasilenia objawów największy odsetek stanowiły krwawienia o nasileniu umiarkowanym do znacznego (55,7%), w 43,7% przypadków nasilenie krwawień było łagodne, natomiast krwawienia o nasileniu znacznym do zagrażającego życiu stwierdzono tylko w 3 przypadkach (0,3%). W populacji pediatrycznej ze 129 krwawień, które wystąpiły podczas stosowania profilaktyki, 108 było leczonych preparatem Nuwiq®. Ze 108 krwawień, 65 przypadków stanowiły krwawienia powstałe w wyniku urazu, 36 przypadki to krwawienia spontaniczne, natomiast 7 epizodów zakwalifikowano jako „inne”. Drobne epizody (krwawienia łagodne) stanowiły 56,5% krwawień, natomiast 42,6% epizodów zaliczono jako krwawienia umiarkowane do znacznych, a w jednym przypadku nasilenie nie zostało określone. W badaniu GENA-03 nie odnotowano epizodów poważnego krwawienia lub zagrażającego życiu krwawienia. (Tabela 20)

Tabela 20. Przyczyna i nasilenie krwawień poddanych leczeniu produktem Nuwiq®

Badanie	Populacja	Liczba krwawień ogółem (n)	Przyczyna krwawień (%)			Nasilenie krwawień (%)		
			Spontaniczne	Urazowe	Inne	Łagodne	Umiarkowane do znacznych	Znaczne do zagrażających życiu
GENA-03	PTP – dzieci	108	36 (33,3)	65 (60,2)	7 (6,5)	61 (56,5)	46 (42,6)	0
GENA-01	PTP – dorośli	986	642 (65,2)	341 (34,6)	3 (0,3)	418 (42,2)	566 (57,4)	3 (0,3)
GENA-08	PTP – dorośli	30	14 (46,7)	14 (46,7)	2 (6,7)	14 (50)*	14 (50)*	0
GENA-04	PTP – dorośli	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych
GENA-11	PTP – dorośli	64	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych
Ogółem	PTP – dorośli i dzieci	1189	692 (61,6)	470 (37,4)	12 (1,3)	491 (43,7)	626 (55,7)	3 (0,3)

\* - w przypadku 28 z 30 krwawień dokonano oceny skuteczności zastosowanej terapii; N - liczba krwawień ogółem; n - liczba krwawień o określonej przyczynie lub nasileniu

W tabeli poniżej (Tabela 21) przedstawiono informacje dotyczące lokalizacji krwawień. W badaniu GENA-01, w którym Nuwiq® stosowano jedynie doraźnie i w profilaktyce okołozabiegowej, największy odsetek krwawień był zlokalizowany w kolanie (23,3%), 22,9% epizodów było zlokalizowanych w stawie łokciowym, a 15,7% w kostce. W pracy GENA-08 60% krwawień było zlokalizowanych w kostce lub kolanie. W populacji pediatrycznej najczęściej krwawienia były zlokalizowane w kostce (21 za 108 epizodów) i kolanie (15 za 108 epizodów) (nie podano dokładnych informacji o lokalizacji pozostałych krwawień). W pracach GENA-04 oraz GENA-11 w ogóle nie przedstawiono danych dotyczących lokalizacji krwawień.

Tabela 21. Lokalizacja krwawień poddanych leczeniu produktem Nuwiiq<sup>®</sup>

Badanie	Populacja	Miejsc krwawienia (n/Ni (%))			
		Kostka	Kołano	Łódka	Inne
GENA-03	PTP - dzieci	21/108 (19,4)	15/108 (13,9)	brak danych	brak danych
GENA-01	PTP - dorośli	155/986 (15,7)	230/986 (23,3)	225/986 (22,8)	166/986 (16,8)
GENA-08	PTP - dorośli	18/30 (60)		brak danych	brak danych
GENA-04	PTP - dorośli	brak danych		brak danych	brak danych
GENA-11	PTP - dorośli	brak danych		brak danych	brak danych

N - liczba krwawień ogółem; n - liczba krwawień w określonej lokalizacji

### 9.3.2. Skuteczność hemostatyczna

Informacje dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Nuwiiq<sup>®</sup> stosowanego w terapii krwawień przedstawiono w 5 pracach. Do oceny wykorzystano 4-stopniową skalę, w której ocena uzależniona była od nasilenia objawów krwawienia, liczby infuzji i czasu potrzebnego do ustąpienia objawów. Definicje oceny skuteczności hemostatycznej w terapii krwawień przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22) i była ona dostępna dla czterech prac (we wszystkich badaniach wykorzystano te same kryteria oceny). Ocena dokonywana była przez lekarza prowadzącego.

Tabela 22. Definicje oceny skuteczności hemostatycznej w terapii krwawień

Badanie	Definicje oceny skuteczności hemostatycznej
GENA-01 GENA-03 GENA-08 GENA-11	<p><b>Doskonała:</b> ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub wyraźne zmniejszenie obiektywnych objawów krwawienia w około 8 godzin od podania pojedynczej infuzji.</p> <p><b>Dobra:</b> zdecydowana ulga w bólu i/lub zmniejszenie objawów krwawienia w okresie 8-12 godzin od infuzji, niewykluczona konieczność zastosowania dwóch infuzji do całkowitego ustąpienia objawów.</p> <p><b>Umiarkowana</b> – prawdopodobna lub niewielka korzyść w okresie około 12 godzin po pierwszej infuzji, konieczne zastosowanie &gt;2 infuzji do całkowitego ustąpienia objawów.</p> <p><b>Brak</b> – brak poprawy lub nasilenie objawów w okresie 12 godzin, konieczne zastosowanie &gt;2 infuzji do całkowitego ustąpienia objawów.</p>
GENA-04	Brak danych

W zależności od badania ocenę doskonałą lub dobrą uzyskano u od 82,4% do 100% krwawień poddanych terapii preparatem Nuwiiq<sup>®</sup>. Skuteczność hemostatyczna preparatu Nuwiiq<sup>®</sup> u dzieci była niższa niż u pacjentów dorosłych, co objawiało się najniższym odsetkiem krwawień, których terapia została oceniona jako doskonała lub dobra, oraz najwyższym odsetkiem krwawień z umiarkowaną oceną skuteczności hemostatycznej, ponadto w przypadku 2 epizodów o umiarkowanym do znacznego nasilenia objawów odnotowano brak skuteczności hemostatycznej. U pierwszego z pacjentów, u którego wystąpiło krwawienie do kostki, podano 12 000 IU preparatu Nuwiiq<sup>®</sup> przez 10 dni w 12 infuzjach. Pacjent ten został wykluczony z badania po 71 dniach z uwagi na brak skuteczności terapii. U drugiego pacjenta odnotowano krwawienia w rękę. Pacjent otrzymał łącznie 5 000 IU preparatu Nuwiiq<sup>®</sup> przez 5 dni. W tym okresie stosowano niezmienną dawkę w wysokości

1 000 IU (47,6 IU/kg), a dodatkowo pacjentowi podawano paracetamol. Pacjent ten doświadczył 8 innych krwawień, w przypadku 5 z nich skuteczność terapii została określona jako doskonała lub dobra, a w przypadku 3 jako umiarkowana. (Tabela 23)

Tabela 23. Ocena skuteczności hemostatycznej produktu Nuwliq® w terapii krwawień

Badanie	Populacja	Ocena doskonała lub dobra (n/N [%])	Ocena doskonała (n/N [%])	Ocena dobra (n/N [%])	Ocena umiarkowana (n/N [%])	Brak skuteczności (n/N [%])
GENA-01	PTP – dorośli	931/986 (94,4)	160,3	34,1	5,5	0 (0)
GENA-03	PTP – dzieci	89/108 (82,4)	77/108 (71,3)	12/108 (11,1)	17/108 (15,7)	2/108 (1,9)
GENA-04	PTP – dorośli	(93,7)	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych
GENA-08	PTP – dorośli	29/28 (100)	20/28 (71,4)	8/28 (28,6)	0 (0)	0 (0)
GENA-11	PTP – dorośli	63/64 (98,4)	46/64 (71,9)	17/64 (26,6)	1/64 (1,6)	0 (0)
Ogółem	PTP – dorośli i dzieci	1111/1186 (93,7)	143/200 (71,5)	37/200 (18,5)	18/200 (9,0)	2/1186 (0,2)

n - liczba krwawień z daną oceną; N - liczba krwawień ogółem

W badaniu GENA-03 oraz GENA-08 podano informacje dotyczące skuteczności hemostatycznej terapii w podgrupach podzielonych ze względu na nasilenie objawów krwawienia, a w pracy GENA-03 również w rozbiću na grupy wiekowe.

U dzieci (badanie GENA-03) w przypadku 71,3% krwawień, niezależnie od nasilenia objawów, skuteczność hemostatyczna terapii z wykorzystaniem preparatu Nuwliq® została oceniona jako doskonała. W przypadku krwawień drobnych skuteczność na tym poziomie uzyskano dla 86,9% epizodów, a w odniesieniu do krwawień o nasileniu umiarkowanym do znacznego dla 50,0% epizodów. Terapia krwawień u dzieci cechowała się wyższą skutecznością w przypadku epizodów o łagodnym nasileniu (98,4% terapii otrzymała ocenę doskonała lub dobrą, podczas gdy w przypadku terapii krwawień o umiarkowanym do znacznego nasilenia objawów odsetek ten wynosił 60,9%). Dodatkowo zaobserwowano, że w przypadku krwawień łagodnych znacznie wyższą skuteczność hemostatyczną uzyskano w terapii krwawień u dzieci w wieku 6-12 lat w porównaniu z dziećmi w wieku 2-5 lat (odpowiednio 92,7% vs 75% terapii otrzymało ocenę doskonałą). W przypadku krwawień umiarkowanych do znacznych również wyższą skuteczność hemostatyczną uzyskano w podgrupie pacjentów starszych (odpowiednio 63,6% vs 53,9 terapii otrzymało ocenę doskonałą lub dobrą). (Tabela 24)

W badaniu GENA-08, w którym uczestniczyli pacjenci dorośli, również lepszą skuteczność terapii krwawień preparatem Nuwliq® odnotowano w przypadku krwawień łagodnych (85,7% terapii z oceną doskonałą) niż w przypadku krwawień o nasileniu umiarkowanym do znacznego (57,1% terapii z oceną doskonałą). (Tabela 24)

Tabela 24. Ocena skuteczności hemostatycznej produktu Nuvig® w terapii krwawień – analiza w podgrupach

Badanie	Grupa wiekowa	Skuteczność teracji	Krwawienia łagodne (n/N [%])	Krwawienia umiarkowane (n/N [%])	Krwawienia ciężkie (n/N [%])
GENA-01	wszyscy	doskonała	53/61 (86,9)	23/46 (50,0)	77/108 (71,3)
		dobra	7/61 (11,5)	5/46 (10,9)	12/108 (11,1)
		umiarkowana	1/61 (1,6)	16/46 (34,9)	17/108 (15,7)
		brak	0	2/46 (4,3)	2/108 (1,9)
GENA-03	wiek ≥5 lat	doskonała	15/20 (75,0)	6/13 (46,2)	21/33 (63,6)
		dobra	5/20 (25,0)	1/13 (7,7)	6/33 (18,2)
		umiarkowana	0	6/13 (46,2)	6/33 (18,2)
		brak	0	0	0
GENA-08	wiek 6-12 lat	doskonała	38/41 (92,7)	17/33 (51,5)	56/75 (74,7)
		dobra	2/41 (4,9)	4/33 (12,1)	6/75 (8,0)
		umiarkowana	1/41 (2,4)	10/33 (30,3)	11/75 (14,7)
		brak	0	2/33 (6,1)	2/75 (2,7)
GENA-08	wszyscy	doskonała	12/14 (85,7)	8/14 (57,1)	20/28 (71,4)
		dobra	2/12 (14,3)	6/12 (42,9)	8/28 (28,6)
		umiarkowana	0	0	0
		brak	0	0	0

n - liczba krwawień z daną oceną; N - liczba krwawień ogółem

### 9.3.3. Liczba infuzji

W 3 odnalezionych pracach (GENA-01, GENA-03, GENA-08) przedstawiono informacje dotyczące liczby infuzji stosowanych w terapii krwawień.

U dorosłych pacjentów (badanie GENA-01) w celu zaopatrzenia 986 krwawień wymagano średnio 1,1 infuzji, a większość krwawień wymagała zastosowania jednej lub dwóch infuzji (96,7% w pracy GENA-01 oraz 88,9% w GENA-08). U dzieci (badanie GENA-03) w celu terapii 108 krwawień zaordynowano 216 infuzji preparatu Nuvig®, co średnio daje 2,1 infuzje na krwawienie. W celu terapii jednego krwawienia zastosowano od 1 do 22 infuzji. W przypadku 81,3% krwawień wymagane było zastosowania 1 lub 2 infuzji, 3 infuzji wymagała terapia 5,9% krwawień, 4 infuzji - 3,9% krwawień. Po 5, 6 i 7 infuzji było wymaganych każdorazowo w przypadku 2 krwawień, a 12, 15 i 22 infuzji było wymagane każdorazowo dla zaopatrzenia 1 krwawienia. (Tabela 25)

Tabela 25. Liczba (infuzji) niezbędnych w terapii krwawień

Badanie	Populacja	Liczba krwawień poddanych terapii	Średnia (SD) liczba infuzji na krwawienie	Odssetek krwawień wymagających 1 infuzji	Odssetek krwawień wymagających 1 lub 2 infuzji	Odssetek krwawień wymagających 3 infuzji
GENA-01	PTP - dorośli	986	1,1 (0,59)	90,3%	96,7%	brak danych
GENA-03	PTP - dzieci	108	2,1 (2,95)	68,6%	81,3%	5,9%
GENA-08	PTP - dorośli	30	brak danych	brak danych	88,9%	brak danych

### 9.3.4. Średnia dawka produktu leczniczego i liczba dni ekspozycji

Dane dotyczące średniej dawki preparatu stosowanej w terapii krwawień przedstawiono w 4 pracach (GENA-01, GENA-03, GENA-04, GENA-08). Średnia dawka koncentratu Nuwiiq® na jedną infuzję była zbliżona w trzech odnalezionych badaniach dla pacjentów dorosłych i zawierała się w przedziale od 32,3 IU/kg do 34,6 IU/kg, natomiast u dzieci średnia dawka stosowana w ramach jednej infuzji była wyższa i wynosiła 45,1 IU/kg masy ciała. W 2 pracach przedstawiono dane dotyczące średniej dawki przypadającej na jedno krwawienie. Dawka ta ponownie była wyższa u dzieci (GENA-03) niż u dorosłych (GENA-01) i wynosiła odpowiednio 95,9 IU/kg oraz 36,6 IU/kg masy ciała.

Dane dotyczące średniej liczby dni ekspozycji na Nuwiiq® przedstawiono w 2 pracach (GENA-01, GENA-03). Terapii krwawienia u dzieci (GENA-03) wymagała średnio 1,9 dnia ekspozycji na preparat Nuwiiq®, natomiast u dorosłych pacjentów średnia ta była niższa i wynosiła 1,1 dnia. (Tabela 26)

Tabela 26. Liczba dawek produktu Nuwiiq® i liczba dni ekspozycji stosowanych w terapii krwawień

Badanie	Populacja	Liczba krwawień u dotychczas terapii	Średnia (SD) liczba dni ekspozycji / krwawienie	Średnia (SD) dawka na terapię z dawnością (IU/kg / dni)	Średnia (SD) dawka na 1 infuzję (IU/kg / IU)
GENA-01	PTP - dorośli	985	1,1 (0,55)	36,6 (27,64) / 2693 (2618)	32,3 (10,59) / 2375 (1055)
GENA-03	PTP - dzieci	308	1,9 (1,85)	95,9 (169,3) / 2528 (3716,2)	45,1 (12,61) / 1189 (450,1)
GENA-04	PTP - dorośli	brak danych	brak danych	brak danych	34,63 / brak danych
GENA-08	PTP - dorośli	30	brak danych	brak danych	33,3 / brak danych

## 9.4. Bezpieczeństwo

Łącznie w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 4 badania kliniczne (GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09) oraz 2 badania przedstawiające wyniki fazy kontynuacji (GENA-04, GENA-11). W badaniach tych udział wzięło łącznie 135 pacjentów z ciężką hemofilią A, w tym 59 dzieci w wieku poniżej 12 lat. W żadnym z badań klinicznych nie raportowano przypadków transmisji wirusa, nadwrażliwości, ani rozwoju inhibitora.

### 9.4.1. Charakterystyka ekspozycji na lek

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, Nuwiiq® 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. (Tabela 27)

Tabela 27. Charakterystyka ekspozycji na lek

Badanie	Populacja	N	Średnie (zakres) doba dotychczasowej ekspozycji na preparat	Średnie (zakres) liczba infuzji na pacjenta	Dawka ogółem [LJ]	Przedł. ogółem [LJ/ty]	Średnie (zakres) czas trwania badania [dni]
GENA-01	PTP - dorośli	22	53,3 (18-97)	54,9 (18-115)	135 947 (68 396-279 150)	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	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	(57-93)

\* - faza kontynuacji

#### 9.4.2. Działania niepożądane ogółem

Łącznie we wszystkich badaniach klinicznych działania niepożądane wystąpiły u 79 ze 135 pacjentów. U 79 pacjentów raportowano 272 działania niepożądane. Brak szczegółowych danych dotyczących (liczby pacjentów z działaniami niepożądanymi w populacji pediatrycznej) (GENA-03). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u 57 ze 135 pacjentów (42,2%), były zdarzenia kwalifikowane do kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze (*infections and infestations*) według klasyfikacji układów i narządów (SOC). (Tabela 28)

Tabela 28. Działania niepożądane u pacjentów stosujących Nuwiq\*

Badanie	Populacja	N	Działania niepożądane ogółem (%)
GENA-01#	PTP - dorośli	22	6/22 (27,3)*
GENA-03	PTP - dzieci	59	brak danych
GENA-08	PTP - dorośli	32	3/32 (9,4)*
GENA-09	PTP - dorośli	22	brak danych
GENA-04§	PTP - dorośli	18	brak danych
GENA-11§	PTP - dorośli	3	0/3 (0)
<b>OGÓŁEM</b>	<b>PTP - dorośli i dzieci</b>	<b>135</b>	<b>79/135 (58,5)</b>

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

### 9.4.3. Działania niepożądane związane z leczeniem

W 3 spośród 4 badań klinicznych raportowano działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku z zastosowanym leczeniem. Łącznie działania niepożądane związane z leczeniem raportowano u 5 ze 135 pacjentów (8 zdarzeń) poddanych profilaktyce lub leczeniu doraźnemu preparatem Nuwlaq®. W populacji pediatrycznej (badanie GENA-03), stosującej Nuwlaq® w profilaktyce krwawień, działania niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 2 z 59 dzieci w okresie obserwacji wynoszącym średnio 208,6 dni. (Tabela 29)

Szczegółowy opis raportowanych działań niepożądanych przedstawiono w rozdziale 9.4.8.

Tabela 29. Działania niepożądane związane z leczeniem u pacjentów stosujących Nuwlaq®

Badanie	Populacja	N	Działania 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)
<b>OGÓŁEM</b>	<b>PTP - dorośli i dzieci</b>	<b>135</b>	<b>5/135 (3,7)</b>

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

### 9.4.4. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane raportowano u 9 ze 135 pacjentów uczestniczących w odnalezionych badaniach klinicznych. Łącznie u 9 pacjentów odnotowano 12 ciężkich działań niepożądanych, a jeden z nich zakończył się zgonem pacjenta (rozdział 9.4.6). W populacji pediatrycznej (badanie GENA-03), stosującej Nuwlaq® w profilaktyce krwawień, ciężkie działania niepożądane odnotowano u 5 z 59 dzieci w okresie obserwacji wynoszącym średnio 208,6 dni. (Tabela 30)

Szczegółowy opis raportowanych ciężkich działań niepożądanych przedstawiono w rozdziale 9.4.9.

Tabela 30. Ciężkie działania niepożądane u pacjentów stosujących Nuwlaq®

Badanie	Populacja	N	Działania 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)
<b>OGÓŁEM</b>	<b>PTP - dorośli i dzieci</b>	<b>135</b>	<b>9/135 (6,7%)</b>

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

#### 9.4.5. Rozwój inhibitora

W odnalezionych pracach nie stwierdzono obecności inhibitora u pacjentów (ani dorosłych, ani dzieci) stosujących Nuwiq® w ramach profilaktyki lub leczenia doraznego. W pracy GENA-04 u jednego pacjenta stwierdzono obecność przeciwciał FVIII, jednak nie były to przeciwciała neutralizujące. (Tabela 31)

Tabela 31. Rozwój inhibitora u pacjentów stosujących Nuwiq®

Badanie	Populacja	n	Stwierdzenie przeciwciał FVIII (n/N (%))
GENA-01#	PTP - dorośli	22	0/22 (0)
GENA-03	PTP - dzieci	59	0/59 (0)
GENA-08	PTP - dorośli	32	0/32 (0)
GENA-09	PTP - dorośli	22	0/22 (0)
GENA-04*	PTP - dorośli	18	0/18 (0)
GENA-11*	PTP - dorośli	3	0/3 (0)
OGÓLEM	PTP - dorośli i dzieci	135	0/135 (0)

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

#### 9.4.6. Zgony

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 (w raporcie CRF jako przyczynę zgonu wpisano ostrą niewydolność oddechowo-kръżeniową). Ostatnią dawkę preparatu Nuwiq® podano temu pacjentowi 48 dni przed śmiercią. W opinii badaczy zgon nie miał związku z podaniem czynników krzepnięcia. (Tabela 32)

W populacji pediatrycznej (badanie GENA-03) stosującej Nuwiq® w profilaktyce krwawień nie odnotowano zgonu w okresie obserwacji wynoszącym średnio 208,6 dni.

Tabela 32. Liczba zgonów u pacjentów stosujących Nuwiq®

Badanie	Populacja	n	Stwierdzenie zgonu (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)
OGÓLEM	PTP - dorośli i dzieci	135	1/135 (0,7)

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

#### 9.4.7. Utrata z powodu działań niepożądanych

W odnalezionych badaniach klinicznych, zarówno u pacjentów dorosłych jak i dzieci, nie stwierdzono utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. (Tabela 33)

Tabela 33. Utrata z badania z powodu działań niepożądanych u pacjentów stosujących Nuwig®

Badania	Populacja	N	Działania niepożądane ogółem (n/N (%))
GENA-01#	PTP - dorośli	22	0/22 (0)
GENA-03	PTP - dzieci	59	0/59 (0)
GENA-08	PTP - dorośli	32	0/32 (0)
GENA-09	PTP - dorośli	22	0/22 (0)
GENA-04*	PTP - dorośli	18	0/18 (0)
GENA-11*	PTP - dorośli	3	0/3 (0)
OGÓLEM	PTP - dorośli i dzieci	135	0/135 (0)

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

#### 9.4.8. Poszczególne działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne działania niepożądane raportowane w pracach GENA-01 i GENA-08 z wyłączeniem ciężkich działań niepożądanych (działania niepożądane raportowane u co najmniej 5% pacjentów). (Tabela 34)

Tabela 34. Poszczególne działania niepożądane u pacjentów stosujących Nuwig®

Podzój/AE	Badania	Populacja	N	Działania niepożądane ogółem (n/N (%))
Białkomocznica	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)*
Pierśniak	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 wyłączeniem SAE; # - badanie cross-over (wyniki dla całego okresu obserwacji)

W tabeli poniżej przedstawiono natomiast działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku z zastosowanym leczeniem. Nasilenie wszystkich z 8 raportowanych działań niepożądanych zostało określone jako łagodne. Wśród działań 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 działań niepożądanych o możliwym związku z zastosowanym leczeniem wystąpiły w populacji pediatrycznej (ból głowy oraz ból pleców). Działaniem niepożadnym o prawdopodobnym związku z otrzymanym leczeniem była obecność nie neutralizujących przeciwciał FVIII. (Tabela 35)

Tabela 35. Poszczególne działania niepożądane związane z leczeniem u pacjentów stosujących Nuwigo\*

Rodzaj AE	Badanie	Populacja	N	Działania niepożądane ogółem (0/1) (%)
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)

#### 9.4.9. Poszczególne ciężkie działania niepożądane

Wśród wszystkich zaobserwowanych działań niepożądanych, 12 zdarzeń były to ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u 9 pacjentów i wszystkie z nich wymagały hospitalizacji. Jedno z tych zdarzeń zakończyło się zgonem pacjenta (stan padaczkowy) (rozdział 9.4.6). Odnotowane ciężkie działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej. Wszystkie z wymienionych ciężkich działań niepożądanych wystąpiły jednokrotnie z wyjątkiem urazu głowy, który raportowano dwukrotnie. Żadne z przedstawionych poniżej ciężkich działań 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 działań 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. (Tabela 36)

Tabela 36. Poszczególne ciężkie działania niepożądane u pacjentów stosujących Nuwig<sup>®</sup>

Wzrostki AD	Stwierdzenie	Populacja	N	Działania 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)
Nyktury samobójcze	GENA-01#	PTP - dorośli	22	1/22 (4,6)
Złamanie urazowe	GENA-08	PTP - dorośli	32	1/32 (3,1)
Stan pedaczkowy	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)

## **10. Wyniki analizy klinicznej dla Nuwiq® na podstawie badań bez grupy kontrolnej u pacjentów z hemofilią A wcześniej nieleczonych FVIII**

W wyniku przeglądu systematycznego baz informacji medycznej przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy odnaleziono wstępne wyniki dla 12 pacjentów wcześniej nieleczonych FVIII, którzy rozpoczęli leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq® w ramach badania GENA-05. 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 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.

## 11. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

Oprócz oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Nuwliq®, opartej na wynikach wszystkich odnalezionych badań klinicznych oraz wynikach opracowań wtórnych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, przeprowadzono również poszerzoną analizę bezpieczeństwa.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [8] przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa (komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii) pochodzące ze stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
- Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency - EMA*) oraz
- Agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (*Food and Drug Administration - FDA*).

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego dostępne w ChPL tego produktu leczniczego.

### 11.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa simoktokog alfa (Nuwliq®) zawarte w ChPL

W tabeli poniżej (Tabela 37) zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia simoktokog alfa (Nuwliq®) dostępne w ChPL tego produktu leczniczego.



Tabela 37. Poszerzona analiza bezpieczeństwa (dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w CIPLI dla ocenianej interwencji – Nurolog®)

Przebieg wykształcenia	
<p>Opis choroby i grupy osób produktami leczniczymi i inne rodzaje badań</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nadwrażliwość na substancję czynną</b> lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> </ul> <p><b>Nadwrażliwość</b></p> <p>Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego podawanego drogą doustną, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Nurolog 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 uduszenia w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi i anafilaksja.</p> <p>W przypadku wystęgu należy wdrożyć postępowanie zgodne ze standardami medycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.</p> <p><b>Inhibitory</b></p> <p>Powstawanie nagłych i gwałtownych przebiegów (inhibitorów) czynnika VIII jest znanym powikłaniem w trakcie leczenia pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te są zapewczaj trumunoglobulinarni G skierowanymi przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII i są oznaczone 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 najwyższe w ciągu pierwszych 20 dni leczenia. Rzadko inhibitory mogą wytworzyć po pierwszych 100 dniach ekspozycji.</p> <p>Po zrobieniu jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny, obserwowano przypadki nawrotu powstawania inhibitorów [niektóre miały u wczesniej leczonych pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie powstawaniem inhibitorów, który uprzednio byli poddani ekspozycji trwającej ponad 100 dni]. Z tego powodu zalecana jest dokładna obserwacja pacjentów w kierunku występowania inhibitorów po każdej zmianie produktu.</p> <p>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 opisać krwawienia przy zastosowaniu odpowiedniej dawki, należy przeprowadzić diagnostykę w celu sprawdzenia ewentualnej obecności inhibitora czynnika VIII. U pacjentów z wysypkami podskórnej inhibitora leczenia czynnikiem VIII może nie być skutecznego i należy rozważyć inny sposób leczenia, taki jak indukcja tolerancji immunologicznej (ITI). Postępowanie lecznicze u takich pacjentów powinno być prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z hemofilią i inhibitorami czynnika VIII.</p> <p><b>Powikłania związane z cewnikami</b></p> <p>Jeżeli wyznagany jest cewnik dożylny (CVAD), należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z CVAD. Takie jak zakrzepła miejscowa, bakteremia i zakrzepica w miejscu urzęzczenia cewnika.</p> <p>Zdecydowanie zaleca się, aby zawsze podczas podawania pacjentowi produktu leczniczego Nurolog zgłaszać firmę i nazwisko pacjenta oraz numer serii produktu w celu zainicjowania powiązania między pacjentem i serią produktu leczniczego.</p> <p><b>Działalność</b></p> <p>Wymlenione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.</p> <p><b>Uwagi dotyczące substancji pomocniczych i zawartości sodu</b></p> <p>Niniejszy produkt leczniczy zawiera parabol X i mialol sodu (23 mg/l na fiolkę). Jednak z uwagi na masę ciała oraz dawki wlewania, pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy to uwzględnić, jeżeli pacjent stosuje dietę z kontrolowaną zawartością sodu.</p>
<p>Opis choroby i grupy osób produktami leczniczymi i inne rodzaje badań</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Nurolog.</p>

**Wpływ na płodność, ciąży i laktację**

Wpływ na płodność, ciąży i laktację nie został oceniany.

**Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn nie został oceniany.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Nuwila na reprodukcję u zwierząt. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet, nie ma dostatecznych danych dotyczących stosowania czynnika VIII podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego produkt leczniczy Nuwila podczas ciąży i karmienia piersią należy stosować tylko, jeżeli jest to ściśle wskazane. Nie ma danych dotyczących wpływu na płodność.

Nuwila nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

**Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucie w miejscu iniekcji, dreszcz, zaczerwienienie, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, spadek ciśnienia tętniczego krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, zwiększony oddych) były obserwowane rzadko w przypadku stosowania preparatów cyrniała VIII i mogą w pewnych przypadkach prowadzić do cięższej reakcji anafilaktycznej (wymagającej wsparcia).

U pacjentów z hemofilią A może dochodzić do rozwoju przeciwciał neutralizujących (inhibitorów czynnika VIII). W przypadku wystąpienia takich inhibitorów obserwuje się niewyskazyującą odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się w takich przypadkach skomplikowanie się ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

**Tabela 1. Działania niepożądane**

Podczas badań klinicznych produktu leczniczego Nuwila u wcześniej leczonych dzieci (od 2 do 11 lat, n = 58), młodzieży (od 12 do 17 lat, n = 34) dorosłych (n = 74) z ciężką hemofilią A, zleżano leczenie B działaniem niepożądanym leku (6 u dorosłych, 2 u dzieci i 5 pacjentów (3 dorosłych, 2 dzieci).

Tabela 1 poniżej to klasyfikacja układowi i narządów wg MedDRA (klasyfikacja układowi i narządów oraz pozycji preferowanego terminu). Częstość choroby oceniono według następującej skali: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), nieznaną częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy działań niepożądane są przedstawione według malejącej częstości.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego na pacjenta w badaniach klinicznych z udziałem 135 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni z powodu ciężkiej hemofilii A

Standardowy system klas narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość*
Zaburzenia układu nerwowego	Parastezje Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Układany zespół głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w ustach	Niezbyt często
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. Poniżej całkowita liczba badań pacjentów wynosi 135, jeżeli działania niepożądane wystąpiły raz, częstość nie może być mniejsza niż „niezbyt często”.

	<p><u>Doświadczenia z działaniem niepożądanym</u></p> <p>Nie neutralizujące przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII wykryto u jednego pacjenta dorosłego (patrz Tabela 1). Próba była badana w laboratorium centralnym w ośmiu rozcieńczeniach. Wynik był dodatni tylko przy rozcieńczeniu 1 i miano przeciwciał było bardzo niskie. U tego pacjenta nie została stwierdzona aktywność inhibitora, która była mierzona za pomocą zmodyfikowanego badania Bethesda. U tego pacjenta nie miało to wpływu na skuteczność kliniczną oraz odżywkę produktu leczniczego Nuwilaq w warunkach in vivo.</p> <p><u>Przebieg leczenia</u></p> <p>Przyjmuje się, że częstość, typ i ciężkość działań niepożądanych u dzieci jest taka sama jak u dorosłych.</p> <p>Nie odnotowano żadnych przypadków przedawkowania.</p>
<p><u>Przedawkowanie</u></p>	<p>W badaniach przedklinicznych produkt leczniczy Nuwig stosowano do bezpiecznego i skutecznego przywrócenia hemostazy u psów z hemofilią. Badania toksykologiczne wykazały, że miejscowe podanie dożylnie oraz ekspozycja ogólnoustrojowa były dobrze tolerowane przez zwierzęta laboratoryjne (szczury oraz małpy – nielaki jawajskie).</p> <p>Nie przeprowadzono badań upodlegzenia płodności, toksyczności przewlekłej i rakotwórczości produktu leczniczego Nuwilaq z długotrwałym, powtarzanym podawaniem ze względu na odpowiedź immunologiczną na białka heterologiczne u wszystkich gatunków ssaków innych niż człowiek.</p> <p>Nie przeprowadzono badań potencjału mutagenicznego produktu leczniczego Nuwilaq.</p> <p>Ocena ex vivo przy użyciu dostępnego w handlu zestawu odczynnika iładowego odpowiedzi limfocytów T na terapię białkową wskazywała na niskie ryzyko immunogenności.</p>
<p><u>Właściwości farmakodynamiczne</u></p>	<p>Nie miażdżąc produktu leczniczego i innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dopracujących zgodności. Należy stosować wyjątkowo ostrożnie do infuzji dostarczone przez producenta. Konsultację z lekarzem ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrzne powietrze niekiedy może być wskazane do infuzji może być brak skuteczności leczenia.</p>

## 11.2. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron FDA, EMA i URPL

W celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Nuwiq® poszukiwano, zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, informacji na ten temat na stronach Internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA – *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA – *Food and Drug Administration*).

W ramach przeszukiwania (strategię i sposób wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 18.1) powyższych źródeł nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nuwiq® wydanych przez URPL, FDA ani EMA.

## 12. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

### 12.1. Wnioski z odnalezionych badań pierwotnych

Wyniki jednego odnalezionego badania RCT wskazują na biorównoważność preparatu Nuwiiq® i Kogenate FS® (Kogenate Bayer®). Biorównoważność leków wykazano na podstawie współczynnika średnich geometrycznych wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC), który wynosił 0,98 [CI<sub>95%</sub>: 0,87; 1,11].

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej wykazano, iż produkt leczniczy Nuwiiq® stosowany w ramach profilaktyki długoterminowej krwawień pozwala uzyskać dobrą lub doskonałą skuteczność hemostatyczną u 92,9% pacjentów ogółem, w tym u 91,5% dzieci i 94,4% dorosłych. Wskaźnik częstości krwawień podczas stosowania profilaktyki długoterminowej u pacjentów dorosłych wynosił 0,188 krwawień na miesiąc, natomiast u pacjentów pediatrycznych 0,338 krwawień na miesiąc. W okresie 6 miesięcy stosowania profilaktyki preparatem Nuwiiq® krwawienia odnotowano u 66,1% dzieci i u 28,6% lub 50,0% dorosłych (w zależności od badania), jednak u żadnego z pacjentów nie stwierdzono krwawień o znacznym nasileniu ani krwawień zagrażających życiu. Dawka preparatu Nuwiiq® w profilaktyce długoterminowej wynosiła średnio na jedną infuzję 38,9 IU/kg masy ciała u dzieci oraz od 32,8 IU/kg do 34,6 IU/kg masy ciała u dorosłych. Profilaktyka preparatem Nuwiiq® w porównaniu do uprzednio stosowanej terapii doraźnej innymi FVIII pozwala na istotne statystycznie zmniejszenie częstości krwawień o 97% u dzieci i o 99% u dorosłych, natomiast w porównaniu do profilaktyki innymi FVIII redukcja ta wynosiła 14% i 52% odpowiednio (stwierdzono istotną statystycznie różnicę tylko w podgrupie dorosłych).

Produkt leczniczy Nuwiiq® stosowany w ramach profilaktyki okołozabiegowej krwawień cechuje się wysoką skutecznością. W przypadku 32 z 34 zabiegów skuteczność hemostatyczna była określona jako doskonała (29 zabiegów) lub dobra (3 zabiegi). Biorąc pod uwagę jedynie duże zabiegi, ocenę doskonałą lub dobrą przyznano w 12 na 14 przeprowadzonych zabiegów (w tym dla 9 – ocena doskonała). W populacji pediatrycznej przeprowadzono łącznie 6 zabiegów operacyjnych. W przypadku 5 z nich skuteczność hemostatyczną preparatu Nuwiiq® w profilaktyce okołoperacyjnej określono jako doskonałą, a w jednym przypadku ocena nie została dokonana. W zależności od rodzaju zabiegu w ramach profilaktyki okołozabiegowej wymagane było zastosowanie od 3 do 25 infuzji, a liczba dni ekspozycji u pacjentów pediatrycznych wynosiła od 2 do 7 dni. Dawka preparatu Nuwiiq® w profilaktyce okołozabiegowej wynosiła średnio na jedną infuzję 40,92 IU/kg masy ciała u dzieci oraz 35,06 IU/kg masy ciała u dorosłych.

Pomimo braku dowodów naukowych oceniających efektywność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiq® u pacjentów wcześniej nieleczonych, w tym dzieci poniżej 2 lat, oceniany produkt został zarejestrowany do stosowania również w tej podgrupie pacjentów (brak zawężenia populacji do pacjentów wcześniej leczonych w ChPL). Zastosowano tu podejście *clinical bridging*, które zakłada, że potwierdzając skuteczność leku dla jednej subpopulacji, uzyskane wyniki można odnieść do innych subpopulacji. Zgodnie z tym produkt leczniczy Nuwiq® jest wskazany do stosowania w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A niezależnie od wieku.

W przypadku stosowania preparatu Nuwiq® w leczeniu epizodów krwawienia działanie leku oceniono jako „doskonałe” lub „dobre” w przypadku 93,7% epizodów krwawienia w populacji mieszanej (dorośli i dzieci), a w populacji pediatrycznej odsetek ten wynosił 82,4% epizodów krwawienia. Łącznie terapii poddano 1188 epizodów krwawienia, z czego większość ustąpiła po 1 lub 2 infuzjach leku. Dawka preparatu Nuwiq® w leczeniu krwawień wynosiła średnio na 1 infuzję 45,1 IU/kg masy ciała u dzieci oraz od 32,3 IU/kg do 34,6 IU/kg masy ciała u dorosłych.

Preparat Nuwiq® stosowany zarówno w profilaktyce, jak również w leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A niezależnie od wieku, charakteryzuje się zadowalającym profilem bezpieczeństwa. Na podstawie wyników uzyskanych dla 135 pacjentów uczestniczących we włączonych badaniach klinicznych określono, że odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi wynosił 58,5%, natomiast z ciężkimi działaniami niepożądanymi 6,7%. U 3,7% pacjentów stwierdzono działania niepożądane związane z leczeniem, nie odnotowano jednak ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Nie odnotowano również żadnego przypadku rozwoju inhibitora ani utraty z badania z powodu działań niepożądanych. Odnotowano jeden zgon, lecz nie miał on związku z otrzymywanym leczeniem. (Tabela 38)

Tabela 38. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa simuktokog alfa

Point, leżący	Populacja	Parametr	Wartość
<b>Profilaktyka długoterminowa</b>			
Skuteczność hemostatyczna dobra lub doskonała	dzieci	% pacjentów	91,5
	dorośli		94,4
	ogółem		92,9
Częstość krwawień / miesiąc	dzieci	wskaznik	0,338
	dorośli		0,188
Liczba pacjentów z krwawieniami	dzieci	% pacjentów	66,1
	dorośli		28,6-50,0
Dawka na 1 infuzję	dzieci	wartość średnia [IU/kg]	38,9
	dorośli		32,6 - 34,6
<b>Profilaktyka krótkoterminowa</b>			
Skuteczność hemostatyczna doskonała lub dobra	dzieci	% zabiegów	100

Skuteczność	Populacja	Parametr	Wartość
dla dużych zabiegów	dorośli		85,7
Skuteczność hemostatyczna doskonała lub dobra dla małych zabiegów	dorośli	% zabiegów	100
Liczba infuzji na zabieg	dzieci	liczba zdarzeń	3-20
	dorośli		3-25
Liczba dni ekspozycji	dzieci	liczba zdarzeń	2-7
Dawka na 1 infuzję	dzieci	wartość średnia [IU/kg]	40,92
	dorośli		35,06
<b>Terapie krwawień</b>			
Skuteczność hemostatyczna doskonała lub dobra	dzieci	% krwawień	82,4
	dorośli		94,8
	ogółem		93,7
Liczba infuzji na krwawienie	dzieci	wartość średnia	2,1
	dorośli		1,1
Dawka na 1 infuzję	dzieci	wartość średnia [IU/kg]	45,1
	dorośli		32,3-34,5
<b>Bezpieczeństwo</b>			
Działania niepożądane ogółem	dzieci i dorośli	% pacjentów	58,5
Działania niepożądane związane z leczeniem	dzieci i dorośli	% pacjentów	3,7
Ciężkie działania niepożądane	dzieci i dorośli	% pacjentów	6,7
Rozwój inhibitora	dzieci i dorośli	% pacjentów	0,0
Zgony	dzieci i dorośli	% pacjentów	0,7
Utrata z powodu AE	dzieci i dorośli	% pacjentów	0,0

## 12.2. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa produktu leczniczego simoctokog alfa – Nuwiq® - u pacjentów z hemofilią A. Odnaleziono natomiast dwa inne opracowania wtórne (przeglądy niesystematyczne). Obie odnalezione prace należy uznać za aktualne. W obu opracowaniach przedstawiono wyniki 3 badań rejestracyjnych oraz omówiono badania trwające dotyczące produktu leczniczego Nuwiq®.

Wnioski przedstawione przez autorów odnalezionych opracowań wtórnych odnoszące się do efektywności klinicznej simoctokog alfa stosowanego w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A są spójne, w tym również z wynikami niniejszej analizy. Dane na temat efektywności klinicznej simoctokog alfa opierają się w chwili obecnej przede wszystkim na wynikach 3 badań rejestracyjnych (GENA-01, GENA-03, GENA-08).

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że simotokog alfa jest skuteczną i bezpieczną opcją stosowaną w prewencji i leczeniu krwawień u dzieci i dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A. 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. Potencjalne korzyści wynikające ze stosowania tego preparatu w odniesieniu do redukcji ryzyka rozwoju inhibitora u pacjentów z hemofilią A wcześniej nieleczonych nie zostały jeszcze potwierdzone w badaniach klinicznych, ale wstępne wyniki są obiecujące.

### 12.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono żadnego komunikatu dotyczącego bezpieczeństwa leku Nuwiq®. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Nuwiq® przedstawiono podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego. Wskazano, iż nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, spadek ciśnienia tętniczego krwi, letarg, nudność, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko w przypadku stosowania preparatów czynnika VIII i mogą w pewnych przypadkach prowadzić do ciężkiej reakcji anafilaktycznej (włączając wstrząs). U pacjentów z hemofilią A może dochodzić do rozwoju przeciwciał neutralizujących (Inhibitorów) czynnika VIII. W przypadku wystąpienia takich Inhibitorów obserwuje się niewystarczającą odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się w takich przypadkach skontaktowanie się ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. 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 (łącznie 135 pacjentów), zgłoszono łącznie 8 działań niepożądanych leku u 5 pacjentów (3 dorosłych, 2 dzieci).

### 12.4. Wnioski końcowe

Wykazano, iż simotokog alfa (Nuwiq®) i oktokog alfa (Kogenate FS®/Bayer®) są biorównoważne. Produkt leczniczy Nuwiq® należy uznać za skuteczną opcję w profilaktyce długoterminowej, profilaktyce okołozabiegowej oraz leczeniu krwawień, zarówno u dzieci, jak i dorosłych z hemofilią A. Profil bezpieczeństwa preparatu Nuwiq® jest zadowalający. Nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem ani utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Stosując Nuwiq® nie odnotowano rozwoju Inhibitora, transmisji wirusa ani reakcji nadwrażliwości u żadnego z pacjentów wcześniej leczonych koncentratami FVIII, natomiast u wcześniej nieleczonych pacjentów rozwój Inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze stwierdzono tylko u jednej



z 12 osób poddanych profilaktyce, co wskazuje na potencjalne korzyści wynikające ze stosowania tego preparatu w odniesieniu do redukcji ryzyka rozwoju inhibitora.

## 13. Ograniczenia

Wyniki analizy oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najpełniejsze dostępne informacje o efektywności klinicznej ocenianej interwencji – śmektokog alfa (Nuwiq®), uwzględniające m.in. aktualne dane o profilu bezpieczeństwa produktu Nuwiq®.

Podstawowe ograniczenia, które wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

1. uwzględnione w analizie badania kliniczne nie zostały jak dotąd opublikowane w formie artykułów pełnotekstowych, co w niektórych przypadkach skutkowało brakiem dostępu do niektórych informacji np. opisu metody randomizacji czy procedury alokacji. Wynik badania GENA-09/GENA-04, z uwagi na jego charakter (badanie wspierające), w dostępnych źródłach zostały opisane jedynie ogólnie. Należy jednak podkreślić, że w głównej mierze w niniejszej analizie wykorzystano wiarygodne dane opublikowane w Raporcie EMA i opracowaniu Departamentu Zdrowia Kanady oraz korzystano z informacji podanych w rejestrach badań klinicznych. Pozostałe wykorzystane w analizie wyniki uzyskano z doniesień konferencyjnych, czasem były to dopiero wstępne wyniki prac (np. GENA-05) lub wspierało się danymi zawartymi w odnalezionych opracowaniach wtórnych, w których omawiano wyniki badań pierwotnych;
2. nie odnaleziono prac umożliwiających bezpośrednio czy pośrednio porównanie skuteczności lub bezpieczeństwa śmektokog alfa z obecnie dostępnymi na rynku rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji. Głównym celem badawczym w odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych była ocena parametrów farmakokinetycznych dla obu tych interwencji. W badaniach zastosowano podejście zwane *pharmacokinetic-based bridging*, zakładając, że wykazując, iż Nuwiq® jest równoważny pełnolatuchowemu rekombinowanemu FVIII w zakresie odpowiednich parametrów farmakokinetyki, wyniki te można odnieść na skuteczność kliniczną. W badaniach randomizowanych wykazano biorównoważność ocenianej interwencji i komparatora. Skuteczność preparatu Nuwiq® została również potwierdzona w badaniach bez grupy kontrolnej, a uzyskane wyniki zostały uznane za wystarczające do rejestracji przez EMA produktu w Europie u osób z hemofilią A niezależnie od wieku;
3. próba we włączonych badaniach nie była zbyt liczna, aczkolwiek należy wziąć pod uwagę, że hemofilia A należy do chorób rzadkich, a populacja była wystarczająca do wykazania skuteczności ocenianego produktu leczniczego w poszczególnych badaniach klinicznych;

4. nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa simoktokog alfa u pacjentów wcześniej nieleczonych oraz u dzieci poniżej 2 roku życia. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania GENA-05, jest ocena ryzyka rozwoju inhibitora, ale też ocena skuteczności profilaktyki ocenianym produktem leczniczym u dzieci wcześniej nieleczonych. Zakonczenie badania GENA-05, do którego włączano pacjentów wcześniej nieleczonych przewidziane jest na koniec 2018 roku, a wstępne wyniki tej pracy mają zostać opracowane po włączeniu pierwszych 30 pacjentów. Podano również informacje, że na dzień 10 maja 2014 r. 24 pacjentów rozpoczęło stosowanie profilaktyki w ramach badania klinicznego, należy się zatem spodziewać wstępnych wyników dla tego badania w najbliższym czasie. Wyniki badania GENA-05 dla 12 pacjentów wskazują na rozwój inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze tylko u jednego pacjenta. Skuteczność leku Nuwiq® w populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat została potwierdzona w oparciu o tzw. podejście *clinical bridging*, które zakłada, że potwierdzając skuteczność Nuwiq® dla jednej grupy wiekowej, uzyskane wyniki można odnieść do pozostałych grup wiekowych, w których Nuwiq®, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, może być stosowany;
5. brak badań przedstawiających dane na temat skuteczności simoktokog alfa w długim okresie obserwacji. Dostępne są dwa badania przedstawiające wyniki fazy kontynuacji – w przypadku badania rejestracyjnego GENA-01 dla 3 pacjentów, natomiast w przypadku badania wspierającego GENA-09 dla 18 pacjentów. W raporcie EMA podkreślono, że produkt leczniczy jest poddany obserwacji w okresie porejestracyjnym w zakresie bezpieczeństwa jego stosowania.

## 14. Dyskusja

Niniejsza analiza kliniczna, dotycząca oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Nuwiq® w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A, przeprowadzona została zgodnie z wytycznymi ADTM [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [3]. Analiza spełnia również minimalne wymagania dla analiz klinicznych, określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [8] oraz Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [9]. W toku prac nad analizą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (Medline, Embase, The Cochrane Library), jak również rejestry badań klinicznych i strony wielu towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia i problemu zdrowotnego, co zaowocowało identyfikacją 7 badań klinicznych (w tym jednej randomizowanej pracy dla porównania simotokog alfa z rekombinowanym czynnikiem VIII minimum drugiej generacji). Wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych nie zostały dotychczas opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej, dlatego w analizie wykorzystano dane zamieszczone w raportach dotyczących efektywności ocenianej terapii zamieszczonych na stronach agencji europejskiej (EMA) i departamentu zdrowia Kanady, jak również wykorzystano informacje z doniesień konferencyjnych oraz rejestrów badań klinicznych. Z uwagi na brak publikacji pełnotekstowych dla włączonych badań klinicznych, z czym wiąże się brak dostępu do niektórych informacji, ocena wiarygodności tych prac była utrudniona. Odnalezione randomizowane badania kliniczne charakteryzowały się umiarkowaną wiarygodnością metodyczną (2 punkty na 5 możliwych w skali Jadad), z kolei wiarygodność metodyczną badań bez grupy kontrolnej należy uznać za wysoką (5-7 punktów w skali Sutcliffe'a). Na dzień opracowania niniejszej analizy uwzględnione w niej wyniki stanowią najlepsze dostępne źródło informacji umożliwiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Nuwiq® u pacjentów z hemofilią A (przegląd baz informacji medycznej aktualizowano w dniu 16 stycznia 2015 roku). Odnalezione próby kliniczne obejmują łącznie 135 pacjentów, w tym 59 dzieci, którzy byli wcześniej leczeni, a także 12 pacjentów wcześniej nieleczonych VIII czynnikami krzepnięcia.

W niniejszej analizie przeprowadzono również systematyczne wyszukiwanie innych przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianej interwencji. W wyniku przeszukania nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, odnaleziono natomiast 2 przeglądy niesystematyczne. Zaobserwowano pewne różnice w zakresie liczby włączonych badań klinicznych pomiędzy odnalezionymi przeglądami a niniejszym opracowaniem. Odnalezione prace bazowały w zasadzie na wynikach 3 badań rejestracyjnych (GENA-01, GENA-03 oraz GENA-08), w niniejszej

pracy uwzględniono natomiast dodatkowo badanie wspierające wyniki badań rejestracyjnych (GENA-09) oraz 2 prace przedstawiające wyniki fazy kontynuacji badań GENA-01 i GENA-09 (odpowiednio GENA-11 i GENA-04), a także wstępne wyniki badania GENA-05. Należy jednak zauważyć, że pomimo zaobserwowanych różnic w zakresie liczby włączonych do analizy prac wnioski odnalezionych przeglądów są zbieżne z wynikami niniejszej analizy.

Odnalezione badania kliniczne uniemożliwiają porównanie simoktokog alfa z obecnie refundowanymi innymi rekombinowanymi czynnikami VIII minimum drugiej generacji w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. W dwóch uwzględnionych w analizie badaniach randomizowanych wykazano jednak biorównoważność simoktokog alfa z rekombinowanym czynnikiem VIII – oktokog alfa (w badaniu GENA-01 był to Kogenate FS<sup>®</sup>, natomiast w GENA-09 był to Kogenate<sup>®</sup> / Helexate<sup>®</sup> (wyników dotyczących parametrów farmakokinetycznych dla porównania Nuwiq<sup>®</sup> z Kogenate<sup>®</sup>/Helexate<sup>®</sup> nie uwzględniono w analizie ze względu na to, iż komparator ten jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia pierwszej generacji)) w zakresie parametrów farmakokinetycznych, które przekładają się na wyniki dotyczące efektywności klinicznej. Na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych EMA dopuściła simoktokog alfa do stosowania w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilie A (wrodzony niedobór czynnika VIII) we wszystkich grupach wiekowych.

W raporcie kanadyjskiego departamentu zdrowia [34], na podstawie wyników badania GENA-01, w którym skuteczność terapii doraźnej simoktokogiem alfa wyniosła 94,4% (CI: 92,8%- 95,8%), określono, że należy uznać tą terapię za skuteczną, gdyż dolna wartość przedziału ufności jest wyższa niż 70%. W dwóch pracach (GENA-03, GENA-08) wyniki w zakresie częstości krwawień uzyskane podczas terapii simoktokogiem alfa odnoszono do wyników w tym zakresie uzyskanych przed włączeniem do badania przy użyciu innych koncentratów FVIII. U pacjentów dorosłych (GENA-08) stosując profilaktykę simoktokogiem alfa uzyskano 99% redukcję częstości krwawień u pacjentów stosujących leczenie doraźne przed włączeniem do badania oraz 52% redukcję częstości krwawień u pacjentów stosujących profilaktykę przed badaniem. U pacjentów pediatrycznych (GENA-03) redukcja częstości krwawień wynosiła odpowiednio 97% w odniesieniu do terapii doraźnej i 14% w odniesieniu do profilaktyki innymi koncentratami FVIII. Należy jednak zauważyć, że nie uściślono dokładnie, jakie preparaty stosowane były w poszczególnych podgrupach pacjentów (w pracy GENA-08 u 10 pacjentów stosowano koncentraty osoczopochodne, a u 22 chorych preparaty rekombinowane przed włączeniem do badania, natomiast w badaniu GENA-03 u 27 pacjentów stosowano wcześniej koncentraty osoczopochodne, a u 33 pacjentów preparaty rekombinowane). Ponadto należy mieć na uwadze, że wyniki skuteczności terapii w warunkach eksperymentalnych mogą się różnić od tych uzyskanych w ramach terapii prowadzonej poza reżimem badania klinicznego.

W abstrakcie konferencyjnym Tide 2014 [29] zestawiono wyniki badań GENA-01 i GENA-08, dokonując porównania wskaźnika częstości krwawień, stosując profilaktykę i terapię doraźną z zastosowaniem leku simoktokog alfa. Ustalono, że populacja w obu badaniach była porównywalna pod względem wieku, wskaźnika BMI, wyjściowego wyniku w skali HHS, rasy oraz miejsc krwawienia. Pewne różnice pomiędzy badaniami zaobserwowano jedynie w odsetku pacjentów stosujących profilaktykę przed włączeniem do badania. Uzyskane wyniki wskazują, że profilaktyka simoktokogiem alfa w porównaniu do terapii doraźnej tym preparatem pozwala na około 25-krotną redukcję krwawień (2,3 vs 58,1 krwawień rocznie) przy około 3-krotnym wzroście zużycia koncentratu (474,1 vs 156,9 IU/kg masy ciała/miesiąc).

Przewaga simoktokog alfa nad obecnie dostępnymi rekombinowanymi koncentratami FVIII ma się opierać na braku białek pochodzenia zwierzęcego w procesie produkcji czy produkcie finalnym i związanego z tym faktem ryzyka, aczkolwiek aktualnie brak danych z badań klinicznych na poparcie tego twierdzenia.

Jedną z podstawowych korzyści wynikających ze stosowania leku simoktokog alfa w porównaniu z innymi rekombinowanymi FVIII ma być zmniejszenie ryzyka rozwoju inhibitora. W pracy Kessler 2015 [36] podano, że w przypadku stosowania obecnie dostępnych rekombinowanych koncentratów FVIII otrzymywanych z komórek chomika rozwój inhibitora obserwuje się u od 28% do 38% pacjentów. W trwającym badaniu klinicznym GENA-05 planuje się włączyć 100 wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A (<1% FVIII), a pierwszoplanowym punktem końcowym jest ocena ryzyka rozwoju inhibitora. Do dnia 10 maja 2014 r. stosowanie profilaktyki simoktokogiem alfa w ramach badania rozpoczęło 24 pacjentów. Wstępne wyniki badania mają zostać opublikowane dla 30 pacjentów. Do tej pory na konferencji przedstawiono dane dotyczące 12 pacjentów, tylko u jednego z nich odnotowano rozwój inhibitora o niskim mianie i przejściowym charakterze po 5 dniach ekspozycji. Pacjent ów kontynuował przyjmowanie preparatu w dawce 50 IU/kg masy ciała co 2 dni. Nie stwierdzono obecności inhibitora po 6 tygodniach stosowania profilaktyki w tym schemacie. Nie przedstawiono danych dotyczących liczby dni ekspozycji na simoktokog alfa w tym badaniu, co utrudnia interpretację wyników, gdyż, jak wiadomo, inhibitor pojawia się najczęściej w pierwszych 20 do 50 dni ekspozycji.

Skuteczna profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A może zostać osiągnięta również przy rzadszej niż zalecana częstości infuzji, co potwierdzają wstępne wyniki trwającego badania dla simoktokog alfa (GENA-21). W pracy tej wykazano, że zastosowanie spersonalizowanej profilaktyki pozwala zmniejszyć częstość podawania preparatu do 2 infuzji lub mniej w tygodniu bez wzrostu częstości krwawień ani konsumpcji FVIII. [36]

Produkt leczniczy Nuwiq® został zarejestrowany w Europie we wskazaniu leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A bez względu na podgrupę wiekową, w tym u dzieci poniżej

Z roku życia, które nie były przedmiotem analizy w żadnym z dotychczas zakończonych badań klinicznych. W oparciu o konsensus ustalono, iż korzyści związane ze stosowaniem tego preparatu przewyższają potencjalne ryzyko. Skuteczność preparatu Nuwlaq® u dzieci i dorosłych pacjentów z hemofilią A w zakresie profilaktyki i leczenia krwawień, jak również profilaktyki okołozabiegowej, została odpowiednio przedstawiona w badaniach rejestracyjnych, zgodnie z przedmiotowymi wytycznymi. Dane dotyczące bezpieczeństwa preparatu Nuwlaq® opierają się na wynikach dla 135 pacjentów. Populacja ta jest relatywnie mała, jednak, biorąc pod uwagę, że hemofilia A należy do chorób rzadkich, należy uznać ją za wystarczającą i zgodną z wymaganiami na potrzeby rejestracji produktu. Jak podkreśla się w raporcie EMA, profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest zbliżony do innych rekombinowanych koncentratów FVIII. W dotychczasowych badaniach klinicznych nie odnotowano żadnych przypadków rozwoju Inhibitora ani epizodów zakrzepowo-zatorowych. Charakter i częstość zgłaszanych działań niepożądanych nie dają powodów do obaw i nie ujawniono nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Wśród niepożądanych działań niepożądanych leku wymienia się pojedyncze przypadki bólu głowy, bólu w miejscu wkłucia, bólu pleców oraz zawrotów głowy. Zdarzenia te należy uznać za niezbyt częste. Długookresowe dane na temat bezpieczeństwa będą natomiast zbierane w ramach obserwacji porejestracyjnej. [35]

## 15. Bibliografia

### Problem zdrowotny, interwencje, metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009;  
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf)
2. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 376-380.
3. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011 - [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
4. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
5. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakaravitch C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003; 7(27).
6. Sutcliffe A. Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery; Appendix 4 Quality of case series form; NICE guideline; czerwiec 2003 -  
<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&cid=10919>
7. PracowniaHTA. Analiza problemu decyzyjnego. Śimoktożog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A. PracowniaHTA - marzec 2015 r.
8. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388);  
<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>
9. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
10. ChPL Nuwiq - [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140722129048/ann\\_129048\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140722129048/ann_129048_pl.pdf)

### Pierwotne badania kliniczne i opracowania wtórne włączone do analizy

11. GENA-01 - ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989196>
12. GENA-08 - ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125813>
13. GENA-11 - ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01341912>
14. GENA-05 - ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712438>
15. GENA-05 - ISRCTN registry - <http://www.isrctn.com/ISRCTN50040185>
16. GENA-03 - ISRCTN registry - <http://www.isrctn.com/ISRCTN71212110>
17. GENA-04 - ISRCTN registry - <http://www.isrctn.com/ISRCTN90038418>
18. GENA-09 - ISRCTN registry - <http://www.isrctn.com/ISRCTN87293301>
19. Knaub S, Jansen M, Zozulya N, Plyushch O. Pharmacokinetics, efficacy and safety data of the first recombinant factor VIII from a human cell line. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 4:31, abstract no: 07P12.
20. Knaub S, Zozulya N. The clinical development of the first recombinant FVIII from a human cell line. *Blood* 2009; 114: 22; abstract 4439.
21. Knaub S, Lisitschkov T, Hampton K, et al. Human-cl rhFVIII effectively and safely prevents bleeding episodes in previously treated adult patients with severe haemophilia A. *Blood* (2012) 120:21.
22. Knaub S, Tiede A, Lisitschkov 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. *Blood* (2011) 118:21.
23. 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. *Blood* 2013,122(21):3594.
24. 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. *Haemophilia* (2014) 20 SUPPL 3 (17).



25. 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. *Haemophilia* (2014) 20 SUPPL 2 (21).
26. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2013) 11 SUPPL 2 (1072).
27. 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. *Haemophilia* (2012) 18:5 (828).
28. Tiede A, Lissitchkov T, J, Klamroth R, et al. Comparative pharmacokinetic study of Human-cl rhFVII, a new human cell line derived recombinant human factor VIII, and Kogenate in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemostaseologie* (2012) 32:1 (A37).
29. Tiede A, Bichler J, Knaub S, Oldenburg J. Bleeding frequency and consumption of FVIII concentrate during on-demand and prophylactic treatment with human-cl rhFVIII in prospective clinical studies in adult patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2014, 20 (suppl. 2), P0072.
30. Walter D, 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. *Haemophilia* (2013) 19 SUPPL 2 (73).
31. Walter D, 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. *Haemophilia* (2013) 19 SUPPL 2 (75).
32. Walter D, Liesner R, Jansen M, Knaub S. Clinical study in children with severe haemophilia a investigating efficacy, immunogenicity, pharmacokinetic, and safety of human-cl rhFVIII. *Haemophilia* (2013) 19 SUPPL 2 (75-76).
33. Zozulya N, Knaub S, Jansen M, Plyushch O. Pharmacokinetic, efficacy and safety data of the first recombinant FVIII from a human cell line. *Haemostaseologie*; 2010; 30;3: A101.
34. Health Canada – Nuwiq - [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2013\\_nuwiq\\_189551-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2013_nuwiq_189551-eng.php)
35. Nuwiq. International non-proprietary name: Simoctacog afa. Assessment report. EMA, maj 2014 - [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)
36. 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.
37. 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.

## Doniesienia naukowe wykluczone z analizy

38. Casademunt E, Martineke K, Jernberg M, et al. The first recombinant human coagulation factor VIII of human origin; human cell line and manufacturing characteristics. *Eur J Haematol*. 2012 Aug;89(2):165-76.
39. Kannicht C, Ramstrom M, Kohla G, et al. Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. *Thrombosis Research* (2013) 131:1 (76-88).
40. Sandberg H, Agerkvist I, Dadaian M, et al. Properties of the first human cell line derived human recombinant factor VIII. *Haemophilia* (2009) 15:2 (633).
41. Sandberg H, Kannicht C, Stenlund P, et al. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, Human-cl rhFVIII. *Thromb Res*. 2012 Nov;130(5):808-17.
42. Schwartz BJA, Sandberg H, Agerkvist I, et al. The first human cell line recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII) - Functional properties and differences from currently available recombinant factor VIII products. *Blood* (2009) 114:22.

## 16. Spis tabel

Tabela 1. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wy studiowanie .....	21
Tabela 2. Zestawienie opracowań wtórnych dotyczących stosowania simonokog alfa u pacjentów z hemofilią A .....	28
Tabela 3. Charakterystyka badań pierwotnych dla simonokog alfa .....	30
Tabela 4. Wyniki badania GENA-01 dotyczące parametrów farmakokinetycznych u pacjentów z hemofilią A .....	33
Tabela 5. Definicje oceny skuteczności hemostatycznej profilaktyki długoterminowej .....	34
Tabela 6. Skuteczność hemostatyczna u pacjentów poddanych profilaktyce długoterminowej produktem Nuwliq® .....	35
Tabela 7. Skuteczność hemostatyczna u dzieci poddanych profilaktyce długoterminowej produktem Nuwliq® (GENA-03)...	35
Tabela 8. Wskaźnik częstości krwawień u pacjentów poddanych profilaktyce produktem Nuwliq® .....	36
Tabela 9. Miesięczny wskaźnik częstości krwawień u dzieci poddanych profilaktyce produktem Nuwliq® (GENA-03).....	36
Tabela 10. Zmiana wskaźnika częstości krwawień u pacjentów stosujących leczenie doraźne przed włączeniem do badania .....	37
Tabela 11. Zmiana wskaźnika częstości krwawień u pacjentów stosujących profilaktykę przed włączeniem do badania.....	37
Tabela 12. Liczba krwawień u pacjentów poddanych profilaktyce produktem Nuwliq® .....	38
Tabela 13. Liczba pacjentów z krwawieniami, u których stosowano profilaktykę produktem Nuwliq® .....	39
Tabela 14. Liczba dawek produktu leczniczego Nuwliq® i liczba dni ekspozycji stosowanych w terapii krwawień .....	39
Tabela 15. Charakterystyka zabiegów podczas których stosowano profilaktykę okołozabiegową produktem Nuwliq® .....	40
Tabela 16. Definicje oceny skuteczności hemostatycznej w okresie okołoperacyjnym i pooperacyjnym .....	40
Tabela 17. Skuteczność hemostatyczna profilaktyki okołozabiegowej produktem Nuwliq® .....	41
Tabela 18. Liczba infuzji oraz liczba dni ekspozycji w profilaktyce okołozabiegowej .....	42
Tabela 19. Średnia dawka produktu leczniczego Nuwliq® w profilaktyce okołozabiegowej .....	43
Tabela 20. Przyczyna i nasilenie krwawień poddanych leczeniu produktem Nuwliq® .....	44
Tabela 21. Lokalizacja krwawień poddanych leczeniu produktem Nuwliq® .....	45
Tabela 22. Definicje oceny skuteczności hemostatycznej w terapii krwawień .....	45
Tabela 23. Ocena skuteczności hemostatycznej produktu Nuwliq® w terapii krwawień .....	46
Tabela 24. Ocena skuteczności hemostatycznej produktu Nuwliq® w terapii krwawień – analiza w podgrupach .....	47
Tabela 25. Liczba infuzji niezbędnych w terapii krwawień .....	47
Tabela 26. Liczba dawek produktu Nuwliq® i liczba dni ekspozycji stosowanych w terapii krwawień .....	48
Tabela 27. Charakterystyka ekspozycji na lek .....	49
Tabela 28. Działania niepożądane u pacjentów stosujących Nuwliq® .....	49
Tabela 29. Działania niepożądane związane z leczeniem u pacjentów stosujących Nuwliq® .....	50

Tabela 30. Ciężkie działania niepożądane u pacjentów stosujących Nuwig®	50
Tabela 31. Rozwój inhibitora u pacjentów stosujących Nuwig®	51
Tabela 32. Liczba zgonów u pacjentów stosujących Nuwig®	51
Tabela 33. Utrata z badania z powodu działań niepożądanych u pacjentów stosujących Nuwig®	52
Tabela 34. Poszczególne działania niepożądane u pacjentów stosujących Nuwig®	52
Tabela 35. Poszczególne działania niepożądane związane z leczeniem u pacjentów stosujących Nuwig®	53
Tabela 36. Poszczególne ciężkie działania niepożądane u pacjentów stosujących Nuwig®	54
Tabela 37. Poszerzona analiza bezpieczeństwa (dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL) dla ocenianej interwencji – Nuwig®	57
Tabela 38. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa simktokog alfa	62
Tabela 39. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)	77
Tabela 40. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier B.V.)	78
Tabela 41. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library	79
Tabela 42. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej	79
Tabela 43. Charakterystyka badania GENA-01 [11, 22, 28, 29, 30, 34, 35]	81
Tabela 44. Charakterystyka badania GENA-03 [16, 23, 32, 34, 35]	83
Tabela 45. Charakterystyka badania GENA-08 [12, 21, 27, 34, 35]	85
Tabela 46. Charakterystyka badania GENA-09 / GENA-04 [17, 18, 19, 20, 33, 35]	87
Tabela 47. Charakterystyka badania GENA-11 [13]	88
Tabela 48. Charakterystyka badania GENA-05 [14, 15, 24, 25, 26, 31]	90
Tabela 49. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia	91
Tabela 50. Wynik wyszukiwania badań w rejestrach badań klinicznych	92
Tabela 51. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	93
Tabela 52. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jadad	93
Tabela 53. Formularz do oceny badań nierandomizowanych za pomocą kwestionariusza Sutcliffe 2003 (NICE 2003)	94
Tabela 54. Formularz ekstrakcji charakterystyki randomizowanego badania klinicznego	94
Tabela 55. Formularz ekstrakcji charakterystyki nierandomizowanego badania klinicznego	95
Tabela 56. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów farmakokinetycznych	96
Tabela 57. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa	96
Tabela 58. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych	96

## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ).....	26
---	----

## 18. Aneks

### 18.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w trzech najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase i The Cochrane Library) przeprowadzono 14 listopada 2014 roku, uzyskując 149 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 39), 24 prace w bazie Embase (Tabela 40) oraz 43 pozycje bibliograficzne w The Cochrane Library (w tym: 26 przeglądów systematycznych opracowanych przez The Cochrane Collaboration oraz 11 badań klinicznych, a także 6 grup Cochrane) (Tabela 41).

Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano w dniach 17-18 listopada 2014 roku, uzyskując łącznie 420 pozycji bibliograficznych (wraz z powtórzeniami). (Tabela 42)

W dniu 16 stycznia 2015 roku przeszukano ponownie wszystkie źródła informacji medycznej w celu aktualizacji wyszukiwania i odnaleziono jedno nowe doniesienie naukowe spełniające kryteria włączenia, które uwzględniono w analizie.

Tabela 39. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

lp.	Zapytanie	Wynik
#12	#6 AND #11 (14 listopad 2014 r.) #6 AND #11 (16 styczeń 2015 r.)	149 150
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	3596
#10	simptokog	0
#9	simactocog	0
#8	nuwlg	0
#7	{human cell line OR human cell-line OR human-cl OR human cl OR human cell line-derived OR human-derived} AND {rhf 8 OR rhf8 OR rhf VIII OR rhfVIII OR recombinant human factor VIII OR recombinant human factor 8 OR recombinant factor VIII OR recombinant factor B OR recombinant f8 OR recombinant fVIII}	3596
#6	#1 OR #2 OR #5	29040
#5	#3 AND #4	6852
#4	congenital OR heredit* OR inherit*	444850
#3	{{deficiency OR deficiencies OR lack} AND {factor 8 OR factor VIII OR f8 OR fVIII OR factor8 OR factorVIII}} OR {{blood OR bleeding} AND {disorder OR disease OR disorders OR diseases} AND {coagulation OR clotting}}	81354
#2	hemophilia OR haemophilia OR hemophilias OR haemophilias	23796
#1	"Hemophilia A"[Mesh]	17512

Tabela 40. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier B.V.)

Lp	Zapytanie	Wynik
#12	#6 AND #11 (14 listopad 2014 r.) #6 AND #11 (16 styczeń 2015 r.)	24 25
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	26
#10	simotocog	0
#9	simotocog	0
#8	nuwig	2
#7	'human'/exp OR human AND ('cell'/exp OR cell) AND line OR 'human'/exp OR human AND ('cell line'/exp OR 'cell line') OR 'human cl' OR 'human'/exp OR human AND cl OR 'human'/exp OR human AND ('cell'/exp OR cell) AND 'line derived' OR 'human derived' AND (rhf AND 8 OR rhf8 OR rhf AND vif OR rhfvif OR recombinant AND ('human'/exp OR human) AND factor AND vif OR recombinant AND ('human'/exp OR human) AND factor AND 8 OR recombinant AND factor AND vif OR recombinant AND factor AND 8 OR recombinant AND f8 OR recombinant) AND fvif	24
#6	#1 OR #2 OR #5	46895
#5	#3 AND #4	15400
#4	congenital OR heredit* OR inherit*	890933
#3	deficiency OR deficiencies OR lack AND (factor AND 8 OR factor AND vif OR f8 OR fvif OR factor8 OR factorvif) OR ('blood'/exp OR blood OR 'bleeding'/exp OR bleeding AND ('disorder'/exp OR disorder OR 'disease'/exp OR disease OR disorders OR 'diseases'/exp OR diseases) AND (coagulation OR clotting))	169325
#2	'hemophila'/exp OR hemophilla OR 'haemophila'/exp OR haemophilla OR hemophilias OR haemophilias	35928
#1	'hemophila a'/exp OR 'hemophila a'	17740

Tabela 41. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library

Lp	Zapytanie	Wynik
#12	#6 AND #11 (14 listopad 2014 r.) #6 AND #11 (16 styczeń 2015 r.)	93 92
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	134
#10	simotocog	0
#9	simotocog	0
#8	nuwig	0
#7	(human cell line OR human cell-line OR human-cl OR human-d OR human cell line-derived OR human-derived) AND (rhf 8 OR rhf8 OR rhf vif OR rhfvif OR recombinant human factor vif OR recombinant human factor 8 OR recombinant factor vif OR recombinant factor 8 OR recombinant f8 OR recombinant fvif)	134
#6	#1 OR #2 OR #5	1384
#5	#3 AND #4	675
#4	congenital OR heredit* OR inherit*	5540
#3	((deficiency OR deficiencies OR lack) AND (factor 8 OR factor vif OR f8 OR fvif OR factor8 OR factorvif)) OR ((blood OR bleeding) AND (disorder OR disease OR disorders OR diseases) AND (coagulation OR clotting))	5609
#2	hemophila OR haemophilla OR hemophilias OR haemophilias	765
#1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees	264

Tabela 42. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródła informacji medycznej	Zapytanie / sposób wyszukiwania	Wynik	
		11.01.2014	16.01.2015
<b>Bazy wytycznych i rekomendacji klinicznych</b>			
National Guideline Clearinghouse (NGC)	hemophilia haemophilia FVIII	29 29 3	28 28 3
Trials Database	hemophilia OR haemophilia OR FVIII {wynik wyszukiwania w zakładce Guidelines}	200	201
The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Wyszukiwanie w zakładce Guidelines	0	0
<b>Strony internetowe HTA w tym wydane instytucje z zakresu w PRAKTYCE oraz podobne bazy organizacje</b>			
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	simoctocog nuwig human-cl rhFVIII hemophilia OR haemophilia	0 0 0 77	0 0 0 79
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	simoctocog nuwig FVIII	0 0 0	0 0 0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	hemophilia haemophilia FVIII simoctocog nuwig	1 11 0 0 0	1 11 0 0 0
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	simoctocog nuwig human-cl rhFVIII FVIII	0 0 20 0	0 0 20 0
Scottish Medicines Consortium (SMC)	simoctocog nuwig human-cl rhFVIII FVIII	0 0 0 0	0 0 0 0
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Wyszukiwanie w zakładce Public Summary Documents by Product	0	0
Haute Autorite de Sante (HAS)	simoctocog nuwig human-cl rhFVIII FVIII	0 0 0 0	0 0 0 0
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT)	simoctocog simeltocog nuwig FVIII hemophilia hemofilia hemofil	0 0 0 0 10 5 16	0 0 0 0 10 5 16
<b>Strony rejestrów badań klinicznych</b>			
Rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov	simoctocog OR nuwig OR human- cl rhFVIII	7	7

Źródło informacji medycznej	Zapytania / sposób przeszukania	Wynik	
		17.03.2014	16.01.2014
<p>Rejestr badań RCT ISRCTN Register {<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>} (<a href="http://www.isrctn.com/">http://www.isrctn.com/</a>)</p>	simocetog OR nuwiq OR human- ci rhFVII	5	5
Strony towarzystw naukowych i organizacji własowych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego			
<p>BSH <i>The British Committee for Standards in Haematology</i> (<a href="http://www.bcsghguidelines.com/">http://www.bcsghguidelines.com/</a>)</p>	Wyszukiwanie na stronie internetowej oraz w zakładce <i>Guidelines</i> (słowa kluczowe: <i>hemophilia, haemophilia</i> )	4	4
<p>EHA <i>European Hematology Association</i> (<a href="http://www.ehaweb.org/">http://www.ehaweb.org/</a>)</p>	Wyszukiwanie na stronie internetowej	0	0
<p>WFH <i>World Federation of Hemophilia</i> (<a href="http://www.wfh.org/en/page.aspx?pk=492">http://www.wfh.org/en/page.aspx?pk=492</a>)</p>	Wyszukiwanie na stronie internetowej	1	1
<p>NHF <i>National Hemophilia Foundation</i> (<a href="http://www.hemophilia.org/">http://www.hemophilia.org/</a>)</p>	Wyszukiwanie na stronie internetowej	1	1
<p><i>The Haemophilia Society</i> (<a href="http://www.haemophilia.org.uk/">http://www.haemophilia.org.uk/</a>)</p>	Wyszukiwanie na stronie internetowej	0	0
<p>PTHIT Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (<a href="http://pthit.pl/">http://pthit.pl/</a>)</p>	Wyszukiwanie na stronie internetowej	1	1
Strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych			
<p>URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)</p>	Wyszukiwanie dla produktu leczniczego Nuwiq* w zakładce "Komunikaty bezpieczeństwa"	0	0
<p>EMA (Europejska Agencja Leków – <i>European Medicines Agency</i>)</p>	Wyszukiwanie dla produktu leczniczego Nuwiq* ( <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002813/human_med_001781.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002813/human_med_001781.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> )	0	0
<p>FDA (Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – <i>Food and Drug Administration</i>)</p>	nuwiq, simocetog (wyszukiwanie na stronie FDA w zakładce <i>Recalls, Market Withdrawals, &amp; Safety Alerts</i> )	0	0
	Nuwiq, simocetog (wyszukiwanie na stronie FDA w zakładce <i>MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program</i> )	0	0



## 18.2. Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań pierwotnych

Tabela 43. Charakterystyka badania GENA-01 [12, 22, 28, 29, 30, 34, 35]

GENA-01 (NCT00569196)							
Różni badania: RCT, Nowy vs. Kogentale PS [Leczenie biorównoważności – egwalent – zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie równoważności technologii wyniskowawse] (opcjonalnej)							
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania							
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ciężka hemofilia A (FVIII:C <math>\leq 1\%</math>; wartość udokumentowana w dokumentacji medycznej pacjenta)</li> <li>mężczyźni w wieku 12-65 lat, masa ciała pomiędzy 25 a 110 kg</li> <li>wcześniejsze stosowanie koncentratu czynnika VIII, co najmniej 150 dni ekspozycji</li> <li>brak zaburzeń odporności (liczba komórek CD4+ <math>&gt; 200/\mu\text{l}</math>)</li> <li>wynik na HIV ujemny lub odpowiednio niski poziom wiramii</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ol>	<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Inne zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A</li> <li>obecność inhibitora (także w przeszłości) (o mianie <math>\geq 0,6</math> BU)</li> <li>poważna choroba wątroby lub nerek (poziomy ALAT i AST <math>&gt; 5</math> krotność górnej granicy normy, kreatynina <math>&gt; 120 \mu\text{mol/l}</math>)</li> <li>przyjmowanie lub zaplanowane przyjmowanie leków immunomodulujących (z wył. chemioterapii antyretrowirusowej) takich jak interferon alfa, prednizon (lub odpowiednik <math>&gt; 10</math> mg / dobę) lub podobnych leków</li> <li>udział w innym badaniu klinicznym, w którym stosowano terapię eksperymentalną w chwili obecnej lub w okresie ostatniego miesiąca</li> </ol>						
Metodyka badania							
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie randomizowane typu „cross-over” (nie opisano metody randomizacji)						
Zasłepienie próby	Badanie typu „open-label”						
Ukrycie kodu alokacji	Brak informacji						
Podtyp badania wg Wytocznych AOTiM	IIA						
Ocena w skali Jada (maks. 5 punktów)	2						
Analiza wyników	Farmakokinetyka: uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku) Bezpieczeństwo: ITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku)						
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	W fazie badania randomizowanego (ocena parametrów farmakokinetycznych) nie utracono żadnego pacjenta. 1 pacjenta (4,5%) utracono z badania w fazie badania jednoramiennego (ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Nuwla®)						
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (9 ośrodków); międzynarodowe (USA, Bułgaria, Niemcy)						
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez firmę Octapharma						
Parametry podlegające ocenie w badaniu (ocenione punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie czynnika krzepnięcia</li> <li>parametry farmakokinetyczne (T<sub>1/2</sub>, IVR, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, MRT, V<sub>d</sub> i CL)</li> <li>ocena skuteczności leczenia doraźnego krwawień</li> <li>ocena skuteczności profilaktyki okołozabiegowej</li> <li>bezpieczeństwo (działania niepożądane, rozwój inhibitora)</li> </ul>						
Charakterystyka populacji							
Liczba osób	22						
Wiek (w latach) – średnia (zakres)	39,6 (12-65)						
Liczba (%) w wieku $< 18$ lat	2 (9,1%)						
Liczba (%) rasy:	<table border="1"> <tr> <td>rdzenia amerykańska</td> <td>1 (4,5)</td> </tr> <tr> <td>biała</td> <td>18 (81,8)</td> </tr> <tr> <td>afroamerykańskie</td> <td>3 (13,6)</td> </tr> </table>	rdzenia amerykańska	1 (4,5)	biała	18 (81,8)	afroamerykańskie	3 (13,6)
rdzenia amerykańska	1 (4,5)						
biała	18 (81,8)						
afroamerykańskie	3 (13,6)						
Liczba (%) mężczyzn	22 (100)						
Liczba (%) wcześniej stosujących	terapię doraźną 20 (90,9)						

	profilaktykę	2 (9,1)
Wcześniej stosowane koncentraty FVIII *	osoczopochodne rekombinowane	4 (36,4) 7 (63,6)
HJFS – mediana (zakres)		31,5 (0-84)
% pacjentów z krwawieniem do kości	prawa	9,1%
	lewa	9,1%
	oba	54,5%
% pacjentów z krwawieniem do kołana	prawy	27,7%
	lewy	9,1%
	oba	45,5%
% pacjentów z krwawieniem do łokcia	prawy	27,3%
	lewy	18,6%
	oba	40,9%
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>		
Interwencja	I faza badania: Nuwliq® w dawce 50 IU/kg m.c. jednorazowo, po 14 dniach Kogenate FS® w dawce 50 IU/kg m.c. jednorazowo II faza: Nuwliq® doraźnie przez min. 6 mies. lub co najmniej 50 dni ekspozycji	
Komparator	I faza badania: Kogenate FS® w dawce 50 IU/kg m.c. jednorazowo, po 14 dniach Nuwliq® w dawce 50 IU/kg m.c. jednorazowo II faza: Nuwliq® doraźnie przez min. 6 mies. lub co najmniej 50 dni ekspozycji	
Okres obserwacji	Farmakokinetyka: jednorazowa dawka Leczenie doraźnie: 26 mies. (średnio 6,6 mies.)	
<b>Dodatkowe informacje / uwagi</b>		
* - dostępne dane dla 11 pacjentów Badanie GENA-11 stanowi fazę kontynuacji badania GENA-01, w którym zdecydowało się uczestniczyć 3 pacjentów.		

Tabela 44. Charakterystyka badania GENA-03 [16, 23, 32, 34, 35]

GENA-03 [16, 23, 32, 34, 35]	
Rodzaj badania: badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej	
Kryteria selekcji osób podlegających instrukcjom do badania	
<b>Kryteria włączenia:</b> 1. ciężka hemofilia A (FVIII: C <1%; wartość udokumentowana w dokumentacji medycznej pacjenta) 2. mężczyźni w wieku 2-12 lat 3. wcześniejsze stosowanie koncentratu czynnika VIII, co najmniej 50 dni ekspozycji 4. brak zaburzeń odporności (liczba komórek CD4+ >200/μl) 5. wynik HIV ujemny lub odpowiednio niski poziom wiremii 6. pisemna zgoda rodziców lub opiekunów prawnych na udział w badaniu	<b>Kryteria wykluczenia:</b> 1. Inne zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A 2. obecność inhibitora (także w przeszłości) (o mianie >0,6 BU) 3. obecność stawów z nawracającymi krwawieniami („target joints“) 4. ciężka niewydolność wątroby lub nerek (poziomy ALAT i AST >5 krotność górnej granicy normy, kreatynina >120 μmol/l) 5. przyjmowanie lub zaplanowane przyjmowanie leków immunomodulujących (z wyjątkiem chemioterapii antyretrowirusowej) takich jak Interferon alfa, prednizon (lub odpowiednik >10 mg/dobę) lub podobnych leków 6. udział w innym badaniu klinicznym 7. udział w innym badaniu klinicznym, w którym stosowano terapię eksperymentalną w okresie ostatnich 3 miesięcy, z wyjątkiem badań dotyczących produktów czynnika VIII już zarejestrowanych
Metodyka badania	
Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	IVA
Typ analizy wyników	Skuteczność, bezpieczeństwo, FTT Farmakokinetyka, profilaktyka: PP
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	5,1% (1 – naruszenie protokołu, 1 – niepowodzenie terapii; 1 - Inne)
Miejsca badania	Wieloośrodkowe (15 ośrodków); międzynarodowe (Austria, Czechy, Francja, Niemcy, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia, Turcja, Wielka Brytania)
Źródło finansowania badania	Badanie sfinansowane przez firmę Octapharma
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Profilaktyka: ocena skuteczności profilaktyki, zużycie produktu leczniczego, częstota krwawień Terapija krwawień: ocena skuteczności terapii, zużycie produktu leczniczego Profilaktyka okołoszkiełowa: ocena skuteczności profilaktyki, zużycie produktu leczniczego, utrata krwi podczas zabiegu Bezpieczeństwo: działania niepożądane Parametry farmakokinetyczne: AUC, T1/2, IVR, Cmax, Tmax, MRT, Vss i CL
Wiarygodność badania – ocena w skali Sutcliffe 2005	
Czy badanie opisano jako wieloośrodkowe?	TAK
Czy jasno określono hipotezę / cel badania?	TAK
Czy jasno określono kryteria włączenia / wykluczenia z badania?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy dane były zbierane prospektywnie?	TAK
Czy napisano, że pacjenci byli włączeni do badania w sposób konsekwentny?	NIE
Czy dokładnie opisano najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono stratyfikację wyników?	TAK
<b>SUMA punktów:</b>	<b>7/8</b>
Charakterystyka populacji	
Cocha / parametr	n (%)
Liczba osób	59
Wiek (w latach) – średnia (zakres)	6,1 (2-12)

Liczba (%) rasy: białej		59 (100)
Liczba (%) mężczyzn		59 (100)
Liczba (%) wcześniej stosujących: profilaktykę		53 (89,8)
Wcześniej stosowane koncentraty FVIII	asocropochodne rekombinowane	27 (45,8)
		33 (55,9)
MHS - mediana (zakres)		0 (0-13)
% pacjentów z krwawieniem do kostki	prawa	18,6%
	lewa	11,9%
	obie	11,9%
% pacjentów z krwawieniem do kolan	prawe	11,9%
	lewa	10,2%
	oba	8,5%
% pacjentów z krwawieniem do nóg	prawa	3,4%
	lewa	3,1%
	obie	10,2%
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>		
Interwencja	<p style="text-align: center;"><b>Profilaktyka</b></p> <p>Nuwiq® w dawce 30-40 IU/kg mc co drugi dzień lub 3 x w tyg. przez co najmniej 6 miesięcy i 250 dni ekspozycji. Dwukrotne zwiększenie dawki o +5 IU/kg mc było dozwolone w przypadku braku / nieodpowiedniej skuteczności (≥2 spontaniczne krwawienia w okresie 1 miesiąca)</p> <p style="text-align: center;"><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><b>Małe zabiegi chirurgiczne:</b> 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><b>Duże zabiegi chirurgiczne:</b> 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>	
	Okres interwencji	co najmniej 6 mies. i >50 dni ekspozycji w ramach profilaktyki
<b>Dodatkowe informacje / uwagi</b>		

Tabela 45. Charakterystyka badania GENA-D8 [12, 21, 27, 34, 35]

GENA-D8 (NCT01175419)		
Rodzaj badania: badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej		
Kryteria selekcji osób podlegających instrukcji do badania		
Kryteria włączenia:		Kryteria wyłączenia:
1. ciężka hemofilia A (FVIII:C $\leq$ 5%; wartość udokumentowana w dokumentacji medycznej pacjenta) 2. mężczyźni w wieku 12-65 lat, masa ciała pomiędzy 25 a 110 kg 3. wcześniejsze stosowanie koncentratu czynnika VIII, do najmniej 50 dni ekspozycji 4. brak zaburzeń odporności (liczba komórek CD4+ $>$ 200/ $\mu$ l) 5. wynik na HIV ujemny lub odpowiednio niski poziom wirusa 6. pisemna zgoda na udział w badaniu		1. inne zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A 2. obecność inhibitora (także w przeszłości) (o mianie $\geq$ 0,6 BU) 3. poważna choroba wątroby lub nerek (poziomy ALAT i AST $>$ 5-krotność górnej granicy normy, kreatynina $>$ 120 $\mu$ mol/l) 4. przyjmowanie lub zaplanowane przyjmowanie leków immunomodulujących (z wyj. chemioterapii antyretrowirusowej) takich jak interferon alfa, prednizon (lub odpowiednik $>$ 10 mg / dobę) lub podobnych leków 5. udział w innym badaniu klinicznym, w którym stosowano terapię eksperymentalną w chwili obecnej lub w okresie ostatniego miesiąca
Metodyka badania		
Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	IVA	
Typ analizy wyników	Skuteczność: ITT (pacjenci, którzy otrzymali $\geq$ 1 dawkę leku i dla których dostępne są wyniki) PP (jak w ITT + ukończenie badania bez naruszeń protokołu) Bezpieczeństwo: ITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali $\geq$ 1 dawkę dawki leku)	
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	6,3% (1 = wycofanie zgody, 1 - zgon)	
Miejsca badania	Wieloośrodkowe (11 ośrodków); międzynarodowe (Austria, Bułgaria, Niemcy, Wielka Brytania)	
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez firmę Octapharma	
Parametry podlegające ocenie w badaniu (ocenił punkt końcowy)	Profilaktyka: ocena skuteczności profilaktyki, terapii krwawień i profilaktyki okołoperacyjnej, zużycie produktu leczniczego, częstotliwość krwawień Terapie krwawień: ocena skuteczności terapii, Profilaktyka okołozabiegowa: ocena skuteczności profilaktyki, utrata krwi podczas zabiegu Bezpieczeństwo: działania niepożądane	
Wiarygodność badania – ocena w skali Sutcliffe 2003		
Czy badanie opisano jako wieloośrodkowe?		TAK
Czy jasno określono hipotezę / cel badania?		TAK
Czy jasno określono kryteria włączenia / wyłączenia z badania?		TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?		TAK
Czy dane były zbierane prospektywnie?		TAK
Czy napisano, że pacjenci byli włączani do badania w sposób konsekwentny?		NIE
Czy dokładnie opisano najważniejsze wyniki badania?		TAK
Czy przeprowadzono stratyfikację wyników?		NIE
SUMA punktów:		6/8
Charakterystyka populacji		
Cecha / parametr		n (%)
Liczba osób		32
Wiek (w latach) – średnia (zakres)		37,3 (18-75)
Liczba (%) rasy:	białej azjatyckiej	29 (90,6) 3 (9,4)

86Nivem (Nivon) 1000/5

Liczba (%) mężczyzn		32 (100)
Liczba (%) wcześniej stosujących	profilaktykę terapię doraźną	21 (65,6) 11 (34,4)
Wcześniej stosowane koncentraty FVIII	opozopochodne rekombinowane	10 (31,3) 22 (68,7)
MFHS - mediana (zakres)		20,5 (0-117)
% pacjentów z krwawieniem do kostki	prawa	2,1%
	lewa	15,6%
	oba	59,4%
% pacjentów z krwawieniem do kolana	prawe	18,8%
	lewe	25,0%
	oba	31,3%
% pacjentów z krwawieniem do łokcia	prawy	21,9%
	lewy	12,5%
	oba	40,6%
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>		
Interwencja	<p><b>Profilaktyka</b>                      Nowi w dawce 30-40 IU/kg mc co drugi dzień przez co najmniej 6 miesięcy i 50 dni ekspozycji.                      Okrężne zwiększenie dawki o +5 IU/kg mc było dozwolone w przypadku braku / nieodpowiedniej skuteczności (≥2 spontaniczne krwawienia w okresie 1 miesiąca)</p> <p><b>Terapia krwawień</b>                      Podanie dożylnie w bolusie, maksymalna szybkość wlewu 4 ml na min.                      Wymagana dawka określona wg wzoru:                      Dawka wymagana= masa ciała (kg) * pożądany wzrost FVIII (IU/dl) * 0,5 (przy założeniu, że stopień odzyskania in vivo wynosi 2%/IU/kg)</p> <p>Wymagany poziom czynnika przy <u>małych krwotokach</u> wynosił 40-60% (dawka 20-30 IU FVIII/kg co 12-24 godziny do ustąpienia objawów), przy <u>krwotokach umiarkowanych do znaczących</u> 60-80% (dawka 30-40 IU FVIII/kg co 12-24 godziny do ustąpienia objawów, a przy <u>krwawieniach znaczących do zagrażających życiu</u> 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 FVR (stopnia odzyskania in vivo) u danego pacjenta.                      Wymagana dawka określona wg wzoru:                      Dawka wymagana= pożądany wzrost FVIII (IU/dl) * masa ciała (kg) / aktualny FVR (IU/dl) / (IU/kg)</p> <p><u>Miękkie zabiegi chirurgiczne</u>: 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.  <u>Cięższe zabiegi chirurgiczne</u>: 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>	
	Okres interwencji	6,0 mies. w ramach profilaktyki
<b>Dodatkowe informacje / uwagi</b>		

Tabela 46. Charakterystyka badania GENA-09 / GENA-04 [17, 18, 19, 20, 33, 35]

GENA-09 / GENA-04 (KINETN8 / 99901 / KINETN90038 / 13)	
Rodzaj badania: RCT; Nuwiq vs pełnoaktywowy rFVIII (badanie równoważności – równoważność – zaprojektowane w metodzie umożliwiające wykazanie równoważności technologii wytwarzania [opcjonalnie])	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia: Mężczyźni w wieku 18-65 lat; masa ciała 45-110 kg; inne kryteria takie jak w GENA-01	Kryteria wykluczenia: Takie jak w GENA-01
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie randomizowane typu „cross-over”
Zaślepienie próby	Badanie typu „open-label”
Ukrycie kodu alokacji	Brak informacji
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jeddah (max. 5 punktów)	2
Analiza wyników	Brak informacji
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	W badaniu GENA-09 nie utracono żadnego pacjenta
Miejsce badania	1 ośrodek; Rosja
Źródło finansowania badania	Badanie sfinansowane przez firmę Octapharma
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniające punkty końcowe)	parametry farmakokinetyczne (t <sub>1/2</sub> , IVR, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , AUC, V <sub>ss</sub> i CL); ocena skuteczności profilaktyki; ocena skuteczności terapii krwawień; ocena profilaktyki okołozabiegowej; częstość krwawień; wynik w skali HHS; bezpieczeństwo (działania niepożądane, rozwój inhibitora)
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	22
Wiek (w latach) – zakres	18-62
Liczba (%) w wieku <18lat	bd
Liczba (%) rasy	bd
Liczba (%) mężczyzn	bd
Liczba (%) wcześniej stosujących: terapie doraźną lub profilaktykę	bd
Wcześniej stosowane koncentraty FVIII (osoczopochodne lub rekombinowane)	bd
HHS - mediana	45,0
% pacjentów z krwawieniem do kostki	bd
% pacjentów z krwawieniem do kolana	bd
% pacjentów z krwawieniem do łokcia	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	I faza badania: Nuwiq* w dawce 50 IU/kg jednorazowo, po 14 dniach pełnoaktywowy rFVIII (Kogenate*/Helexate*) w dawce 50 IU/kg jednorazowo / II faza: Nuwiq* co 2 dni przez min. 6 mies.
Komparator	I faza badania: pełnoaktywowy rFVIII (Kogenate*/Helexate*) w dawce 50 IU/kg jednorazowo, po 14 dniach Nuwiq* w dawce 50 IU/kg jednorazowo / II faza: Nuwiq* co 2 dni przez min. 6 mies.
Okres obserwacji	Profilaktyka krwawień: 26 mies. (2-50 dni ekspozycji) + faza kontynuacji
Dodatkowe informacje / uwagi	
Badanie GENA-04 stanowi fazę kontynuacji badania GENA-09, w którym zdecydowało się uczestniczyć 18 pacjentów.	

Tabela 47. Charakterystyka badania GENA-11 [13]

GENA-11 (NCT01941312)	
Rodzaj badania: faza kontynuacji badania GENA-01	
Kryteria selekcji osób podlegających instrukcji do badania	
Kryteria włączenia: 1. ukończenie badania GENA-01, co najmniej 50 dni ekspozycji na Nuwig® i co najmniej 6 miesięczny okres uczestnictwa w badaniu GENA-01 oraz niezwłoczne włączenie do badania GENA-11	Kryteria wykluczenia: 1. obecność inhibitora (o trwanie ponad 0,6 BU) 2. poważna choroba wątroby lub nerek (poziomy ALT i AST >5-krotność górnej granicy normy, kreatynina >120 µmol/l) w czasie uczestnictwa w badaniu GENA-01
Metodyka badania	
Podtyp badania wg Wytycznych ADTM	RYC
Typ analizy wyników	W analizie uwzględniono wszystkich 3 włączonych do badania pacjentów
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	0 (0%)
Miejsca badania	2 ośrodki: Bułgaria, USA (ostatecznie wszyscy trzej pacjenci – Bułgaria)
Źródła finansowania badania	Badanie finansowane przez firmę Octapharma AG
Parametry podlegające ocenie w badaniu (ocena punktowa końcowa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• immunogenność</li> <li>• ocena skuteczności leczenia doróżnego krwawień</li> <li>• ocena skuteczności profilaktyki okołozabiegowej</li> <li>• bezpieczeństwo (działania niepożądane, rozwój inhibitora)</li> </ul>
Wiarygodność badania – ocena w skali Sutcliffe 2003	
Czy badanie opisano jako wielośrodkowe?	TAK
Czy jasno określono hipotezę / cel badania?	TAK
Czy jasno określono kryteria włączenia / wykluczenia z badania?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy dane były zbierane prospektywnie?	TAK
Czy napisano, że pacjenci byli włączani do badania w sposób konsekwentny?	NIE
Czy dokładnie opisano najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono stratyfikację wyników?	NIE
<b>SUMA punktów:</b>	<b>6/8</b>
Charakterystyka populacji	
Cecha / parametr	n (%)
Liczba osób	3
Wiek (w latach) – średnia (SD)	52 (12,3)
Liczba (%) rasy:	białe
	3 (100)
Liczba (%) mężczyzn	3 (100)
Liczba (%) wcześniej stosujących	profilaktykę terapię doróżną
	0 3 (100)
Wcześniej stosowane koncentraty FVIII	osaczo pochodne rekombinowane
	0 3 (100)
HHS - mediana (zakres)	
	bd
% pacjentów z krwawieniem do kostki	
	bd
% pacjentów z krwawieniem do kolana	
	bd
% pacjentów z krwawieniem do łokcia	
	bd



Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	<p>Terapia krwawień - podanie dożylnie, w dawce zależnej od nasilenia krwawienia</p> <p>Profilaktyka okołozabiegowa - podanie dożylnie, dawka zależna od wykonywanej operacji</p>
Okres interwencji	do 3 lat
Dodatkowe informacje / uwagi	
Badanie GENA-13 stanowiło fazę kontynuacji badania GENA-01	

Tabela 48. Charakterystyka badania GENA-D5 (14, 15, 24, 25, 26, 31)

GENA-D5 (NCT01713438; ISRCTN50040165; Nuwiq®)	
Rodzaj badania: badanie nieporównawcze bez grupy kontrolnej	
Kryteria selekcji osób podlegających instrukcji do badania	
Kryteria włączenia: 1. mężczyźni, bez zawężenia do wybranej grupy wiekowej 2. ciężka hemofilia A (FVIII: C <1%) 3. brak wcześniejszej terapii koncentratami FVIII lub innymi produktami krwiopochodnymi zawierającymi FVIII	Kryteria wykluczenia: 1. rozpoznanie innego zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A 2. poważna choroba wątroby lub nerek 3. jednoczesne przyjmowanie systemowe jakiegokolwiek leków immunosupresyjnych
Metodyka badania	
Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	IVA
Typ analizy wyników	Brak informacji
% osób, które przystąpiły do badania przed jego zakończeniem	Brak informacji
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (45 ośrodków); Kanada, USA, Polska, Niemcy, UK i inne
Źródła finansowania badania	Badanie wsparte finansowo przez firmę Octapharma AG
Parametry podlegające ocenie w badaniu (ocenia się punkty końcowe)	immunogenność (rozwój inhibitora); częstość krwawień; liczba iniekcji wymaganych do powstrzymania krwawienia; utrata krwi; AE
Wskrygodność badania – ocena w skali Sutcliffe 2003	
Czy badanie opisano jako wieloośrodkowe?	TAK
Czy jasno określono hipotezę / cel badania?	TAK
Czy jasno określono kryteria włączenia / wykluczenia z badania?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy dane były zbierane prospektywnie?	TAK
Czy napisano, że pacjenci byli włączani do badania w sposób konsekwentny?	NIE
Czy dokładnie opisano najważniejsze wyniki badania?	NIE
Czy przeprowadzono stratyfikację wyników?	NIE
SUMA punktów:	5/8
Charakterystyka populacji	
Cecha / parametr	n (%)
Liczba osób (liczba osób planowana – 100 pacjentów)	12
Wiek (w latach)	bd
Liczba (%) ras:	bd
Liczba (%) mężczyzn	12 (100)
HPI5 - mediana (zakres)	bd
% pacjentów z krwawieniem do kostki	bd
% pacjentów z krwawieniem do kolana	bd
% pacjentów z krwawieniem do łokcia	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	Profilaktyka - Nuwiq w dawce 50 IU/kg mc co drugi dzień
Okres interwencji	do 5 lat (100 dni ekspozycji)
Dodatkowe informacje / uwagi	
Badanie w toku; dostępne wstępne wyniki dla 12 pacjentów, którzy rozpoczęli profilaktykę preparatem Nuwiq®.	

### 18.3. Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe

Zestawienie odnalezionych wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu oraz rekomendacji i decyzji finansowych dla ludzkiego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia – simoktokog alfa, wraz z opisem aktualnej sytuacji odnośnie do zapobiegania i leczenia krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A w Polsce i na świecie przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7].

### 18.4. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela 49. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
1.	Casademunt E, Martinelle K, Jernberg M, et al. The first recombinant human coagulation factor VIII of human origin: human cell line and manufacturing characteristics. <i>Eur J Haematol</i> . 2012 Aug;89(2):165-76.	Charakterystyka technologii i omówienie procesu wytwarzania ocenianej interwencji
2.	Kannicht C, Ramstrom M, Kohla G, et al. Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. <i>Thrombosis Research</i> (2013) 133:1 (78-88).	Charakterystyka technologii i omówienie procesu wytwarzania ocenianej interwencji
3.	Sandberg H, Agerkvist I, Dadaian M, et al. Properties of the first human cell line derived human recombinant factor VIII. <i>Haemophilia</i> (2009) 15:2 (633).	Charakterystyka technologii oraz omówienie wyników badań przedklinicznych
4.	Sandberg H, Kannicht C, Stenlund P, et al. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, Human-d rhFVIII. <i>Thromb Res</i> . 2012 Nov;130(5):808-17.	Omówienie i charakterystyka ocenianej technologii
5.	Schwartz B.A, Sandberg H, Agerkvist I, et al. The first human cell line recombinant factor VIII (Human-d rhFVIII) - Functional properties and differences from currently available recombinant factor VIII products. <i>Blood</i> (2009) 114:22.	Doniesienie konfirmacyjne o nowej technologii medycznej

### 18.5. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeszukano dwa ogólne rejestry badań klinicznych – rejestr ClinicalTrials.gov oraz ISRCTN Register w celu odnalezienia odpowiednich rekordów dotyczących badań klinicznych, niezależnie od metodyki – zarówno badania eksperymentalne, jak również obserwacyjne, dla simoktokog alfa (Nuwiq®) stosowanego u pacjentów z hemofilią A. Pozwoliło to na ocenę i zmniejszenie ryzyka błędu publikacji, a co za tym idzie prawdopodobieństwa nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu wynikającego z uwzględnienia jedynie badań, których wyniki zostały opublikowane w formie pełnego tekstu. Jest to szczególnie istotne w przypadku interwencji nowej, jaką jest oceniana technologia.

Rekordy badań klinicznych odnalezione w rejestrach, dla których dostępne były wyniki, uwzględniono w analizie podstawowej (rozdziały 8, 9 i 10), natomiast rekordy prac, dla których brak wyników, zestawiono poniżej.

Łącznie w obu rejestrach badań klinicznych odnaleziono cztery badania w toku (2 prace) lub zakończone, dla których nie opublikowano do tej pory wyników (ani w formie pełnego tekstu ani w formie doniesienia konferencyjnego lub rekordu z wynikami w rejestrze badań klinicznych) – 2 prace. W przypadku jednej pracy w toku nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów (GENA-21B), natomiast w przypadku drugiego badania w toku rekrutacja pacjentów nadal trwa (GENA-15). Odnosnie do badań zakończonych, jedno z nich zostało zakończone dopiero w styczniu 2015 roku (GENA-21), natomiast w przypadku drugiego wskazano, iż rekrutacja miała się zakończyć pod koniec marca 2014 roku (datę tę wskazano również jako planowany okres zakończenia badania). (Tabela 50)

Tabela 50. Wynik wyszukiwania badań w rejestrach badań klinicznych

Identyfikator	Status / etap badania	Tytuł / sponsor	Wzrost / populacja	Intensyfikacja	Data rozpoczęcia / planowana data zakończenia badania
NCT01992549 (GENA-15)	W trakcie rekrutacji pacjentów / eksperymentalne bez grupy kontrolnej (faza kontynuacji badania GENA-05)	Extension Study for Patients Who Completed GENA-05 (NuProtact)-to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-d rhFVIII / Octapharma	100 / dorośli mężczyźni z ciężką hemofilią A, PUP	Human-d rhFVIII w profilaktyce krwawień	IV.2014 / IV.2016
NCT02256917 (GENA-21B)	Przed rekrutacją pacjentów / eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Prospective, Open-label, Multi-centre Phase 3b Study to Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis With Human-d rhFVIII In Previously Treated Adult Patients With Severe Haemophilia A / Octapharma	55 / dorośli mężczyźni z ciężką hemofilią A, PTP	Human-d rhFVIII w profilaktyce krwawień	I.2015 / IV.2017
NCT01853758 (GENA-21)	Zakończone / eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Prospective, Open-label, Multicenter Phase 3b Study to Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-d rhFVIII In Previously Treated Adult Patients With Severe Haemophilia A / Octapharma	66 / dorośli mężczyźni z ciężką hemofilią A, PTP	Human-d rhFVIII w profilaktyce krwawień	VIII.2013 / I.2015
ISRCTN 99606748 (GENA-13)	Zakończone / eksperymentalne bez grupy kontrolnej (faza kontynuacji badania GENA-03)	Clinical study in which the long term effect of Human-d rhFVIII is investigated in children with severe haemophilia A, who were previously treated in the GENA-03 study / Octapharma	do 60 / dzieci z hemofilią A, PTP	Human-d rhFVIII w profilaktyce krwawień	X.2011 / III.2014 (zakończenie rekrutacji i badania)

## 18.6. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 51. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIb	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIc	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIa	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIb	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIc	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIId	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIe	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVa	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
	IVb	Seria przypadków - badanie posttest
	IVc	Inne badanie grupy pacjentów
	IVd	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badanie opisowe oraz raporty panelów ekspertów

## 18.7. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych

Tabela 52. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jaded

Pytanie	Odpowiedź (tak/nie)	Skala punktów
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?		
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaśleplone?		
Czy podano informacje o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?		
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?		
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?		
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?		
		Suma punktów (max. 5 pkt):

Tabela 53. Formularz do oceny badań nierandomizowanych za pomocą kwestionariusza Sutcliffe 2003 (NICE 2003)

Badanie	Czy badanie opisano jako randomizowane?	Czy jako określono jakie są cele badania?	Czy jako określono kryteria włączenia i wykluczenia do badania?	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Czy dane były zbierane prospectywnie?	Czy napisano, że wszelkie były włączania do badania w sposób konsekwentny?	Czy dokładnie opisano najważniejsze wyniki badania?	Czy przeprowadzono stratyfikację wyników?	Suma punktów (maks. 10 pkt)

Tabela 54. Formularz ekstrakcji charakterystyki randomizowanego badania klinicznego

Badanie (to badania)		
Badanie badania: <input type="checkbox"/> badanie, <input type="checkbox"/> porównanie zastosowania leczenia badawczego		
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania		
1. Kryteria włączenia:	1. Kryteria wykluczenia:	
Metodyka badania		
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		
Zaślepienie próby		
Ukrycie kodu alokacji		
Podtyp badania wg Wztycznych ADTM		
Ocena w skali Jedd (max. 5 punktów)		
Analiza wyników		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		
Miejsce badania		
Źródła finansowania badania		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (ocenił punkty końcowe)		=
Charakterystyka populacji		
Liczba osób		
Wiek (w latach)		
Liczba (%) osób w wieku <18lat		
Liczba (%) rasy:		
Liczba (%) mężczyzn		
Liczba (%) wcześniej stosujących	terapia doraźna profilaktykę	
Wcześniej stosowane koncentraty FVIII	oszczędzające rekombinowane	
HHS		
% pacjentów z krwawieniem do kostki	prawa lewa oba	
% pacjentów z krwawieniem do kolana	prawe lewe oba	
% pacjentów z krwawieniem do łokcia	prawy lewy oba	

Badanie (ID badania)	
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	
Komparator	
Okres obserwacji	
Dodatkowe informacje / uwagi	

Tabela 55. Formularz ekstrakcji charakterystyki niereandomizowanego badania klinicznego

Badanie (ID badania)	
Rodzaj badania	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
1. Kryteria włączenia:	Kryteria wyłączenia:
1.	1.
Metodyka badania	
Podtyp badania wg Wytycznych AOTYd	
Typ analizy wyników	
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	
Miejsce badania	
Źródła finansowania badania	
Parametry podlegające ocenie w badaniu (ocenił punkty końcowe)	
Wiarygodność badania – ocena w skali Sutriffa 2003	
Czy badanie opisano jako wieśrodkowe?	
Czy jasno określono hipotezę / cel badania?	
Czy jasno określono kryteria włączenia / wyłączenia z badania?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy dane były zbierane prospektywnie?	
Czy napisano, że pacjenci byli włączani do badania w sposób konsekwentny?	
Czy dokładnie opisano najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono stratyfikację wyników?	
<b>SUMA punktów:</b>	<b>/8</b>
Charakterystyka populacji	
<b>Cecha / parametr</b>	<b>n (%)</b>
Liczba osób	
Wiek (w latach)	
Liczba (%) rasy:	
Liczba (%) mężczyzn	
Liczba (%) wcześniej stosujących: profilaktykę lub terapię doraźną	
Wcześniej stosowane koncentraty FVIII	osoczopochodne rekombinowane
HHS	
% pacjentów z krwawieniem do kostki	prawa

Leczenie (lit. badania)		
		lewa obla
% pacjentów z krwawieniem do kolana		prawe lewe oba
% pacjentów z krwawieniem do nóg / łokcia		prawa lewa obla
Charakterystyka procedur / schemat leczenia		
Interwencja		
Długość interwencji		
Dodatkowe informacje / uwagi		

Tabela 56. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów farmakokinetycznych

Punkt końcowy	Numer*		Kogencja PS*		Wynik	Ciężkość farmakowa w badaniu	GRADE
	N	Średnia geom. (SD)	N	Średnia geom. (SD)			

Tabela 57. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Populacja	Podgrupa	N	Długość porównania kończącego / okres interwencji	Punkt końcowy bezpieczeństwa = n/2 (%)	Punkt końcowy ciężki = wartość MID / ciężkość

Tabela 58. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych

Autor (rok publikacji) [ ]	Autor (rok publikacji) [ ]
Cel pracy	
Typ pracy zgodny z klasifikacją doniesień naukowych zawartą w wytycznych ACTA	
Przeznaczenie źródła informacji i metody oraz dane wykluczenia / kryteria kwalifikacji badań do przeglądu	
Włączono badania (ocena jakości dowodów naukowych)	
Łączna liczba badań	
Wynik	
Podsumowanie i wnioski autorów pracy	