



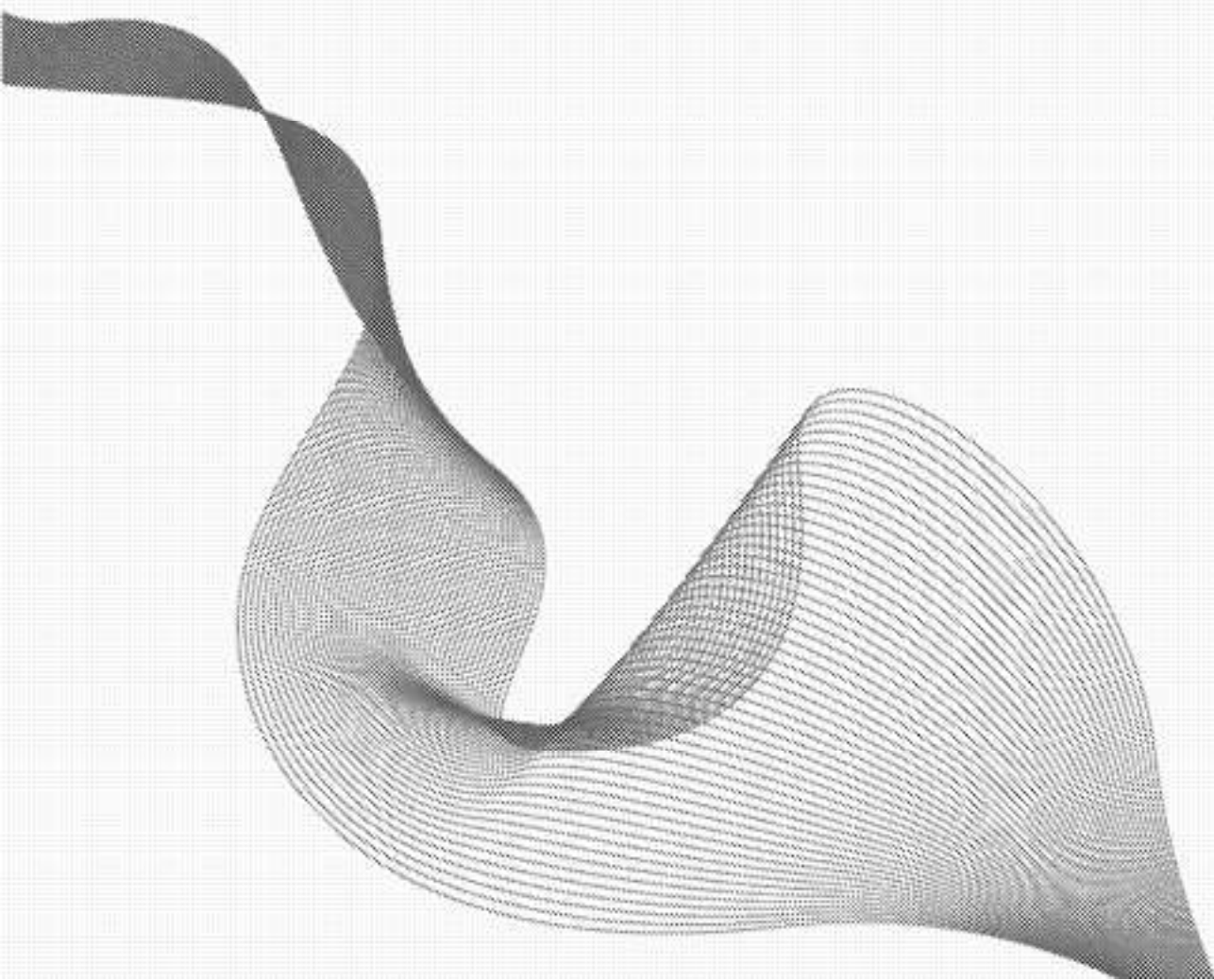
PRACOWNIA HTA

# ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

Wersja 1.00  
Kraków, marzec 2015 r.

Autorzy:



**Pracownia HTA** Magdalena Mrożek-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:**

██████████ problem zdrowotny, opis interwencji, wytyczne i zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu, rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA, formułowanie treści dokumentu, edycja dokumentu

██████████ opis interwencji, wytyczne i zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu, rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA, formułowanie treści dokumentu

██████████ formułowanie treści dokumentu

*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

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

## Spis treści

1. Wstęp.....	5
1.1. Cel analizy .....	5
1.2. Zakres analizy .....	5
2. Problem zdrowotny .....	6
2.1. Populacja docelowa.....	6
2.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10.....	6
2.3. Epidemiologia.....	6
2.4. Etiologia i patogenez.....	8
2.5. Obraz kliniczny i naturalny przebieg choroby oraz rokowanie .....	8
2.6. Rozpoznanie .....	9
2.7. Leczenie .....	10
3. Dostępność i finansowanie terapii rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia oraz stan finansowania leczenia hemofilii A w Polsce .....	11
4. Charakterystyka ocenianej interwencji i technologii opcjonalnej .....	22
5. Wytyczne, standardy i rekomendacje kliniczne dotyczące zapobiegania i leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią A .....	33
5.1. Zalecenia polskie .....	34
5.2. Zalecenia zagraniczne .....	36
6. Rekomendacje refundacyjne i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania simoctokog alfa u chorych z hemofilią A.....	41
7. Wybór komparatorów dla ocenianej technologii wraz z uzasadnieniem oraz zakres analiz HTA .....	47
8. Bibliografia.....	49
9. Spis tabel.....	51

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ( <i>The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i> )
AHCDO	<i>Australian Haemophilia Centres Directors Organization</i>
APD	Analiza problem decyzyjnego ( <i>Decision problem analysis</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
EHA	<i>European Hematology Association</i>
EHAD	<i>European Association for Haemophilia and associated disorders</i>
EMA	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>hepatitis B virus</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>hepatitis C virus</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>human immunodeficiency virus</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> )
MASAC	<i>Medical and Scientific Advisory Council</i>
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
NHF	<i>National Hemophilia Foundation</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
UKHCDO	<i>United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation</i>
WFH	<i>World Federation of Hemophilia</i>

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie badanej interwencji (Nuwiq® – simoktokog alfa; ludzki VIII czynnik krzepnięcia) stosowanej w określonej sytuacji klinicznej (zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A), a także określenie aktualnego sposobu postępowania w tym wskazaniu.

## 1.2. Zakres analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) obejmuje:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. opis interwencji i możliwych komparatorów / technologii opcjonalnych – opcji stosowanych w ocenianym wskazaniu,
3. przedstawienie aktualnych, polskich i zagranicznych, wytycznych i zaleceń postępowania w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A wraz z przeglądem rekomendacji i decyzji finansowych wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie do stosowania ocenianego czynnika krzepnięcia w tym wskazaniu,
4. wybór opcji, z którymi należy porównać ocenianą interwencję (Nuwiq®) w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem tego wyboru (uwzględniając zalecenia odnośnie do wyboru komparatorów zawarte w wytycznych AOTM [1] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 2 kwietnia 2012 roku [2], zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [3]),
5. opis zakresu oraz metodyki analiz wchodzących w skład raportu HTA dla ocenianej interwencji (simoktokog alfa - Nuwiq®).

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla produktu leczniczego Nuwiq® (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.

### 2.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10

Hemofilia A (dziedziczny niedobór czynnika VIII, *haemophilia A*, *hereditary factor VIII deficiency*) to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu (ICD-10: kod D66). [4, 6]

Ciężkość schorzenia określa się na podstawie poziomu niedoborowego czynnika. W zależności od stopnia niedoboru czynnika VIII wyróżnia się postać:

- ciężką (około 50% przypadków) – czynnik VIII <1% normy,
- umiarkowaną – czynnik VIII 1-5% normy,
- łagodną – czynnik VIII >5% i <50% normy. [4]

### 2.3. Epidemiologia

Hemofilia A, choroba uwarunkowana genetycznie, sprzężona z płcią, dotyczy głównie mężczyzn (kobiety są nosicielkami). Częstość występowania choroby w Polsce to około 7/100 000. [4]

Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1: 12 300 mieszkańców. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, do 1 lipca 2011 r. w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną, znalazło się 4 277 pacjentów, w tym 2 216 chorych na hemofilię A. Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A.

Z danych Narodowego Centrum Krwi (dane do lipca 2012 r.) wynika, że populacja osób poniżej 18 roku życia kwalifikująca się do leczenia krwawień koncentratami czynnika VIII to 550 dzieci z różną postacią hemofilii A oraz 83 dzieci z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora. Według danych

Narodowego Funduszu Zdrowia liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D66 (Dziedziczny niedobór czynnika VIII) i ICD-10: D67 (Dziedziczny niedobór czynnika IX) w Polsce wynosiła odpowiednio 2095 oraz 467 chorych w 2010 roku; 2009 oraz 402 chorych w 2011 roku; 1252 oraz 227 chorych w 2012 roku (stan na 12.07.2012). [5, 23, 24]

Na podstawie raportu Narodowego Centrum Krwi („Wyniki raportu za 2013 rok sporządzonego w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych”) łącznie w 11 ośrodkach leczenia wymagało każdego kwartału średnio 1207 dorosłych pacjentów, z czego zdecydowaną większość stanowili chorzy na hemofilię A (773, czyli ponad 64%), następnie pacjenci z chorobą von Willebranda - 185 (ponad 15%) i hemofilią B - 109 (ponad 9%). Zdecydowaną większość pacjentów leczonych w 11 ośrodkach stanowią mężczyźni (blisko 90%). W 2013 roku w 13 ośrodkach leczono 2 876 dzieci z hemofilią i innymi skazami krwotocznymi, co daje średnio kwartalnie 722, a średnio miesięcznie 228 pacjentów. Największą grupę pacjentów leczonych w ośrodkach pediatrycznych stanowią dzieci z hemofilią A (50,07% wszystkich leczonych kwartalnie pacjentów). Średnio kwartalnie leczonych było 353 pacjentów z hemofilią A, z tego 244 z ciężką postacią hemofilii i 19 z krążącym inhibitorem (18 z postacią ciężką i 1 z postacią umiarkowaną). [26]

Eksperti poproszeni przez AOTMiT wyrazili następujące opinie dotyczące epidemiologii hemofilii A:

- populacja chorych na hemofilię A (wcześniej nieleczonych preparatami osoczopochodnymi) kwalifikująca się do leczenia: rekombinowanymi koncentratami czynnika VIII drugiej i trzeciej generacji to 23 chorych; osoczopochodnymi koncentratami czynnika VIII w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej to około 330 chorych. Około 350 dzieci jest aktualnie objętych programem terapeutycznym; liczba nowych chorych jest trudna do ustalenia, bo większość noworozpoznanych chorych leczona jest koncentratami rekombinowanymi cz.VIII ≥II generacji; będzie to zatem nie więcej, niż kilkoro dzieci, które otrzymały krew lub osocze w związku z brakiem rozpoznania i pośpiechem w konieczności zahamowania u nich krwawienia;
- w Polsce jest obecnie ok. 425 dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. ze zdiagnozowaną hemofilią A, z czego prawie połowa ma postać ciężką (Grupa ds. Hemostazy PTHiT). Czyli programem profilaktyki objętych byłoby ok. 200 dzieci;
- według danych zawartych w programie terapeutycznym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” liczba zarejestrowanych chorych na hemofilię A poniżej 18 r.ż. wynosiła w 2008 425 osób (dane NCK). Obecnie programem terapeutycznym objętych jest około 350 dzieci. Są to dzieci z ciężką postacią hemofilii i wyjątkowo niektóre dzieci z postacią umiarkowaną, które mają wylewy do stawów; ponadto część dzieci (do 50 osób) otrzymuje

leczenie w ramach badań klinicznych. Programem terapeutycznym NFZ objęte są jeszcze dzieci z inhibitorami w trakcie wywoływania immunotolerancji (ITI) lub po nieskutecznym ITI. Oszacowanie liczby nowych chorych jest trudne; gdyż większość dzieci z nowo rozpoznaną hemofilią A otrzymuje rekombinowany czynnik krzepnięcia co najmniej II (lub powyżej II) generacji. Leczenie rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII obejmuje dzieci, które nie otrzymywały jeszcze osoczopochodnych czynników krzepnięcia tzw. PUP (*previously untreated patients*). Dzieci, które już otrzymały czynnik osoczopochodny, osocze czy krew nie są leczone rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia drugiej lub powyżej drugiej generacji. Ich liczba, w moim odczuciu, może sięgać kilka przypadków rocznie. [25]

## 2.4. Etiologia i patogeneza

Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X. Duża inwersja i translokacja eksonów 1-22 jest najczęstszym defektem, odpowiadającym za 45% przypadków ciężkiej postaci choroby. Inne defekty to mutacje punktowe oraz duże i małe delecje. Wynikiem mutacji może być: brak syntezy czynnika VIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka. U większości nosicieli aktywność czynnika VIII jest bliska dolnej granicy normy. U 30-50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Hemofilia A może (bardzo rzadko) wystąpić u kobiet, wskutek zaburzeń chromosomu X lub odziedziczenia od obu rodziców genów hemofilii. [4]

Uważa się, że krwawienie w hemofilii wynika z upośledzenia aktywności wewnątrzpochodnej tenazy, w której kofaktorem jest aktywny czynnik VIII. Sprawność tego kompleksu w wytwarzaniu aktywnego czynnika X jest 50 razy większa niż tenazy zewnątrzpochodnej i dlatego jego niewydolność prowadzi do zahamowania powstawania trombiny. [4]

## 2.5. Obraz kliniczny i naturalny przebieg choroby oraz rokowanie

Nasilenie skazy krwotocznej zależy od stopnia niedoboru czynnika VIII. Skaza krwotoczna ujawnia się zazwyczaj na przełomie 1. i 2. r.ż. (podczas narodzin krwawienia na ogół nie występują). [4]

Niedobór lub całkowity brak osoczowych czynników krzepnięcia powoduje krwawienia do tkanek, jam ciała oraz stawów. Krwawienia te, w zależności od ciężkości i częstości, powodują obniżenie jakości życia, uszkodzenia stawów (artropatie hemofiliczne) oraz zagrażające życiu krwotoki. [5]

Objawami choroby są:

- samoistne krwawienia dostawowe (najbardziej typowy objaw ciężkiej hemofilii) – występują z częstością 30-40 epizodów rocznie, od 3. lub 4 r.ż., najczęściej do stawów kolanowych,



łokciowych i skokowo-goleniowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych (artropatia hemofilowa),

- inne krwawienia – do mięśni (w tym zaotrzewnowe do mięśnia biodrowo-lędźwiowego), krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego (zazwyczaj związane z chorobą wrzodową dwunastnicy lub zapaleniem błony śluzowej żołądka), krwawienie wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej (groźba asfiksji); charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. [4]

Samoistne krwawienia dostawowe i domięśniowe zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują. [4]

Rokowanie co do życia i zdrowia jest korzystne, pod warunkiem odpowiedniego leczenia substytucyjnego. [4]

Do powikłań należy:

- artropatia – u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce stwierdza się zaawansowaną artropatię, będącą przyczyną kalectwa,
- zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem preparatów krwi – większość dorosłych chorych na ciężką hemofilię A lub B w Polsce jest zakażonych HCV, a część również HBV; od końca lat 80-tych XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome,
- powstawanie inhibitorów czynnika VIII - przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII pojawiają się u 15-30% chorych na ciężką hemofilię A; neutralizują podawany czynnik VIII, przez co unieemożliwiają skuteczne leczenie krwawień. [4]

## 2.6. Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, dotyczącego zwłaszcza rodziny matki chorego, oraz wyników badań – przesiewowych (przedłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); prawidłowe czasy protrombinowy (PT) i trombinowy; prawidłowa liczba płytek krwi) i potwierdzających (zmniejszenie aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII w jednostopniowym pomiarze; zmniejszenie aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII w badaniu dwustopniowym). [4]

## 2.7. Leczenie

Nie ma leczenia przyczynowego hemofilii A. Stosuje się leczenie objawowe – substytucyjne i hamujące fibrylizę. W przypadku ciężkiej postaci hemofilii A podstawą leczenia jest substytucja niedoborowych czynników za pomocą koncentratów tych czynników. Zarówno w profilaktyce, jak również w leczeniu krwawień stosuje się koncentrat czynnika VIII – podanie dożylnie 1 IU/kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 1,5-2,0% normy. Okres półtrwania czynnika VIII w osoczu wynosi 12 godzin. Koncentraty są uzyskiwane za pomocą frakcjonowania osocza (osoczopochodne) lub biotechnologicznie (rekombinowane) i różnią się między sobą stopniem zanieczyszczenia białkami innymi niż czynniki krzepnięcia. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie należy przeprowadzić badanie w kierunku inhibitora czynnika VIII. W przypadku łagodnej hemofilii A lekiem z wyboru jest desmopresyna (powoduje 2-5-krotne zwiększenia aktywności czynnika VIII w osoczu poprzez jego uwolnienie z rezerw tkankowych; rezerwy te wyczerpują się po 3-7 dniach leczenia). [4, 5]

### 3. Dostępność i finansowanie terapii rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia oraz stan finansowania leczenia hemofilii A w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w Polsce dostępnych jest 6 produktów leczniczych zawierających rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia:

- oktokog alfa - 4 produkty lecznicze – Recombinate®, Advate®, Helixate NexGen®, Kogenate Bayer®,
- turoctocogum alfa – NovoEight®,
- moroctocogum alfa - ReFacto AF®. [14] (Tabela 1)

Oceniana technologia medyczna – simoktokog alfa (Nuwiq®) została dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 22 lipca 2014 roku. [16]

W Polsce w analizowanym wskazaniu (chorzy z hemofilią A) funkcjonuje program lekowy (program lekowy B.15 - „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”). W tabelach poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów, schemat dawkowania leków w programie lekowym oraz badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego (Tabela 2), a także ogólne warunki objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających VIII czynnik krzepnięcia (Tabela 3). Spośród dostępnych rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia trzy produkty lecznicze (Recombine®, Advate®, Kogenate Bayer®) są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15, zakwalifikowane są do jednej grupy limitowej (1090.1, *Factor VIII coagulationis humanus recombinate*) i zawierają tą samą substancję czynną – oktokog alfa. Produkty te należą do różnych generacji rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia.

Uwzględniając kryteria włączenia pacjentów do terapii rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji w ramach programu lekowego, ocenia się, iż technologią opcjonalną dla simoktokog alfa – Nuwiq® (rekombinowanych VIII czynnik krzepnięcia IV generacji) jest każdy inny rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia minimum drugiej generacji dostępny w Polsce tj. Advate®, Helixate NexGen®, Kogenate Bayer®, NovoEight® oraz ReFacto AF®, natomiast refundowaną technologią opcjonalną, która jest stosowana obecnie i może zostać zastąpiona przez simoktokog alfa (Nuwiq®) jest Advate® oraz Kogenate Bayer®.

Tabela 1. Zestawienie rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia dostępnych w Polsce [14, 15]

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Kategoria dostępności	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Recombinate 250 IU/5 ml		proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	250 j.m./5 ml		5909991061401 5909991063689	
		proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	250 j.m./10 ml		5909990083343 5909990736973	
Recombinate 250 IU/10 ml		proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	500 j.m./5 ml		5909991061449 5909991063696	
		proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	500 j.m./10 ml		5909990083350 5909990736980	
Recombinate 500 IU/5 ml	Octocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	1000 j.m./5 ml		5909991061678 5909991063672	Baxter Polska Sp. z o.o.
		proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	1000 j.m./10 ml		5909990736997 5909990083398	
Recombinate 1000 IU/10 ml		proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	250 j.m.		5909990955800 5909990224302	
		proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	500 j.m.		5909990955824 5909990224333	
Advate 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Octocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	1000 j.m.	Rpz	5909990955831 5909990224340	Baxter S.A.
			1500 j.m.		5909990955848 5909990224357	
Advate 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			2000 j.m.		5909990697441	
			3000 j.m.		5909990697458	

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Kategoria dostępności	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Helixate NexGen 250 j.m. – proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Octocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	250 j.m.	Rzp	5909990008308	Bayer Pharma AG
Helixate NexGen 500 j.m. – proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			500 j.m.		5909990008322	
Helixate NexGen 1000 j.m. – proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			1000 j.m.		5909990008339	
Helixate NexGen 2000 j.m. – proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			2000 j.m.		-	
Helixate NexGen 3000 j.m. – proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			3000 j.m.		-	
Kogenate Bayer 250 j.m.–proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			250 j.m.		5909990009794	
Kogenate Bayer 500 j.m.–proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			500 j.m.		5909990020775	
Kogenate Bayer 1000 j.m.–proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			1000 j.m.		5909990009886	
Kogenate Bayer 2000 j.m.–proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			2000 j.m.		5909990020799	
Kogenate Bayer 3000 j.m.–proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			3000 j.m.		5909990635160	
					5909990635153	
					5909990816354	
					5909990816361	

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Kategoria dostępności	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
NovoEight 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Turoctocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	250 j.m.	Rzp	-	Novo Nordisk A/S
NovoEight 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			500 j.m.		-	
NovoEight 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			1000 j.m.		-	
NovoEight 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			1500 j.m.		-	
NovoEight 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			2000 j.m.		-	
NovoEight 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			3000 j.m.		-	
Refacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			250 j.m.		5909991029067	
Refacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Muroctocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	500 j.m.	Rzp	5909990880805	Pfizer Ltd.
Refacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			1000 j.m.		5909990880843	
Refacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			2000 j.m.		5909990880850	
Refacto AF 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			3000 j.m.		5909990880867	

Rp – leki wydawane z przepisu lekarza; Rpz - leki wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Tabela 2. Program lekowy B.15 - „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

Zajęcia świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powiklanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespołu Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</b></p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkiej) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p><b>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi).</b></p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p><b>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</b></p> <p>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynnik osoczo pochodny (ludzkiej), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji;</p> <p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.</p> <p><b>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1</b></p>	<p><b>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</b></p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2- 3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</p> <p>2) czynnik IX osoczo pochodny:</p> <p>25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p>3) czynnik IX rekombinowany:</p> <p>30-60 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p><b>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</b></p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu;</p> <p>2) czynnik IX:</p> <p>25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 razy w tygodniu.</p> <p><b>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</b></p> <p>1) pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8 godzin;</p>	<p><b>1. W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:</b></p> <p>1) badania przesiewowe:</p> <p>a) czas krwawienia (metoda Copley/aj),</p> <p>b) czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (aPTT),</p> <p>c) czas protrombinowy (PT),</p> <p>d) czas trombinowy (TTT);</p> <p>2) wykonanie testu korekcyjnego osoczem prawidłowym;</p> <p>3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;</p> <p>4) antygen czynnika von Willebranda (vWF:Ag);</p> <p>5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);</p> <p>6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR);</p> <p>7) morfologia krwi.</p> <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1- 7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Ocena skuteczności leczenia</b></p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <p>1) RTG stawów - nie częściej niż raz w roku;</p> <p>2) USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku;</p> <p>3) NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.</p> <p><b>2.2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie</b></p>

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o miarnej niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wynagrodzenie zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:</p> <p>1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o miarnej niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;</p> <p>2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o</p>	<p>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 12 godzin;</p> <p>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.;</p> <p>4) dziesiąta doba (złociste szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego: 30 do 60 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymanie się inhibitora w miarę ponisej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>	<p>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.</p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) aminotransferaza alaninowa (ALT) co najmniej raz w roku;</li> <li>2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;</li> <li>3) obecność przeciwciał anti-HBs;</li> <li>4) obecność antygeny HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciał anti-HBc i anty-HBe, DNA HBV;</li> <li>5) przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;</li> <li>6) przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;</li> <li>7) USG naczyń w okolicy dościsła żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;</li> <li>8) badanie ogólne moczu.</li> </ol> <p>2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czas częściowej tromboblastyny po aktywacji (aPTT);</li> <li>2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</li> </ol> <p>2.4. Oznaczanie inhibitora:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;</li> <li>2) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy;</li> <li>3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;</li> </ol>



Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przerwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p> <p><b>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub modułu programu</b> (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego - w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;</li> <li>2) ukończenie 18 roku życia.</li> </ol> <p><b>6. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.</p> <p>W przypadku niewykyrcia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.</p> <p>W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</li> <li>2) Uzupelnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</li> <li>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ. Informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

Tabela 3. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających VIII czynnik krzepnięcia (26 produktów leczniczych – 9 osoczopochodnych i 17 rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia – finansowane ze środków publicznych w leczeniu hemofilii A) [15]

Substancja czynna	Złazek, proszek i forma laktu	Zawartość opaku	Kod EAN lub inny kod identyfikacyjny kodów EAN	Termin wyprawy w życie decyzji / okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Uregulowana cena zrytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wynalazek limitu finansowania [zł]	Zaliczek z opłatami programu lekowego określonego zakres refundacji	Porównanie udziału / Wynalazek / opłaty fundacyjne brutto
Factor VIII coagulationis humanus	Berlatte 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m.	1 fiolek (+ rozp.)	5909990928057	2014-07-01	1090,2 Factor VIII coagulationis humanus	2467,07	2590,42	2143,26	8,15	bezpłatnie / 0,00
	Berlatte 250, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 250 j.m.	1 fiolek (+ rozp.)	5909990928033			616,77	647,61	535,82		
	Berlatte 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	1 fiolek (+ rozp.)	5909990928040			1233,53	1295,21	1071,63		
	Inmunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiolek	1 fiolek, subs. (+ 1 rozp. + 1 zest.)	5909990573615			1423,44	1494,61	1494,61		
	Inmunate 250 IU FVIII/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiolek	1 fiolek, subs. (+ 1 rozp. + 1 zest.)	5909990573554			355,86	373,65	373,65		
	Inmunate 500 IU FVIII/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiolek	1 fiolek, subs. (+ 1 rozp. + 1 zest.)	5909990573561			711,72	747,31	747,31		
	Octanate 1 000 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 amp.	5909990825349			2041,2	2143,26	2143,26		
	Octanate 250 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 amp.	5909990825301			510,3	535,82	535,82		
	Octanate 500 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 amp.	5909990825332			1020,6	1071,63	1071,63		

Substancja czynna	Skład, sposób i dawka leku	Zwrotność opak.	Kod EAN EBR tętny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wyjścia w życie decyzji / okres obowiązywania decyzji	Grupa lecznicza	Uśredniona cena sztytu [zł]	Cena hurtowa zawieszki [zł]	Wydatek liniowy Emansjonanta [zł]	Zaliczenie z cennik przebiegu leczniczego aktywnego zawieszki rehabilitacji	Forma odpłatności / Wydatek opłaty twierdzenia biorecy
Octoseng alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990224302	2014-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinans	839,70	881,69	759,78	B.15	bezpłatnie / 0,00
	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990224333	2014-01-01		1 679,40	1 763,37	1 519,56		
	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990224340	2014-07-01		3 603,96	3 784,16	3 039,12		
	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990224357	2014-01-01		5 038,20	5 290,11	4 558,68		
	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990697441	2014-01-01		6 717,60	7 053,48	6 078,24		
	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990697458	2014-01-01		10 076,40	10 580,22	9 117,36		
	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990020775	2014-07-01		734,40	771,12	759,78		
	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990020782	2014-07-01		1 468,80	1 542,24	1 519,56		
	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990020799	2015-03-01		2 894,40	3 039,12	3 039,12		

Substancja czynna	Stosunek substancji i dawki leku	Zwrotność opak.	Kod EAN EHS inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wyjścia w życie decyzji / okres obowiązywania decyzji	Grupa licencyjna	Urywkowa cena zrybn [zł]	Cena hurtowa zrybn [zł]	Wydatki liniowe Emisji-wentylacji [zł]	Zalicznik z epilem programu teleopiegi określającego zakres rehabilitacji	Forma odpłatności / Wydatki opłaty swiadczono biorecy			
	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łecznik fiol.)	5909990633153	2015-03-01		5 788,80	6 078,24	6 078,24					
	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łecznik fiol.)	5909990816361	2015-03-01		8 683,20	9 117,36	9 117,36					
	Recombinate 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastery	5909990083398	2014-07-01		2 898,72	3 043,66	3 039,12					
	Recombinate 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastery	5909990736997	2014-07-01		2 898,72	3 043,66	3 039,12					
	Recombinate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastery	5909990083343	2014-07-01		724,68	760,91	759,78					
	Recombinate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastery	5909990736973	2014-07-01		724,68	760,91	759,78					
	Recombinate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastery	5909990083350	2014-07-01		1 449,36	1 521,83	1 519,56					

Substancja czynna	Stażwa, proszek i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN lub inny kod identyfikacyjny kodowi EAN	Termin wyjęcia w trybie decyzji / okres obowiązywania decyzji	Grupa licencyjna	Uregulowana cena zrybn [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wydatki licencji Emisji-wariantu [zł]	Zaliczenie z opłatami programu teleopiegi określającego zakres realizacji	Porównanie oddziaływania / Wydatki dopłaty świadczenia zdrowotnego
	Recombinatne 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736980	2014-07-01		1 449,36	1 521,83	1 519,56		

#### **4. Charakterystyka ocenianej interwencji i technologii opcjonalnej**

Poniżej w tabeli (Tabela 4) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianej interwencji – rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji - simoktokog alfa (Nuwiq®), opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zestawiono także najważniejsze informacje z ChPL dotyczące innych rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji - Advate®, oraz Kogenate Bayer®, które są dostępne i finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Tabela 4. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego – oceniana interwencja (Nuwig®) oraz refundowana technologia opcjonalna (Advate® i Kogenate Bayer®)

Cecha	Nuwig® [17]	Advate® [18]	Kogenate Bayer® [19]
Nazwa produktu leczniczego	Nuwig 250 j.m. / 500 j.m. / 1000 j.m. / 2000 j.m. (w zależności od wielkości opakowania) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.	ADVATE 250 IU / 500 IU / 1000 IU / 1500 IU / 2000 IU / 3000 IU / 250 IU / 500 IU / 1000 IU / 1500 IU (w zależności od wielkości opakowania i składu) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.	KOGENATE Bayer 250 j.m. / 500 j.m. / 1000 j.m. / 2000 j.m. / 3000 j.m. / 250 j.m. / 500 j.m. / 1000 j.m. / 2000 j.m. / 3000 j.m. (w zależności od wielkości opakowania i składu) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Skład jakościowy i ilościowy	Każda folka zawiera nominalnie 250 j.m. / 500 j.m. / 1000 j.m. / 2000 j.m. (w zależności od wielkości opakowania) ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia (rDNA), simotokog alfa.  Nuwig zawiera około 100/200/400/800 (w zależności od wielkości opakowania) j.m./ml ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia (rDNA), simotokogu alfa po rekonstytucji. Aktywność [j.m.] została określona przy użyciu metody chromogennej zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista Nuwig wynosi około 9500 j.m./mg białka.  Simotokog alfa (ludzki VIII czynnik krzepnięcia (rDNA)) to oczyszczone białko zawierające 1440 aminokwasów. Jego cząsteczka zawiera sekwencję aminokwasową porównywalną z sekwencją aminokwasową czynnika VIII o strukturze 90 + 80 kDa (czyli pozbawionego domeny B). Nuwig jest wytwarzany techniką rekombinacji DNA w genetycznie zmodyfikowanych komórkach zarodkowych nerki człowieka (HEK 293F). Podczas procesu wytwarzania jak i do finalnego produktu leczniczego nie są dodawane materiały pochodzenia zwierzęcego bądź ludzkiego.	Każda folka zawiera nominalnie 250 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokoгу alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 50 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokoгу alfa). Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 000 - 10 000 IU/mg białka. Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (leżogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.	Dla wielkości opakowania Kogenate Bayer 250 j.m.:  Każda folka zawiera nominalnie 250 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki metodą chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.  Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 250 j.m zawiera około 100 j.m. (250 ml/2,5 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.  Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych [j.m.] w oparciu o wzorec WHO. Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka. Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek: biały do białego kruchy proszek.	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka. Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przeźroczysty, bezbarwny

Kochs	Nuweg® [37]	Advate® [18]	Kogenon Bayer® [19]
	<p>Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przetrzycista, bezbarwna ciecz.</p>	<p>Rozpuszczalnik: przetrzycisty i bezbarwny roztwór.</p>	<p>roztwór. Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.</p>
<p><b>Wskazania do stosowania</b></p>	<p>Zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Nuweg może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.</p>	<p>Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.</p>	<p>Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda. Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii. <u>Wcześniej nieleczani pacjenci</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nuweg u wcześniej nieleczonych pacjentów. <b>Dawkowanie</b> Dawkowanie oraz długość terapii zastępczej zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.</p>	<p>Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej. <b>Dawkowanie</b> Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).</p>	<p>Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii. <b>Dawkowanie</b> Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczowego czynnika VIII). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego. <b>Leczenie na żądanie</b> Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru: I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) × pożądaną przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) × 0,5 II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = 2 × ilość podanych j.m. / masa ciała (kg)</p>
<p>Liczba jednostek podawanego czynnika VIII jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.) zgodnych z obowiązującym standardem dla produktów czynnika VIII zatwierdzonym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona albo procentowo (w stosunku do prawidłowego osocza ludzkiego), albo w jednostkach międzynarodowych (zgodnie z międzynarodowym standardem dla czynnika VIII w osoczu).</p>	<p>Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.</p>	<p><b>Leczenie dożylne</b> Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg</p>	



Kochs	Nasdaq® [17]	Aktivate® [18]	Kogenate Bivalve® [19]																														
	<p>Leczenie na żądanie</p> <p>Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII jest oparte na badaniach empirycznych dowodzących, iż 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała podwyższa aktywność czynnika VIII w osoczu o około 2% normalnej aktywności lub o 2 j.m./dl.</p> <p>Wymagana dawka jest obliczana na podstawie następującego wzoru:</p> <p>I. Wymagana liczba jednostek czynnika VIII = masa ciała (kg) x wymagany wzrost aktywności czynnika VIII (% lub j.m./dl) x 0,5 (j.m./kg lub j.m./dl)</p> <p>II. Oczekiwany wzrost aktywności czynnika VIII (% prawidłowego) = 2 x liczba podanych j.m. / masa ciała (kg)</p> <p>Dawka oraz częstość podawania produktu leczniczego powinny być zawsze indywidualnie dostosowane do skuteczności klinicznej w danym przypadku.</p> <p>W następujących przypadkach krwotoków, aktywność czynnika VIII nie powinna spaść poniżej podanego poziomu aktywności osoczowej (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna w ustaleniu dawek w przypadkach krwawień i zabiegów operacyjnych.</p> <table border="1" data-bbox="311 347 486 884"> <thead> <tr> <th>Nasilienie krwotoku/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego</th> <th>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub j.m./dl)</th> <th>Częstość podawania (godziny)/ Długość trwania terapii (dni)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Krwotok</td> <td>20-40</td> <td>Powtarzać co 12-24 godzin. Co najmniej 1 dzień aż do</td> </tr> </tbody> </table>	Nasilienie krwotoku/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub j.m./dl)	Częstość podawania (godziny)/ Długość trwania terapii (dni)	Krwotok	20-40	Powtarzać co 12-24 godzin. Co najmniej 1 dzień aż do	<p>masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymagana dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:</p> <p>Wymagana ilość jednostek (IU) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5</p> <p>W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:</p> <p>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</p> <table border="1" data-bbox="662 918 901 1444"> <thead> <tr> <th>Nasilienie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego</th> <th>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</th> <th>Częstość dawkowania (godziny)/ Okres leczenia (dni)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Krwawienie</td> <td>20-40</td> <td>Powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.</td> </tr> <tr> <td>Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Nasilienie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Okres leczenia (dni)	Krwawienie	20-40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.	Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.			<p>Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII). Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla porządkujących minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:</p> <table border="1" data-bbox="837 1478 997 2083"> <thead> <tr> <th>Nasilienie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego</th> <th>Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)</th> <th>Częstość dawkowania (godziny)/ Długość trwania leczenia (dni)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Krwotok</td> <td>20-40</td> <td>Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.</td> </tr> <tr> <td>Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak</td> <td>30-60</td> <td>Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.</td> </tr> <tr> <td>Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie</td> <td>60-100</td> <td>Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia</td> </tr> </tbody> </table>	Nasilienie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Długość trwania leczenia (dni)	Krwotok	20-40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.	Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej.			Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.	Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie	60-100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia
Nasilienie krwotoku/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub j.m./dl)	Częstość podawania (godziny)/ Długość trwania terapii (dni)																															
Krwotok	20-40	Powtarzać co 12-24 godzin. Co najmniej 1 dzień aż do																															
Nasilienie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Okres leczenia (dni)																															
Krwawienie	20-40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.																															
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.																																	
Nasilienie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Długość trwania leczenia (dni)																															
Krwotok	20-40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.																															
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej.																																	
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.																															
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie	60-100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia																															

Kacha	Nuroq® [57]	Adiate® [18]	Kogonata Beyve® [19]																								
mięśni lub jamy ustnej	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1136 338 1295 909">Bardziej nasilony wylew krwi do stawów, krwawienie do mięśni lub krwiak</td> <td data-bbox="896 338 1136 909">30-60</td> <td data-bbox="657 338 896 909">Powtarzać infuzję co 12-24 godzin przez 3-4 dni lub więcej aż do momentu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="721 338 896 909">Krwotoki zagrażające życiu</td> <td data-bbox="481 338 721 909">60-100</td> <td data-bbox="178 338 481 909">Powtarzać infuzję co 8-24 godzin aż do momentu ustąpienia zagrożenia.</td> </tr> </table>	Bardziej nasilony wylew krwi do stawów, krwawienie do mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 12-24 godzin przez 3-4 dni lub więcej aż do momentu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.	Krwotoki zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godzin aż do momentu ustąpienia zagrożenia.	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="593 909 1295 1462">krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak</td> <td data-bbox="354 909 593 1462">60-100</td> <td data-bbox="178 909 354 1462">wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="178 909 593 1462">Krwawienia zagrażające życiu</td> <td data-bbox="178 909 178 1462"></td> <td data-bbox="178 909 178 1462">Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 - 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.</td> </tr> </table>	krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	60-100	wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.	Krwawienia zagrażające życiu		Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 - 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1136 1462 1295 2087">wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)</td> <td data-bbox="896 1462 1136 2087">30-60</td> <td data-bbox="657 1462 896 2087">zagrożenia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="976 1462 1136 2087">Zabiegi chirurgiczne</td> <td data-bbox="737 1462 976 2087">80-100 (okres przed- i pooperacyjny)</td> <td data-bbox="497 1462 737 2087">Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="178 1462 657 2087">Mocle, włączając ekstrakcję zęba</td> <td data-bbox="178 1462 178 2087"></td> <td data-bbox="178 1462 178 2087">a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (i.m./dl).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="178 1462 178 2087">Duże</td> <td data-bbox="178 1462 178 2087"></td> <td data-bbox="178 1462 178 2087">b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować</td> </tr> </table>	wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	30-60	zagrożenia.	Zabiegi chirurgiczne	80-100 (okres przed- i pooperacyjny)	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.	Mocle, włączając ekstrakcję zęba		a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (i.m./dl).	Duże		b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować
Bardziej nasilony wylew krwi do stawów, krwawienie do mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 12-24 godzin przez 3-4 dni lub więcej aż do momentu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.																									
Krwotoki zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godzin aż do momentu ustąpienia zagrożenia.																									
krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	60-100	wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.																									
Krwawienia zagrażające życiu		Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 - 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.																									
wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	30-60	zagrożenia.																									
Zabiegi chirurgiczne	80-100 (okres przed- i pooperacyjny)	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.																									
Mocle, włączając ekstrakcję zęba		a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (i.m./dl).																									
Duże		b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować																									
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="561 338 1295 909">Zabieg chirurgiczny</td> <td data-bbox="322 338 561 909">30-60</td> <td data-bbox="178 338 322 909">Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="178 338 561 909">Drobnny zabieg chirurgiczny w tym ekstrakcja zęba</td> <td data-bbox="178 338 178 909"></td> <td data-bbox="178 338 178 909">Powtarzać infuzję co 8-24 godzin aż do momentu odpowiedniego zagojenia rany, potem kontynuować terapię przez co najmniej 7 kolejnych dni w celu utrzymania aktywności</td> </tr> </table>	Zabieg chirurgiczny	30-60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia.	Drobnny zabieg chirurgiczny w tym ekstrakcja zęba		Powtarzać infuzję co 8-24 godzin aż do momentu odpowiedniego zagojenia rany, potem kontynuować terapię przez co najmniej 7 kolejnych dni w celu utrzymania aktywności	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="434 909 1295 1462">Zabiegi chirurgiczne</td> <td data-bbox="194 909 434 1462">30-60</td> <td data-bbox="178 909 194 1462">Co 24 godziny (12 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="178 909 434 1462">Drobnie Włącznie z ekstrakcją zębów</td> <td data-bbox="178 909 178 1462"></td> <td data-bbox="178 909 178 1462">Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6</td> </tr> </table>	Zabiegi chirurgiczne	30-60	Co 24 godziny (12 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.	Drobnie Włącznie z ekstrakcją zębów		Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="178 1462 178 2087">Duże</td> <td data-bbox="178 1462 178 2087"></td> <td data-bbox="178 1462 178 2087">Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6</td> </tr> </table>	Duże		Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6										
Zabieg chirurgiczny	30-60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia.																									
Drobnny zabieg chirurgiczny w tym ekstrakcja zęba		Powtarzać infuzję co 8-24 godzin aż do momentu odpowiedniego zagojenia rany, potem kontynuować terapię przez co najmniej 7 kolejnych dni w celu utrzymania aktywności																									
Zabiegi chirurgiczne	30-60	Co 24 godziny (12 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.																									
Drobnie Włącznie z ekstrakcją zębów		Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6																									
Duże		Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6																									

Kacha	Numer® [17]	Adwate® [18]	Kognata Biwy® [19]					
	<table border="1" data-bbox="1193 344 1286 889"> <tr> <td data-bbox="1193 344 1254 889">czynnika VIII na poziomie 30–60% (I.m./dl).</td> </tr> </table> <p><b>Profilaktyka</b></p> <p>W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A powinno się podawać czynnik VIII w dawce 20–40 I.m. na kg masy ciała w odstępach 2–3 dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne może być podawanie leku w krótszych odstępach czasu lub w większych dawkach.</p> <p>W trakcie leczenia zalecane jest oznaczanie poziomów czynnika VIII w celu ustalenia odpowiedniej dawki i częstości podawania powtarzanych infuzji. Zwiększa w przypadku większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie terapii zastępczej poprzez kontrolowanie wskaźników krzepnięcia (aktywność czynnika VIII w osoczu).</p> <p>Odpowiedź na leczenie z użyciem czynnika VIII może różnić się u poszczególnych pacjentów, co wyrażać się może różnymi okresami półtrwania oraz różnym poziomem odzysku.</p> <p><b> Dzieci i młodzież</b></p> <p>Dawkowanie jest takie samo u dorosłych i dzieci, jednak u dzieci mogą być wymagane krótsze odstępy czasu między kolejnymi dawkami lub większe dawki.</p> <p>Nie ma dostępnych danych dla dzieci w wieku poniżej 2 lat.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Podanie dożylnie.</p> <p>Zaleca się podawanie nie więcej niż 4 ml na minutę.</p>	czynnika VIII na poziomie 30–60% (I.m./dl).	<table border="1" data-bbox="751 916 1286 1449"> <tr> <td data-bbox="751 916 1193 1449"></td> <td data-bbox="1193 916 1286 1449"> <p>– 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).</p> </td> </tr> </table> <p>Dawkę leku oraz częstość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.</p> <p>Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednio oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwiększa w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach in vivo oraz wykazując różnicowane wartości czasu półtrwania.</p>		<p>– 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).</p>	<table border="1" data-bbox="1018 1476 1286 2080"> <tr> <td data-bbox="1018 1476 1193 2080"></td> <td data-bbox="1193 1476 1286 2080"> <p>Infuzję ciągłą (w I.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.</p> </td> </tr> </table> <p>Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.</p> <p>W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne (osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.</p> <p><b>Infuzja ciągła</b></p> <p>Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.</p> <p>Szybkość infuzji (w I.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w I.m./ml)</p> <p>Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze</p>		<p>Infuzję ciągłą (w I.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.</p>
czynnika VIII na poziomie 30–60% (I.m./dl).								
	<p>– 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).</p>							
	<p>Infuzję ciągłą (w I.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.</p>							

Kocha	Numer® [57]	Adwate® [18]	Kogenate Bayer® [19]
		<p><b>Profilaktyka</b> W długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.</p> <p><b>Sposób podawania</b> Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.</p> <p>Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.</p> <p>Po rekonstrukcji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.</p>	<p>zbornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbátu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichloru winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.</p> <p><b>Profilaktyka</b> W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.</p> <p>W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszych wiekach, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.</p> <p><b>Pacjenci z inhibitorami</b> Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidziany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mieszanymi inhibitorami, przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec</p>

Kecha	Numer <sup>o</sup> [57]	Adnotacj <sup>e</sup> [18]	Kogenate Bayer <sup>o</sup> [19]
Właściwości	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne:	Grupa farmakoterapeutyczna: leki	<p>antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Podanie dożylnie.</p> <p>Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/ml/h).</p> <p><u>Infuzja cięła</u> Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII. Przykład: u pacjenta wagiącego 75 kg z klirensiem 3 ml/h/kg, początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 l.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w l.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (l.m./ml).</p> <p>Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.</p> <p>Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania: klirens = szybkość infuzji / aktualny poziom rFVIII.</p> <p>Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne:</p>

Kochs	Nuvaq® [157]	Advate® [158]	Kogenate Bayer® [159]
<p><b>farmako-dynamiczne</b></p>	<p>czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02</p> <p>Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząstecek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda), które spełniają różne funkcje fizjologiczne. Po podaniu dożylnym u pacjentów z hemofilią, czynnik VIII łączy się z czynnikiem von Willebranda w krwioobiegu pacjenta. Aktywny czynnik VIII działa jako kofaktor aktywnego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywny czynnik X. Aktywny czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrinogen we włóknik, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest sprzężoną z płcią, dziedziczną chorobą krwi, spowodowaną zmniejszonym poziomem czynnika VIII:C, co powoduje obfite krwawienie do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, albo samoistnie, albo jako rezultat urazu chirurgicznego lub chirurgicznego. W terapii zastępczej zwiększa się poziom czynnika VIII w osoczu, w związku z czym następuje tymczasowa korekta niedoboru czynnika VIII i zmniejszenie tendencji do krwawienia.</p> <p>Immunogenność Nuvaq badano w badaniach klinicznych z udziałem 135 leczonych wcześniej pacjentów z ciężką hemofilią A (74 dorosłych i 61 dzieci). U żadnego z pacjentów nie wystąpiły inhibitory.</p> <p>W badaniu klinicznym z udziałem 32 dorosłych z ciężką hemofilią A mediana profilaktycznego stosowania produktu leczniczego Nuvaq wyniosła 466,7 I.m./kg/miesiąc. Mediana dawki leczącej epizody krwawienia międzymiesiączkowego wyniosła 33,0 I.m./kg w przypadku tych pacjentów, którzy stosowali profilaktykę. W innym badaniu klinicznym 22 dorosłych pacjentów było leczonych na żądanie, łącznie 986 epizodów krwawienia było leczonych z medianą dawki</p>	<p>przeciwniekrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02</p> <p>Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząstecek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteina, która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.</p> <p>Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrinogen w fibrinę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.</p>	<p>czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02</p> <p><b>Mechanizm działania</b></p> <p>Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda (vWF) składa się z dwóch cząstecek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X.</p> <p>Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrinogen w fibrinę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych.</p> <p>Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrownienia niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.</p> <p><b>Działania farmakodynamiczne</b></p> <p>Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy in vitro biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu KOGÉNATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.</p>

Kocha	Niswag® [17]	Adiate® [18]	Kogonate Bayer® [19]
<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>wynoszącą 30,9 j.m./kg. Ogólnie drobne krwawienia wymagały nieco niższych, a poważniejsze krwawienia wymagała nawet trzykrotnie wyższych dawek od mediany.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> Dane uzyskano od 29 leczonych wcześniej dzieci w wieku od 2 do 5 lat, 31 dzieci w wieku od 6 do 12 lat i jednego nastolatka w wieku 14 lat. Mediana dawki na infuzję profilaktyczną wynosiła 37,8 j.m./kg. Dwudziestu pacjentów stosowało medianę dawki ponad 45 j.m./kg. Mediana zużycia produktu leczniczego Nuwig do celów profilaktycznych na miesiąc wynosiła 521,9 j.m./kg. Wyższa mediana dawki produktu leczniczego Nuwig była wymagana do leczenia krwawień u dzieci (43,9 j.m./kg) w porównaniu z dorosłymi (33,0 j.m./kg) i wyższa mediana dawki była wymagana do leczenia krwawień o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w porównaniu z drobnymi (78,2 j.m./kg wobec 41,7 j.m./kg). Młodsze dzieci ogólnie wymagały mniejszej mediany dawek (6–12 lat: 43,9 j.m./kg; 2–5 lat: 52,6 j.m./kg). Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Nuwig w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII) (stosowanie u dzieci i młodzieży).</p>	<p>Baxter AG Industriestrasse 67 A-1221 Wiedeń Austria</p>	<p>Bayer Pharma AG 13342 Berlin Niemcy</p>
<p>Data wydania I numer pierwszego</p>	<p>22 lipca 2014 r. EU/N/14/936/001 EU/N/14/936/002</p>	<p>2 marca 2004 r. EU/1/03/271/001, EU/1/03/271/011, EU/1/03/271/002, EU/1/03/271/012,</p>	<p>4 sierpnia 2000 r. EU/1/00/143/004 EU/1/00/143/005</p>

Kachs	Numerq* [17]	Aktuare* [18]	Kognacna Bawp* [19]
pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/A/14/936/003 EU/A/14/936/004	EU/1/03/271/003, EU/1/03/271/013, EU/1/03/271/004, EU/1/03/271/014, EU/1/03/271/005, EU/1/03/271/015, EU/1/03/271/006, EU/1/03/271/016, EU/1/03/271/007, EU/1/03/271/017, EU/1/03/271/008, EU/1/03/271/018, EU/1/03/271/009, EU/1/03/271/019, EU/1/03/271/010, EU/1/03/271/020	EU/1/00/143/006 EU/1/00/143/010 EU/1/00/143/012 EU/1/00/143/007 EU/1/00/143/008 EU/1/00/143/009 EU/1/00/143/011 EU/1/00/143/013



## 5. Wytyczne, standardy i rekomendacje kliniczne dotyczące zapobiegania i leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią A

W celu odnalezienia wytycznych, standardów i rekomendacji klinicznych dotyczących profilaktyki i leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią A, a także oceny aktualnej sytuacji dotyczącej tego wskazania w Polsce i na świecie przeszukano m.in. następujące bazy informacji medycznej:

- *National Guideline Clearinghouse (NGC),*
- *Trip Database,*
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),*

oraz strony internetowe instytucji polskich i zagranicznych (towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia 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 (NHF),*
- *The Haemophilia Society.*

a także wykorzystano wyszukiwarkę Google. Szczegółowe informacje odnośnie do wykorzystanych źródeł informacji medycznej, sposobu oraz okresu ich przeszukania zamieszczono w Analizie Klinicznej będącej częścią raportu HTA dla produktu leczniczego Nuwiq® w ocenianym wskazaniu.

## 5.1. Zalecenia polskie

W pracy Windyga 2008 [7] przedstawiono zasady postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych spowodowanych niedoborem czynników krzepnięcia krwi (hemofilia A i B), opracowane przez Grupę Roboczą ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Zalecenia oparto na wynikach badań klinicznych opublikowanych w międzynarodowym piśmiennictwie i odzwierciedlają one aktualny na dzień wydania rekomendacji stan wiedzy w omawianym przedmiocie.

### **Zalecenia przy wyborze koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych stosowanych w leczeniu krwawień w hemofilii A i B:**

1. w profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów;
2. ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza dzieci oraz wszystkich pacjentów, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV;
3. w wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów cz. VIII zawierających czynnik von Willebranda. Decyzję o zastosowaniu takich koncentratów podejmuje klinicysta z dużym doświadczeniem w leczeniu hemofilii;
4. lekiem hemostatycznym z wyboru w leczeniu krwawień u chorych na łagodną hemofilię A jest desmopresyna. Jeśli odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca lub występują przeciwwskazania do stosowania desmopresyny lub pojawiają się działania niepożądane po jej zastosowaniu, zachodzi konieczność włączenia leczenia substytucyjnego;
5. nie poddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone i krioprecypitat nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia a liofilizowane koncentraty nie są dostępne;
6. nie zalecamy stosowania koncentratów zespołu protrombiny w leczeniu krwawień w hemofilii B, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych;
7. w wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak inhibitory fibrynolizy i hemostatyczne środki działające miejscowo. [7]

### Zalecenia dotyczące profilaktyki hemofilii A i B:

1. u każdego pacjenta z ciężką hemofilią A lub B należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień;
2. dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek cz. VIII lub cz. IX w ramach pierwotnej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważamy:
  - a) w hemofilii A: podawanie cz. VIII w dawce 25–40 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień,
  - b) w hemofilii B: podawanie cz. IX w dawce 25–50 j.m./kg 2–3 razy w tygodniu;u części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część pacjentów będzie wymagała większych dawek i/lub ich częstszego podawania;
3. pierwotną profilaktykę należy stosować co najmniej do 18 r.ż., choć u części pacjentów zaprzestanie profilaktycznego stosowania cz. VIII lub cz. IX nie będzie możliwe z powodu nawracających krwawień;
4. krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u pacjentów nie objętych profilaktyką;
5. u pacjentów nie objętych pierwotną profilaktyką należy dążyć do włączenia wtórnej profilaktyki. Dawki czynnika VIII lub IX w pierwotnej i wtórnej profilaktyce są takie same;
6. decyzje o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki cz. VIII lub cz. IX, zastosowaniu lub nie wkłucia do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii;
7. w czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci powinni być poddawani regularnym badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia;
8. nowoczesne leczenie hemofilii, niezależnie od tego czy polega na profilaktyce czy na stosowaniu koncentratów w trybie „na żądanie”, opiera się na terapii domowej. Początkowo rodzice, a następnie sami pacjenci powinni nabyć umiejętności wykonywania dożylnych wstrzyknięć koncentratów czynników krzepnięcia;
9. w przypadku często nawracających krwawień do określonego stawu lub mięśnia u pacjenta nie objętego pierwotną ani wtórną profilaktyką, należy zastosować przez kilka tygodni lub miesięcy regularne wstrzyknięcia cz. VIII lub cz. IX (tzw. krótkoterminowa profilaktyka) w celu

zahamowania krwawień. W okresie krótkoterminowej profilaktyki należy stosować fizjoterapię, która przyspiesza powrót do zdrowia;

10. u każdego pacjenta z ciężką hemofilią, który przeżył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową wtórną profilaktykę z zastosowaniem koncentratów cz. VIII lub cz. IX. [7]

## 5.2. Zalecenia zagraniczne

W Tabeli 5 szczegółowo przedstawiono wytyczne i zalecenia kliniczne znaczących instytucji światowych, europejskich, brytyjskich, amerykańskich i australijskich, które dotyczą postępowania w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A.

Wszystkie odnalezione zalecenia i rekomendacje kliniczne wśród technologii lekowych rekomendowanych i stosowanych w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A wymieniają liofilizowane koncentraty czynnika VIII wytwarzane z osocza ludzkiego (koncentraty osoczopochodne) oraz liofilizowane koncentraty czynnika VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane). W trzech dokumentach wytycznych stwierdzono, że rekombinowane koncentraty czynnika VIII stanowią terapię z wyboru u pacjentów z hemofilią A [10, 11, 12]. W wytycznych MASAC, podkreśla się, że ryzyko zakażenia wirusowego w przypadku stosowania rekombinowanych koncentratów czynnika VIII jest znacznie mniejsze niż w przypadku koncentratów osoczopochodnych z uwagi na brak wykorzystania białka pochodzącego z osocza ludzkiego lub zwierzęcego w procesie produkcji rekombinowanych czynników krzepnięcia co najmniej trzeciej generacji. W rekomendacjach brytyjskich wskazano, iż pacjenci z hemofilią powinni być leczeni rekombinowanymi koncentratami, zwłaszcza, jeśli nigdy nie otrzymywali koncentratów osoczopochodnych. W żadnych z odnalezionych rekomendacji nie faworyzowano któregoś z dostępnych produktów leczniczych rekombinowanego czynnika VIII.

Rekombinowany czynnik VIII jest zalecany w profilaktyce hemofilii A u pacjentów bez obecności inhibitora. Wczesne rozpoczęcie profilaktyki u dzieci chorych na hemofilię o ciężkim przebiegu może całkowicie zapobiec lub znacząco zmniejszyć ryzyko krwawień zagrażających życiu, przewlekłej choroby stawów i niepełnosprawności, co powoduje zmniejszenie zapotrzebowania na interwencje chirurgiczne oraz przyczynia się do poprawy zdrowia oraz dobrobytu chorych na hemofilię. Aktualne dane wskazują, że stosowanie profilaktyki przynosi więcej korzyści niż leczenie doraźne. Wyniki badań porównawczych wskazują, że u osób stosujących profilaktykę rzadziej dochodzi

do krwawień. Wydają się również, że osoby te mają mniejsze ryzyko rozwoju inhibitora, odczuwają mniejszy ból i mniejszą niesprawność stawów.

Wśród innych terapii wymienianych w wytycznych, możliwych do zastosowania u pacjentów z hemofilią A, wskazuje się: desmopresynę, antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy) oraz środki pomocnicze jak np. klej fibrynowy. Wytyczne WFH wskazują, że podanie desmopresyny może podnieść poziom czynnika VIII do poziomu (trzy do sześciu razy od poziomu wyjściowego) umożliwiającego kontrolę krwawienia u pacjentów z łagodną oraz prawdopodobnie umiarkowaną hemofilią A.

Tabela 5. Zagraniczne wytyczne/zalecenia praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki i leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią A

Kraj/ Region	Autor i rok wydania zaleceń	Metodyka / źródła finansowania	Porozumienie rekomendacje
Świat	World Federation of Haemophilia (WFH) 2012 [8]	Przegląd systematyczny + konsensus ekspertki / brak danych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WFH rekomenduje stosowanie osoczopochodnych wolnych od wirusów lub rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia zamiast krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza w leczeniu hemofilii i innych wrodzonych szlak krwotocznych;</li> <li>• WFH nie faworyzuje rekombinowanych czy osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia, a ich wybór powinien zostać podjęty w oparciu o lokalne kryteria;</li> <li>• koncentrat FVIII jest leżeniem z wyborem u pacjentów z hemofilią A;</li> <li>• przy nieobecności inhibitora każda jednostka FVIII na kg masy ciała (dożylnie) podnosi poziom FVIII w osoczu o około 2 j.m./dl;</li> <li>• czas półtrwania FVIII wynosi około 8-12 godz.;</li> <li>• poziom FVIII w osoczu pacjenta należy zmierzyć około 15 min po podaniu koncentratu w celu weryfikacji obliczonej dawki;</li> <li>• w celu obliczenia dawki należy pomnożyć masę ciała pacjenta wyrażoną w kilogramach przez pożądaną poziom czynnika w osoczu, a następnie pomnożyć przez 0,5. Przykład: 50 kg x 40 j.m./dl pożądanego poziomu czynnika x 0,5 = 1000 jednostek FVIII;</li> <li>• koncentraty FVIII należy podawać w powolnej, dożylniej iniekcji w tempie nie większym niż 3 ml/min u dorosłych i 100 jednostek/min u małych dzieci, lub zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w ChPL danego produktu leczniczego;</li> <li>• podanie za pomocą infuzji ciągłej zapobiega nagłym wzrostom i spadkom poziomu czynnika i jest uważane przez niektórych za korzystne i bardziej wygodne. Jednak pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem awarii pompy;</li> <li>• infuzja ciągła może prowadzić do obniżenia całkowitej ilości stosowanych koncentratów czynnika krzepnięcia i może być kosztowo-efektywna u pacjentów z ciężką postacią hemofilii. Opłacalność infuzji ciągłej i bólu może zależeć od zastosowanych dawek;</li> <li>• dawka w przypadku wlewu ciągłego powinna być dopasowana na podstawie częstych oznaczeń poziomu FVIII i Mirensu; Koncentraty FVIII o bardzo wysokiej czystości są stabilne w roztworach IV przez co najmniej 24-48 godzin w temperaturze pokojowej z mniej niż 10% utratą siły działania, ciągła infuzja przez podobną liczbę godzin jest możliwa;</li> <li>• w odniesieniu do dawkowania czynników krzepnięcia w leczeniu profilaktycznym poza dotychczasowym protokołem Malmo [25-40 j/kg 3 x w tygodniu w hemofilii A] podano protokoły Utrecht (15-30 j/kg 3 x w tygodniu w hemofilii A).</li> <li>• Koncentraty czynnika VIII stanowią leczenie z wyborem u pacjentów z hemofilią A</li> </ul> <p><b>Leczenie hemofilii A</b></p> <p>Hemofilia jest leczona poprzez podanie brakujących czynników krzepnięcia krwi (leczenie substytucyjne). Osiągane jest to na ogół poprzez dożylnie iniekcje odpowiednich preparatów w ramach leczenia doraźnego (gdą wystąpi krwawienie) lub w ramach profilaktyki (regularne podawanie czynników krzepnięcia w celu zapobieżenia krwawieniom)</p> <p><b>Terapia prowadzona w warunkach domowych</b></p> <p>ChOROZY mogą leczyć się samodzielnie w warunkach domowych. Dzięki temu odpowiednia terapia może zostać zapoczątkowana niezwłocznie po wystąpieniu krwawienia, co wpływa na zmniejszenie ilości zużytych preparatów, skrócenie okresu niepełnosprawności i zapobieganie długotrwałym uszkodzeniom stawów, co z kolei pozwala na utrzymanie u chorego niezależności funkcjonalnej. Terapia prowadzona w warunkach domowych pozwala na prowadzenie możliwie normalnego i aktywnego trybu życia.</p> <p><b>Profilaktyka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wczesne rozpoczęcie profilaktyki u dzieci chorych na hemofilię o ciężkim przebiegu może całkowicie zapobiec lub znacząco zmniejszyć ryzyko krwawień zagrażających życiu, przewlekłej choroby stawów i niepełnosprawności, co powoduje zmniejszenie zapotrzebowania na interwencje chirurgiczne oraz przyczynia się do poprawienia zdrowia oraz dobrobytu chorych na hemofilię.</li> </ul>
Europa	European Association for Haemophilia and associated disorders (EHAD) 2008 [9]	Konsensus ekspertki / grant od firmy Baxter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wczesne rozpoczęcie profilaktyki u dzieci chorych na hemofilię o ciężkim przebiegu może całkowicie zapobiec lub znacząco zmniejszyć ryzyko krwawień zagrażających życiu, przewlekłej choroby stawów i niepełnosprawności, co powoduje zmniejszenie zapotrzebowania na interwencje chirurgiczne oraz przyczynia się do poprawienia zdrowia oraz dobrobytu chorych na hemofilię.</li> </ul>

Kraj/ Region	Autor i rok wydania zabecan	Metodyka / Źródła finansowania	Pozostałe rekomendacje
USA	Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) – 2014 [10]	Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecne dane wskazują, że stosowanie profilaktyki przynosi więcej korzyści niż leczenie doraźne. Wyniki badań porównawczych wskazują, że u osób stosujących profilaktykę rzadziej dochodzi do krwawień. Wydaje się również, że osoby te mają mniejsze ryzyko rozwoju inhibitora, odczuwają mniejszy ból i mniejszą niesprawność stawów.</li> <li>• Profilaktykę pierwotną stosuje się, aby zapobiec krwawieniom i ich powikłaniom. Wprowadza się ją we wczesnych latach życia, często przed wystąpieniem krwawień lub w przypadku pierwszego krwawienia do stawów. Profilaktyka wtórna jest stosowana, aby zapobiec kolejnym krwawieniom i uniknąć przyjmowania czynników krzepnięcia we wczesnym wieku. Profilaktyka wtórna wiąże się z większym ryzykiem uszkodzenia stawów.</li> <li>• Chorzy z hemofilią powinni mieć dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii koncentratami czynników krzepnięcia (w tym rekombinowane, genetycznie modyfikowane czynniki niepochodzące z ludzkiego osocza) na optymalnym poziomie – to poprawia zdrowie fizyczne, wydłuża średnią długość trwania życia i poprawia jakość życia oraz zmniejsza negatywny wpływ czynnika psychospołecznego i ekonomicznego wywołanego omawianym zaburzeniem (krzepliwość krwi) dla pacjenta i jego rodziny.</li> <li>• Profilaktyka powinna być dostępna dla osób z hemofilią – jak wykazano, zapobiega występowaniu przewlekłym chorobom stawów. Profilaktyka również sprzyja zdrowiu i wpływa na dobre samopoczucie oraz ogólnie zmniejsza ciężar odczuwania objawów choroby.</li> </ul> <p>MASAC wśród terapii możliwych do zastosowania w przypadku Hemofilii A wymienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekombinowany koncentrat czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania</li> </ul> <p>W procesie produkcji preparatów III generacji nie stosuje się białka pochodzącego z osocza ludzkiego lub zwierzęcego. Ryzyko zakażenia wirusowego stosując rekombinowane czynniki krzepnięcia jest znacznie mniejsze niż w przypadku koncentratów osoczo pochodnych. Nie wykryto przeciwciał przeciwko wirusom HIV, HBV czy HCV w przypadku żądanych z obecnie dostępnych produktów. rFVIII stanowią leczenie z wyboru u pacjentów z hemofilią A. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekombinowany koncentrat czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania</li> </ul> <p>Wytworzony z linii ludzkich embrionalnych komórek nerki. Jest on połączony z fragmentem Fc ludzkiej IgG, który hamuje degradację lizosomalną przez komórki śródbłonka, tym samym przedłużając okres półtrwania w krążeniu. Brak białka ludzkiego lub zwierzęcego, stosowanego w produkcji. Jest stabilizowany sacharozą i polisorbate 20. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osoczo pochodny koncentrat czynnika IX</li> </ul> <p>• Dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów oraz badań przesiewowych dawców, ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV znacznie się zmniejszyło w porównaniu ze stosowanymi dawniej preparatami z krwi. Nie wykryto przeciwciał przeciwko wirusom HIV, HBV czy HCV w przypadku żądanych z obecnie dostępnych produktów na rynku USA. Pozostała jednak niewielka możliwość przeniesienia wirusa z obecnie sprzedawanych produktów osoczo pochodnych.</p> <p>Rekombinowane koncentraty FVIII stanowią leczenie z wyboru u pacjentów z hemofilią A. (poziom IV; stopień C)</p> <p>Pacjenci z wrodzoną hemofilią powinni być leczeni rekombinowanymi koncentratami, zwłaszcza, jeśli nigdy nie otrzymywali koncentratów osoczo pochodnych. (poziom IV, stopień C)</p> <p><u>Profilaktyka u dzieci z ciężką hemofilią A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się, aby dzieci z ciężką hemofilią otrzymywały profilaktycznie infuzje czynnika VIII w celu zapobiegania wylewów do stawów i innych krwawień. (stopień 1A)</li> <li>• Profilaktykę należy rozpocząć od momentu drugiego krwawienia do stawu lub znaczącego krwawienia do tkanek miękkich. (stopień 2 B)</li> <li>• Profilaktykę można rozpocząć od podawania koncentratu czynnika raz w tygodniu, lecz dążąc do szybkiego zwiększenia</li> </ul> </p></p>
Wielka Brytania	United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation (UKHCDO) – 2008 i 2010 [11, 12]	Przeгляд systematyczny + konsensus eksperci / brak danych	

Kraj/ Region	Autor i rok wydania zaleceń	Metodyka / Źródła finansowania	Pozostałe rekomendacje
Australia	Australian Haemophilia Centres Directors Organization (AHCCO) 2006 [13]	Przegląd systematyczny + konsensus ekspertki / brak danych	<p>częstości podań, uwzględniając ograniczenia związane z dostępem żyłnym, w celu zapobieżenia krwawieniom do stawów i tkanek miękkich. (stopień 2 C)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W profilaktyce zalecana dawka koncentratu czynnika VIII powinna wynosić 25-50 j.m. / kg m.c. w podaniu co 48 godz., chyba że okoliczności nakazują inaczej. Jeśli stosowany jest schemat trzy razy w tygodniu, praktyka podania większej dawki na trzeci dzień nie jest zalecana. Dodatkową dawkę należy uwzględnić w celu zapewnienia, że maksymalna przerwa między dawkami nie przekracza 48 godz. (stopień 2 B)</li> <li>Minimalna dawka koncentratu czynnika, która zapobiega krwawieniom powinny być stosowane. Codzienne iniekcje mogą istotnie zmniejszyć wymaganą ilość koncentratu, aby zapobiec spadkom poziomu czynnika krzepnięcia i utrzymać jego poziom &gt; 1 j.m. / dl i powinny być rozpatrywane u bardzo aktywnych starszych chłopców, lub w przypadku występowania krwawień przy stosowaniu schematu o rzadszej częstotliwości. (stopień 2 C)</li> <li>Koncentrat czynnika VIII najlepiej stosować rano, aby zoptymalizować poziom czynnika VIII (stopień 2 C - opinia na podstawie konsensusu)</li> <li>Noworodki i dzieci z ciężką hemofilią, u których odnotowano spontaniczne krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego powinny nadal stosować długotrwałą profilaktykę, po początkowym leczeniu krwawienia (stopień 2 D - opinia na podstawie konsensusu)</li> <li>W przypadku problemów z dostępem żyłnym czy stosowania się do ustalonego schematu leczenia należy rozważyć implantację portu naczyniowego. (stopień 2 C)</li> <li>Dawkę preparatu należy zaaktywować w górę do najbliższej pełnej wielkości fiołki. (stopień 2 D)</li> <li>Kontrola kliniczna i laboratoryjna efektów profilaktyki u dzieci jest wymagana (stopień 2 C)</li> </ul> <p>Młodzież i dorośli pacjenci z ciężką hemofilią powinni być zachęcani do kontynuowania regularnej profilaktyki przynajmniej do czasu osiągnięcia dojrzałości fizycznej. (stopień 2 B)</p> <p>Dostępne produkty: rekombinowany koncentrat czynnika VIII (rFVIII), osoczopochodne koncentraty czynnika VIII (pdFVIII), desmopresyna (1-deamino-D-arginine vasopressin, DDAVP), antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy), środki pomocnicze (np. klej fibrynowy)</p> <p>Leczenie ostrego krwawienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na podstawie dostępnych dowodów naukowych rekombinowany rFVIII jest bezpieczny i skuteczny dla pacjentów z hemofilią A bez obecności inhibitorów;</li> <li>badanie na obecność inhibitora, szczególnie u małych dzieci i / lub osób z ciężką hemofilią, powinny być wykonywane nie wcześniej niż w trzecim dniu po wstępnym podaniu koncentratu czynnika, lub gdy oczekiwana odpowiedź (reakcja na czynnik) nie nastąpiła;</li> <li>pacjenci z łagodną/ umiarkowaną hemofilią A mogą być leczeni za pomocą DDAVP, w dawce 0,3 mg/kg rozpuszczonej w 50 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej – lek należy podawać przez 230 minut.</li> </ul> <p>Profilaktyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rFVIII jest zalecany w profilaktyce hemofilii A u pacjentów bez obecności inhibitora;</li> <li>profilaktyka powinna być wstrzymana po wystąpieniu epizodycznych krwawień, a nie w momencie ich rozpoznania, ponadto ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju inhibitora związanego z podawaniem czynnika powinna odbywać się od najmłodszych lat.</li> </ul>



## 6. Rekomendacje refundacyjne i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania simoktokog alfa u chorych z hemofilią A

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji oraz decyzji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nuwiiq® (simoktokog alfa) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A, wydanych przez następujące instytucje i agencje HTA:

- AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Polska),
- NICE - *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Wielka Brytania),
- SMC - *Scottish Medicines Consortium; NHS Scotland* (Szkocja),
- AWMSG - *All Wales Medicines Strategy Group* (Walia),
- CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Kanada),
- PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Australian Government – Department of Health and Ageing* (Australia),
- HAS - *Haute Autorite de Sante* (Francja).

Dodatkowo poszukiwano jakichkolwiek stanowisk, opinii i rekomendacji AOTMiT dotyczących profilaktyki i leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią A, niezależnie od ocenianej technologii medycznej (osoczo pochodne oraz rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji lub decyzji finansowych wydanych przez wybrane instytucje odnośnie stosowania leku simoktokog alfa (Nuwiiq®) u chorych z hemofilią A. Lek ten został dopuszczony do stosowania na terytorium Unii Europejskiej w dniu 22 lipca 2014 roku.

Oceniana technologia medyczna (Nuwiiq®) nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT w zakresie wniosku refundacyjnego.

Dnia 3 września 2012 roku Rada Przejrzystości AOTM wydała natomiast stanowisko w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate (octocog alfa) we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego [23], a Prezes AOTM wydał Rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate w ramach programu lekowego: "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B" [24], w których rekomendowano finansowanie preparatu

Recombinate w ramach funkcjonującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka, w ramach grupy limitowej rekombinowanego czynnika VIII. (Tabela 7)

W Tabeli 7 zestawiono opinie ekspertów dotyczące terapii pacjentów z hemofilią A przedstawione w analizie weryfikacyjnej dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. [25]

Tabela 6. Rekomendacje/stanowiska/opinie AOTMIT dotyczące postępowania u pacjentów z hemofilią A

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja / Stanowisko / Opinia Rady Przejrzystości lub Prezesa AOTMIT	Uzasadnienie
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 15/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. w sprawie zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia [20]</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia: program zdrowotny NFZ - zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B z wyłączeniem różnicowania czynników krzepnięcia w zależności od technologii otrzymywania.</p>	<p>Przedstawiony program terapeutyczny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie czynniki krzepnięcia pacjentów z hemofilią A i B. Zaproponowane zmiany miały na celu dostosowanie poprzednich przepisów do obecnych warunków praktyki klinicznej i poszerzenie dostępu do oferowanych świadczeń. Jednakże, obecnie brak jest wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczo pochodnymi, a różnica w bezpieczeństwie ich stosowania pozostaje nadal w sferze hipotez, natomiast ich koszty różnią się diametralnie i zmieniają się dynamicznie. Rada nie może więc jednoznacznie wskazać jednej grupy czynników krzepnięcia jako bardziej skutecznych i opłacalnych.</p>
<p>Rekomendacja nr 46/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 grudnia 2009 r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego [21]</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje stosowania w ramach programu czynników krzepnięcia różnicowanych w zależności od technologii ich otrzymywania.</p>	<p>Rekomendacja dotyczy zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego, zleconego Prezesowi Agencji przez Ministra Zdrowia, jako działanie z urzędu, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych ( Dz. U. z 2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.).</p> <p>W zleceniu Minister Zdrowia zaznacza, że w zakresie realizacji rozpatrywanego świadczenia gwarantowanego nie ulegnie zmianie poziom oraz sposób jego finansowania.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez Radę Konsultacyjną, uznaje, iż przedstawiony program zdrowotny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie czynniki krzepnięcia pacjentów z hemofilią A i B.</p> <p>Zaproponowane zmiany miały na celu dostosowanie poprzednich przepisów do obecnych warunków praktyki klinicznej i poszerzenie dostępu do oferowanych świadczeń. Jednakże, obecnie brak jest wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczo pochodnymi, a różnica w bezpieczeństwie ich stosowania pozostaje nadal w sferze hipotez, natomiast ich koszty różnią się diametralnie i zmieniają się dynamicznie. Nie można więc jednoznacznie wskazać jednej grupy czynników</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja / Stanowisko / Opinia Rady Przejrzystości lub Prezesa AOTM	Uzasadnienie
		<p>krzepnięcia, jako bardziej skutecznej i opłacalnej. Zgodnie z interpretacją Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2009 r. (znak: MZ-PLO-460-5348-111/GK/09), przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2009 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.), w ww. sprawie nie jest wymagany raport w sprawie oceny świadczenia gwarantowanego.</p>
<p>Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 95/2011 z dnia 19 września 2011r. o programie zdrowotnym „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” [22]</p>	<p>Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wyrażam pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”.</p>	<p>Profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia w hemofilii ma mocne podstawy patofizjologiczne i jest niewątpliwym osiągnięciem medycyny oraz wykładnikiem jakości zachodnich systemów opieki zdrowotnej. Dotychczas realizowany program („Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”) spełnia zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia – minimum niezbędne dla ratowania życia to 2 j.m. czynnika VIII/osobę/rok. W Polsce wskaźnik ten wyniósł w 2010 roku 4,7 j.m., a dzięki realizacji programu ma wzrosnąć do 6,0 j.m. w roku 2018. Ponadto program uwzględnia stanowisko Rady Konsultacyjnej z listopada 2009 r. oraz Rekomendację Prezesa AOTM z grudnia 2009 r. w sprawie świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w których to wypowiedziano się przeciwko różnicowaniu pomiędzy produktami krwiopochodnymi i rekombinowanymi, co może mieć istotny wpływ na zmniejszenie kosztów programu.</p> <p>Przedmiotowy projekt programu został zaakceptowany przez kierownictwo Ministerstwa Zdrowia, przy założeniu kwoty na jego realizację w latach 2012-2018 w wysokości 1 911 521 000 PLN. Program realizowany będzie z budżetu państwa z Rozdziału 85149 - Programy polityki zdrowotnej.</p> <p>Według dostarczonego opisu programu jest on kontynuacją dotychczasowego „Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate (octocog alfa), EAN: 5909990083398, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego [23] (oraz Stanowiska RP dla pozostałych wnioskowanych EAN produktu Recombinate)</p>	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie preparatu Recombinate w ramach funkcjonującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” ... dla pacjenta, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka, w ramach grupy limitowej rekombinowanego czynnika VIII.</p>	<p>Leczenie profilaktyczne i doraźne krwawień za pomocą preparatu Recombinate, uwzględniając umowę podziału ryzyka, wiąże się z takimi samymi kosztami, jak za pomocą preparatu ... oraz z rocznymi oszczędnościami w wydatkach płatnika w porównaniu z zastosowaniem preparatów ... w zależności od ciężkości choroby pacjenta. Roczne oszczędności wynoszą do ... zł.</p>
<p>Rekomendacja nr 55/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3</p>	<p>Prezes Agencji, po zapoznaniu się ze stanowiskiem Rady</p>	<p>W opinii Prezesa Agencji, produkt Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml,</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja / Stanowisko / Opinia Rady Przejrzystości lub Prezesa AOTM/IT	Uzasadnienie
września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/ 1 ml, kod EAN 5909990083398 w ramach programu lekowego: "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B" [24] (oraz Rekomendacje Prezesa AOTM dla pozostałych wnioskowanych EAN produktu Recombinate)	Przejrzystość1 rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398 w ramach proponowanego programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.	kod EAN 5909990083398 powinien zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego, co umożliwi pacjentom dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej.  Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do Stanowiska Rady, rekomenduje finansowanie preparatu Recombinate w kategorii odpłatności dla pacjenta: bezpłatny, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka. W przypadku wdrożenia proponowanych instrumentów podziału ryzyka stosowanie produktu Recombinate w ramach programu lekowego, uwzględniając informacje zawarte w analizie minimalizacji kosztów w porównaniu do preparatów Octanate, Kogenate FS oraz Advate, przynosi oszczędności dla budżetu płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniu Zapobieganie i leczenie krwawień u dzieci z hemofilią A [25]

Technologia medyczna	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3
<b>Technologie stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rekombinowane koncentraty czynnika VIII drugiej i trzeciej generacji dla chorych na hemofilią A wcześniej nieleczonych preparatami osoczopochodnymi (23 chorych)</li> <li>2. Osoczopochodne koncentraty czynnika VIII dla chorych na hemofilią A w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej, z wyjątkiem wyżej wymienionych (około 330)</li> <li>3. Wywoływanie tolerancji immunologicznej u chorych z inhibitorem (aktualnie 1, ale powinno być około 10) – poza programem</li> <li>4. Profilaktyka przed krwawieniem przy zabiegu zakładania żyłnego cewnika centralnego</li> </ol>	Czynniki osoczopochodne (prawie wszyscy) lub rekombinowane (niewielka grupa pacjentów)	<p>W leczeniu hemofilii A u dzieci stosuje się obecnie następujące postępowanie terapeutyczne z zastosowaniem koncentratów czynnika VIII:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podawanie osoczopochodnych koncentratów czynnika VIII w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej (z wyjątkiem dzieci, u których rozpoczęto profilaktykę czynnikiem rekombinowanym) – około 330 chorych)</li> <li>2. Podawanie rekombinowanych koncentratów czynnika VIII (23 dzieci)</li> <li>3. Indukcja tolerancji immunologicznej (1 dziecko aktualnie, w sumie około 10)</li> <li>4. Profilaktyka krwawienia przy zakładaniu żyłnego cewnika centralnego.</li> </ol> <p>W leczeniu substytucyjnym hemofilii A nie ma opcji „Brak aktywnego leczenia”. Nie podanie w porę (tj. jak najwcześniej) koncentratu czynnika VIII w przypadku wystąpienia krwawienia grozi bardzo ciężkimi konsekwencjami, z utratą życia włącznie.</p>
<b>Technologia, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej</b>	Technologia ta powinna być technologią uzupełniającą dla preparatów osoczopochodnych, nie	Profilaktyka z zastosowaniem czynnika VIII osoczopochodnego	W leczeniu hemofilii A powinny zostać zachowane obie opcje terapeutyczne tj stosowanie osoczopochodnych

Technologia medyczna	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3
może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię (przez Recombinate®)	powinna ich zastąpić, zarówno preparaty rekombinowane I generacji, jak i osoczopochodne mają swoje zastosowanie; są wskazania, np. niepowodzenie wywoływania tolerancji immunologicznej preparatem rekombinowanym, gdzie preparat ten powinien być zastąpiony preparatem osoczopochodnym cz. VIII.		koncentratów czynnika VIII krzepnięcia jak i stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji (Recombineate). Istnieją sytuacje kliniczne np. niepowodzenie wywołania tolerancji immunologicznej przy użyciu preparatu rekombinowanego, kiedy koncentrat czynnika VIII rekombinowanego należy zastąpić koncentratem czynnika VIII osoczopochodnym.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Nie mam dokładnych informacji na temat cen; cena jest zmienna – zależy od popytu i podaży	Profilaktyka z zastosowaniem czynnika VIII osoczopochodnego	Sytuacja na rynku farmaceutycznym jest zmienna. Nie jestem w stanie podać aktualnie najtańszej technologii stosowanej w Polsce. Poza tym nie wiem jak daleko ma sięgać porównanie, czy obejmować już historyczne metody leczenia hemofilii przy użyciu krioprecypitatu i świeżego mrożonego osocza, które były niewątpliwie najtańsze, ale w sytuacji dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia VIII nie są już stosowane.
Technologia uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Skuteczność koncentratów osoczopochodnych oraz rekombinowanych, niezależnie od generacji jest taka sama i wynosi 100%, dopóki nie pojawi się inhibitor cz. VIII; badania farmakokinetyczne wskazują również na podobny czas półtrwania i odzyskanie cz. VIII po podaniu różnych rodzajów koncentratów cz. VIII	Ze względu na obowiązujący w Polsce program zdrowotny dotychczas w profilaktyce wylewów u dzieci z hemofilią stosowane były w większości czynniki osoczopochodne. Tylko u nowozdiagnozowanych niemowląt podawano czynniki rekombinowane.	W świetle aktualnej wiedzy i około 20-letniego doświadczenia w stosowaniu koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia skuteczność leczenia przy użyciu czynników rekombinowanych jest podobna, niezależnie od ich generacji. Nie ma też różnicy w skuteczności klinicznej pomiędzy osoczopochodnymi a rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia. Leczenie, niezależnie od rodzaju czynnika krzepnięcia jest skuteczne, do momentu w którym pojawi się inhibitor tj. przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII, które powoduje, że rutynowe leczenie substytucyjne czynnikiem VIII jest całkowicie nieskuteczne. Sytuacja taka, jak wspomniałem, występuje u ok. 15-30% chorych na ciężką postać hemofilii A.
Technologia zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane	Technologią rekomendowaną w Polsce są wszystkie bezpieczne koncentraty czynników krzepnięcia, do których należą aktualnie	Ze względu na obowiązujący w Polsce program zdrowotny dotychczas w profilaktyce wylewów u dzieci z	Aktualnie w Polsce w leczeniu hemofilii A są stosowane oba rodzaje czynników krzepnięcia: osoczopochodne i rekombinowane.

Technologia medyczna	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3
<b>w Polsce</b>	zarówno rekombinowane, jak i osoczopochodne czynniki krzepnięcia; tylko dla wcześniej nieleczonych dzieci zaleca się rekombinowane koncentraty cz.VIII minimum II generacji; na świecie jednak w krajach rozwiniętych ekonomicznie lekiem z wyboru w leczeniu chorych na hemofilię, a zwłaszcza dzieci są koncentraty rekombinowane II i III generacji; są one zalecane przez EMEA, WFH i środowiska ekspertów medycznych takich krajów, jak Wielka Brytania, Szwecja czy Włochy.	hemofilią stosowane były w większości czynniki osoczopochodne. Tylko u nowozdiagnozowanych niemowląt podawano czynniki rekombinowane.	Rekombinowane czynniki krzepnięcia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B wg. Są rekomendowane jedynie u dzieci uprzednio nie leczonych, ale muszą to być koncentraty czynnika co najmniej II generacji. Światowe organizacje zajmujące się hemofilią World Federation of Hemophilia czy (WFH), European Medicines Evaluation Agency (EMA) oraz panele ekspertów z wiodących ośrodków europejskich zalecają jednak, aby lekiem z wyboru w leczeniu hemofilii A u dzieci był rekombinowany czynnik krzepnięcia(II i powyżej II) generacji. Obowiązującymi w Polsce wytycznymi są wytyczne opracowane przez : Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp.: Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I. Zasady postępowania w hemofilii A i B. Acta Haemat Pol 2008, 39 (3), 537-564.

## 7. Wybór komparatorów dla ocenianej technologii wraz z uzasadnieniem oraz zakres analiz HTA

Zgodnie z Wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię). Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Wybrane komparatory mają odpowiadać warunkom polskim [1].

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [2].

Na podstawie odnalezionych rekomendacji, zaleceń i wytycznych postępowania klinicznego ocenia się, iż w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A można zastosować osoczo pochodne lub rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia. W żadnych z zaleceń nie wskazywano konkretnych produktów leczniczych VIII czynników krzepnięcia, jednak, szczególnie w przypadku osób wcześniej nieleczonych osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia, ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych, zalecano stosowanie rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia. Osoczo pochodne i rekombinowane czynniki krzepnięcia to również jedyne terapie stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce – istniejąca praktyka kliniczna – w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)“.

U pacjentów nieleczonych wcześniej osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia stosuje się natomiast w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego wyłącznie rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji. Z tego względu refundowanymi technologiami opcjonalnymi dla simoktokog alfa (rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji) są, finansowane ze środków publicznych, inne rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji tj. produkt leczniczy Advate® oraz Kogenate Bayer®. Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Nuwiq® w ramach programu lekowego, terapia ta może najprawdopodobniej zastąpić produkty lecznicze Advate® oraz Kogenate Bayer®.

Z tego względu zdecydowano, iż komparatorem dla simoktokog alfa (Nuwiq®) w analizach HTA będą obecnie refundowane produkty lecznicze Advate® oraz Kogenate Bayer® (należy zaznaczyć, iż, zgodnie z danymi NFZ dotyczącymi wartości refundacji dostępnymi dla okresu do 1 grudnia 2014 r., realnie stosowany jest wyłącznie produkt Advate®). W analizie klinicznej zostaną przedstawione wyniki wszystkich badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, w których porównano simoktokog alfa (produkt Nuwiq®) względem oktokog alfa (produkty Advate® / Kogenate Bayer®). Dodatkowo analiza kliniczna zostanie poszerzona i przedstawione zostaną wszystkie badania kliniczne, niezależnie od metodyki, dotyczące produktu Nuwiq® (w tym serie i opisy przypadków). W analizie ekonomicznej zostaną oszacowane i porównane koszty stosowania produktu Nuwiq® w ramach programu lekowego, a także koszty stosowania innych rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji w ramach tego programu lekowego. W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawione zostaną natomiast oszacowania dotyczące prognozowanych wydatków związanych z leczeniem pacjentów z hemofilią A z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne, w tym wydatków płatnika publicznego w sytuacji braku finansowania produktu leczniczego Nuwiq® w ramach programu lekowego oraz w sytuacji rozpoczęcia finansowania tego produktu leczniczego w ramach programu lekowego.



## 8. Bibliografia

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. 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>
3. 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.)
4. Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
5. AOTM. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-0244; Warszawa, listopad 2009.
6. ICD-10 version:2010 WHO - <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/D66>
7. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39 (3): 537-64.
8. WFH. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition - <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>
9. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008 Mar;14(2):361-74.
10. NHF. MASAC Recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (revised September 2014) - <http://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendations-Concerning-Products-Licensed-for-the-Treatment-of-Hemophilia-and-Other-Bleeding-Disorders>
11. Keeling, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) Guideline approved by The British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*. 2008 Jul;14(4):671-84.
12. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al.; Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2010 May;149(4):498-507.
13. Australian Health Ministers' Advisory Council. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products; AHCDO 2006 - <http://www.blood.gov.au/system/files/documents/fviii-fix-guidelines.pdf>
14. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*. Warszawa, dnia 21 marca 2014 r. Poz.45.
15. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. - <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

16. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Nuwiq (simoktokog alfa) - [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140722129048/dec\\_129048\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140722129048/dec_129048_pl.pdf)
17. ChPL Nuwiq - [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140722129048/anx\\_129048\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140722129048/anx_129048_pl.pdf)
18. ChPL Advate - [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000520/WC500022467.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000520/WC500022467.pdf)
19. ChPL Kogenate Bayer - [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000275/WC500044445.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000275/WC500044445.pdf)
20. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 15/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009r. w sprawie zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia
21. Rekomendacja nr 46/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego
22. Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 95/2011 z dnia 19 września 2011r. o programie zdrowotnym „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”
23. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate (octocog alfa), EAN: 5909990083398, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego
24. Rekomendacja nr 55/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398 w ramach programu lekowego: “Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”
25. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego “Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” AOTM-OT-4351-6/2012, Warszawa 2012.
26. Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych - <http://www.nck.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Wyniki-raportu-Jednostki-Koordynuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf>

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia dostępnych w Polsce [14, 15].....	12
Tabela 2. Program lekowy B.15 - „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.....	15
Tabela 3. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających VIII czynnik krzepnięcia (26 produktów leczniczych – 9 osoczopochodnych i 17 rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia – finansowane ze środków publicznych w leczeniu hemofilii A) [15].....	18
Tabela 4. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego – oceniana interwencja (Nuwiq®) oraz refundowana technologia opcjonalna (Advate® i Kogenate Bayer®).....	23
Tabela 5. Zagraniczne wytyczne/zalecenia praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki i leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią A.....	38
Tabela 6. Rekomendacje/stanowiska/opinie AOTMiT dotyczące postępowania u pacjentów z hemofilią A.....	42
Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące interwencji stosowanych we wskazanym Zapobieganiu i leczeniu krwawień u dzieci z hemofilią A [25].....	44