



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Ocena zasadności włączenia produktu leczniczego  
Hemlibra (emicizumab)**

do modułu programu polityki zdrowotnej  
„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię  
i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”

**we wskazaniu:**  
w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A  
bez inhibitorów czynnika VIII

Opracowanie nr: OT.422.0.1.2023a

Data ukończenia: 02.06.2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABR</b>	roczny wskaźnik krwawień (ang. annualised bleeds rate)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>aPCC</b>	koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrates)
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>BSH</b>	British Society for Haematology
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCA</b>	analiza kosztów konsekwencji (ang. cost consequences analysis)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>cz.</b>	czynnik
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EHL</b>	wydłużony okres półtrwania (ang. extended half life)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EMI</b>	emicizumab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FIX</b>	czynnik IX krzepnięcia krwi (ang. factor IX)
<b>FVIII</b>	czynnik VIII krzepnięcia krwi (ang. factor VIII)
<b>Haem-A-QoL</b>	kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. Hepatitis B Virus)
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C Virus)
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
<b>HRQoL</b>	jakość życia oparta na zdrowiu (ang. health-related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>i.v.</b>	dożylny podanie leku (ang. intraarterialis)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ISR</b>	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reactions)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 poz. 230)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MASAC</b>	Medical and Scientific Advisory Council
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

<b>NCK</b>	Narodowe Centrum Krwi
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNT</b>	parameter wyznaczający liczbę pacjentów, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OBS</b>	okres obserwacji
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PTHIT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>PTOiHD</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>rCF</b>	rekombinowane czynniki krzepnięcia (ang. recombinant clotting factor)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>rFVIIa</b>	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (ang. recombinant activated factor VIIa)
<b>rFVIII Fc</b>	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (ang. recombinant factor VIII Fc fusion protein)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SHL</b>	standardowy okres półtrwania (ang. standard half-life)
<b>TEAEs</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TMA</b>	mikroangiopatii zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy)
<b>URPLWMiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>VWF</b>	czynnik von Willebranda (ang. von Willebrand Factor)
<b>WFH</b>	Światowa Federacja Hemofilii (ang. The World Federation of Hemophilia)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZIN</b>	Zorginstituut Nederland
<b>ŻChZZ</b>	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje ze zlecenia.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia oceniana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka ocenianej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny ocenianej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny ocenianej technologii.....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Oceniane wskazanie.....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	13
3.2. Problem zdrowotny.....	16
3.3. Liczebność populacji .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	34
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	47
3.6. Technologie alternatywne .....	48
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>49</b>
4.1. <b>Ocena metodyki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>49</b>
4.1.1. <b>Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....</b>	<b>49</b>
4.1.2. <b>Ocena strategii wyszukiwania .....</b>	<b>50</b>
4.1.3. <b>Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego .....</b>	<b>51</b>
4.1.3.1. <b>Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....</b>	<b>51</b>
4.1.3.2. <b>Ocena jakości badań włączonych do analizy .....</b>	<b>54</b>
4.1.4. <b>Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym .....</b>	<b>54</b>
4.2. <b>Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>56</b>
4.2.1. <b>Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>56</b>
4.2.1.1. <b>Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne .....</b>	<b>56</b>
4.2.1.2. <b>Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne .....</b>	<b>64</b>
<b>4.2.1.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne .....</b>	<b>66</b>
4.2.2. <b>Informacje na podstawie innych źródeł .....</b>	<b>70</b>

---

4.2.2.1.	<b>Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa</b> .....	70
4.2.2.2.	<b>Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne</b> .....	70
4.3.	<b>Komentarz Agencji</b> .....	78
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>79</b>
5.1.	Przedstawienie analizy ekonomicznej .....	79
5.2.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej .....	79
5.2.1.	Ocena modelu Podmiotu Odpowiedzialnego .....	80
5.2.2.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	81
5.2.3.	Obliczenia własne Agencji .....	82
5.3.	Komentarz Agencji .....	84
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>85</b>
6.1.	Przedstawienie analizy wpływu na budżet .....	85
6.2.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet .....	85
6.2.1.	Ocena modelu .....	86
6.2.2.	Obliczenia własne Agencji .....	86
6.3.	Komentarz Agencji .....	87
<b>7.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>89</b>
<b>8.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>91</b>
<b>9.</b>	<b>Źródła</b> .....	<b>96</b>
<b>10.</b>	<b>Załączniki</b> .....	<b>98</b>
10.1.	Strategie wyszukiwania publikacji .....	98
10.2.	Refundowane technologie medyczne .....	100

# 1. Informacje ze zlecenia

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.01.2023  
DLT.405.1.2023.NK

---

Przedmiot zlecenia (art. 31 n pkt 5) ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych:

- wydanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”
- 

Oceniana technologia:

- Produkty lecznicze:
  - Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756;
  - Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442;
  - Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534;
  - Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763.

- Oceniane wskazanie:

do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII.

---

Proponowana cena hurtowa brutto:

- 

---

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.01.2023, znak DLT.405.1.2023.NK (data wpływu do AOTMiT 09.01.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, w przedmiocie oceny zasadności wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” wraz z wskazaniem kryteriów włączenia (w przypadku zasadności włączenia).

Dodatkowo, w przypadku uznania zasadności włączenia, zlecono wskazanie najbardziej predystynowanego dla systemu ochrony zdrowia, z punktu widzenia optymalności, rozwiązania dla subpopulacji pediatrycznej, tj. czy dla wskazanej grupy nie utworzyć dedykowanego programu lekowego, w ramach realizacji procedur medycznych finansowanych ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zgodnie z zapisami modułu 4 przedmiotowego programu polityki zdrowotnej dotyczy on zapewnienia czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Przeznaczenie leków w ramach tego modułu dotyczy pacjentów zgłoszonych do NCK i w ramach wskazań do podania produktu leczniczego zaakceptowanych przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.

Kryterium kwalifikacji do modułu 4 jest spełnianie łącznie dwóch z trzech niżej podanych kryteriów:

1. Wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu.
2. Opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.
3. Dodatkowe kryteria kwalifikacji wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowia.

W załączniku nr 8 programu wskazano szczegółową procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu:

1. W celu dokonania oceny zasadności wprowadzenia nowej terapii, Narodowe Centrum Krwi, na wniosek Przewodniczącego Rady Programu, występuje do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Za analizy uznaje się analizy zgodne z wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
2. Po zaopiniowaniu wniosku o włączenie populacji do nowej terapii (załącznik nr 12 do Programu) oraz otrzymaniu analiz, Przewodniczący Rady przygotowuje pismo do ministra właściwego do spraw zdrowia z prośbą o zlecenie AOTMiT dokonania weryfikacji analiz i wydania opinii dotyczącej zasadności wprowadzenia nowej terapii w oparciu o wykazaną efektywność medyczną i kosztową nowych terapii w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu.
3. W przypadku, gdy nowa terapia dotyczy jednostkowych pacjentów przewidywanych do leczenia lekami sierocymi, a przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego odmówił przygotowania analiz, o których mowa w ust. 2, Przewodniczący Rady Programu może wystąpić do ministra właściwego do spraw zdrowia z prośbą o zlecenie AOTMiT wydania opinii dotyczącej zasadności wprowadzenia nowej terapii w oparciu o: udowodnioną efektywność medyczną w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwość do realizacji w ramach budżetu Programu.
4. Uznanie zasadności wprowadzenia nowej terapii następuje po otrzymaniu pozytywnej opinii AOTMiT.
5. Każde głosowanie Rady Programu w ramach niniejszej procedury wymaga złożenia deklaracji o braku lub ujawnieniu konfliktu interesów, której wzór określa załącznik nr 10 do Programu. W przypadku ujawnienia konfliktu interesów tj. powiązań w okresie ostatnich trzech lat z wytwórcami lub podmiotami odpowiedzialnymi za nową terapię, albo terapię alternatywną (konkurencyjną) z omawianą terapią członek Rady Programu zostaje wyłączony z głosowania. Wyłączenie z głosowania następuje również w przypadku odmowy złożenia deklaracji.



Na podstawie powyższego można wskazać, że nie procedowano zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu. Wraz ze Zleceniem MZ nie przekazano Agencji analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Podmiot odpowiedzialny przekazał Agencji skrócony raport HTA z analizą racjonalizacyjną dla przedmiotowego leku dnia 28.03.2023 r. (tj. po wpłynięciu Zlecenia MZ do Agencji).

Przekazana analiza nie spełniała wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, o czym Podmiot Odpowiedzialny został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.0.2023 r., znak OT.4220.41.2022.MR.16. W ww. piśmie Agencja poinformowała Podmiot Odpowiedzialny o istotnych brakach zidentyfikowanych w analizie i poproszono o przedłożenie stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.05.2023 r.

## 2.2. **Kompletność dokumentacji**

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Skrócony raport HTA z analizą racjonalizacyjną „Hemlibra (emicizumab ) w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII” (wersja 1.1), MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, maj 2023.
- Uzupełnienia analiz względem braków zidentyfikowanych w odpowiedzi na pismo OT.4220.41.2022.MR.16.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia oceniana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756;</li> <li>▪ Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442;</li> <li>▪ Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534;</li> <li>▪ Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763.</li> </ul>
Kod ATC	B02BX06 (leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie)
Substancja czynna	Emicizumab Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4), wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).
Oceniane wskazanie	<p>Pacjenci z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/ niemożliwego dostępu żylnego, lub</li> <li>b. niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance np. ECOG większy/ równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepota, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub</li> <li>c. brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII, lub</li> <li>d. nietolerancję preparatów czynnika VIII;</li> </ol> </li> <li>2. Poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub</li> <li>b. wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub</li> <li>c. każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.</li> </ol> </li> </ol> <p>Szczegółowe kryteria włączenia wskazane przez Podmiot Odpowiedzialny na podstawie populacji docelowej szczegółowo określonej przez ośrodki leczenia hemofilii, które wystosowały prośbę o umożliwienie stosowania emicizumabu u chorych z hemofilią A bez inhibitora.</p>
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie od 5. tygodnia podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą a bo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, wszystkie dawki podawane we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Schemat leczenia dawkami nasycającymi jest taki sam, niezależnie od schematu leczenia dawkami podtrzymującymi.</p> <p>Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i pacjenta/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.</p> <p>Dawkę dla pacjenta (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka nasycająca (3 mg/kg mc.) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie:</li> </ul> <p>Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (3 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Następnie od 5. tygodnia dawka podtrzymująca wynosząca albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie:</li> </ul> <p>Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (1,5; 3 lub 6 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania.</p> <p>Produkt leczniczy Hemlibra jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki.</p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego Hemlibra.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży. Brak danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 1 roku.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat (patrz punkty 5.1 i 5.2). Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 77 lat.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia.</p>

<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4) o budowie bispecyficznego przeciwciała. Emicizumab stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X, w celu odtworzenia czynności brakującego FVIIIa, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy. Emicizumab nie posiada strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z FVIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów FVIII.

Źródło: ChPL Hemlibra

Dodatkowo na stronie EMA wskazano, że do obrotu dopuszczono prezentację produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fioł. 2 ml, GTIN: 07613326015943.

Źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/hemlibra-epar-all-authorized-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/hemlibra-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf) [dostęp: 10.05.2023 r.]; <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 10.05.2023 r.]

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny ocenianej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego



<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2018 r., EMA Data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII: 11.03.2019 r. (data decyzji Komisji*) Produkt leczniczy Hemlibra został dopuszczony do obrotu w ramach przyspieszonej procedury „accelerated assessment”. Przyspieszona ocena leków przy centralnej rejestracji leków, dotyczy leków które mają duże znaczenie dla zdrowia publicznego, więc jego ramy czasowe na ocenę wynosiły 150 dni oceny, a nie 210 dni.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII): <ul style="list-style-type: none"> <li>z inhibitorami czynnika VIII;</li> <li>bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka postać choroby (FVIII &lt; 1%)</li> <li>umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym.</li> </ul> </li> </ul> Produkt leczniczy Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs).</li> <li>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP).</li> <li>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka:</li> </ul> Przed wprowadzeniem Hemlibra do obrotu w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu. Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym Hemlibra jest wprowadzana do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia, pacjenci /ich opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać lub używać lek Hemlibra, oraz pracownicy laboratoriów, mają dostęp do następującego pakietu edukacyjnego: <ul style="list-style-type: none"> <li>Materiały edukacyjne dla lekarzy</li> <li>Materiały edukacyjne dla pacjentów / opiekunów</li> <li>Materiały edukacyjne dla pracowników laboratoriów</li> <li>Karta dla Pacjenta.</li> </ul>

Źródło: ChPL Hemlibra, EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra> [dostęp: 10.05.2023 r.]  
\*[https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/hemlibra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/hemlibra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) [dostęp: 10.05.2023 r.]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny ocenianej technologii

Produkt leczniczy Hemlibra nie był przedmiotem oceny AOTMiT w ocenianym wskazaniu. AOTMiT oceniło produkt leczniczy Hemlibra w 2019 roku we wskazaniu: leczenie chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Opinia RP
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 378/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku<sup>1</sup></b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> włączenie produktu Hemlibra (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII - w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próby wywołania immunotolerancji przy pomocy standardowego postępowania zakończyły się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe dane Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próby wywołania immunotolerancji zakończyły się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.</p>
	

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Sposób finansowania**

Proponowana cena hurtowa brutto	
Sposób finansowania	<p>W ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”</p>
Proponowany oferta finansowa	

Źródła finansowania programu:

Program zostanie sfinansowany z budżetu będącego w dyspozycji Ministra Zdrowia z części 46 – Zdrowie, działu – 851 – Ochrona zdrowia, rozdziału 85149 – Programy polityki zdrowotnej oraz z innych źródeł wynikających z przepisów prawa.

Koszty całkowite interwencji na poszczególne lata wynoszą w 2019 r.: 283 118 224,43 PLN; w 2020 r.: 356 507 392,50 PLN, w 2021 r.: 365 944 074,00 PLN, w 2022 r.: 368 300 000,00 PLN, w 2023 r.: 380 600 000,00 PLN.

Obecnie emicizumab jest finansowany w ramach Narodowego Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 u pacjentów z obecnością inhibitora czynnika VIII u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia. W latach 2019-2023 planowano zakupić w ramach programu odpowiednio: 160 950 mg; 113 400 mg; 151 200 mg; 151 200 mg i 151 200 mg. Dla roku 2021 dodatkowo podano, że rzeczywiście zakupiono 282 141 mg emicizumabu.

<sup>1</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/141/ORP/U\\_47\\_487\\_191125\\_o\\_378\\_Hemlibra\\_emicizumab\\_hemofilia\\_31s.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/141/ORP/U_47_487_191125_o_378_Hemlibra_emicizumab_hemofilia_31s.pdf) [dostęp: 10.05.2023 r.]

### 3.1.2.2. Oceniane wskazanie

Tabela 5. Oceniane wskazanie

<p><b>Wskazanie zgodne ze zleceniem MZ</b></p>	<p>Do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII.</p>
<p><b>Szczegółowe kryteria włączenia</b></p>	<p>Pacjenci z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/ niemożliwego dostępu żylnego, lub</li> <li>b. niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance np. ECOG większy/ równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepota, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub</li> <li>c. brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII, lub</li> <li>d. nietolerancję preparatów czynnika VIII;</li> </ol> </li> <li>2. Poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub</li> <li>b. wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub</li> <li>c. każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.</li> </ol> </li> </ol> <p>Szczegółowe kryteria włączenia wskazane przez Podmiot Odpowiedzialny na podstawie populacji docelowej szczegółowo określonej przez ośrodki leczenia hemofilii, które wystosowały prośbę o umożliwienie stosowania emicizumabu u chorych z hemofilią A bez inhibitora.</p>
<p><b>Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej oraz kryteria wyłączenia z programu polityki zdrowotnej</b></p>	<p><u>Moduł 4</u> Zapewnienie czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu.</p> <p><u>Przeznaczenie leków</u> Pacjenci zgłoszeni do Rady Programu i wskazanie do podania produktu leczniczego zaakceptowane przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji</u> Spełnianie łącznie dwóch kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu.</li> <li>2. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.</li> <li>3. Dodatkowe kryteria kwalifikacji wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowia.</li> </ol> <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niepotwierdzenie się efektywności medycznej lub kosztowej wobec dotychczas stosowanych produktów leczniczych;</li> <li>2. Zgon;</li> <li>3. Ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytego Zespołu von Willebranda);</li> <li>4. Wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie;</li> <li>5. Dodatkowe kryteria wyłączenia wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowia.</li> </ol>

Wskazane w Programie Narodowym kryteria włączenia i wyłączenia cechuje niejasność. Pewne kryteria dotyczą włączenia terapii do programu (np. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku), a inne dotyczą kwestii pacjentów (np. zgon, czy ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej).

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowe zlecenie realizowane jest na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, czyli w ramach innych zadań zleconych Agencji przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Oceny dotyczy zasadności wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewnne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” wraz ze wskazaniem kryteriów włączenia (w przypadku zasadności włączenia).

Zgodnie z zapisami modułu 4 przedmiotowego programu polityki zdrowotnej dotyczy on zapewnienia czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Przeznaczenie leków w ramach tego modułu dotyczy pacjentów zgłoszonych do NCK i w ramach wskazań do podania produktu leczniczego zaakceptowanych przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.

Kryterium kwalifikacji do modułu 4 jest spełnianie łącznie dwóch z trzech niżej podanych kryteriów:

1. Wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu.
2. Opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.
3. Dodatkowe kryteria kwalifikacji wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowia.

Na podstawie załącznika nr 8 programu, gdzie wskazano szczegółową procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, można wskazać, że nie procedowano zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu. Wraz ze Zleceniem MZ nie przekazano Agencji analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Podmiot odpowiedzialny przekazał Agencji skrócony raport HTA z analizą racjonalizacyjną dla przedmiotowego leku dnia 28.03.2023 r. (tj. po wpłynięciu Zlecenia MZ do Agencji). Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone.

### Oceniane wskazanie

Zlecenie dotyczy rozszerzenia finansowania emicizumabu w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne o pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów.

U pacjentów z hemofilią A emicizumab jest zarejestrowany w leczeniu: ciężkiej postaci choroby (FVIII < 1%) oraz umiarkowanej postaci choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym.

Szczegółowe kryteria włączenia wskazane przez Podmiot Odpowiedzialny (patrz Tabela 3. „Oceniane wskazanie”) określono na podstawie populacji docelowej szczegółowo zdefiniowanej przez ośrodki leczenia hemofilii, które wystosowały prośbę o umożliwienie stosowania emicizumabu u chorych z hemofilią A bez inhibitora (do Zlecenia MZ załączono 20 wniosków o włączenie populacji do nowej terapii w ramach programu). Dla ww. populacji Podmiot Odpowiedzialny przedstawił analizy.

Biorąc pod uwagę powyższe, oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Hemlibra. Należy wskazać, że proponowane kryteria włączenia są próbą wyodrębnienia populacji pacjentów z ciężką hemofilią A, którzy nie są leczeni optymalnie profilaktyką czynnika FVIII lub u których takie leczenie jest utrudnione oraz leczenie te cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby), co m.in. skutkuje obniżoną jakością życia.

W załączonych do Zlecenia MZ wnioskach o włączenie populacji do nowej terapii w ramach programu wskazano dodatkowe kryteria włączenia/wyłączenia, których podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

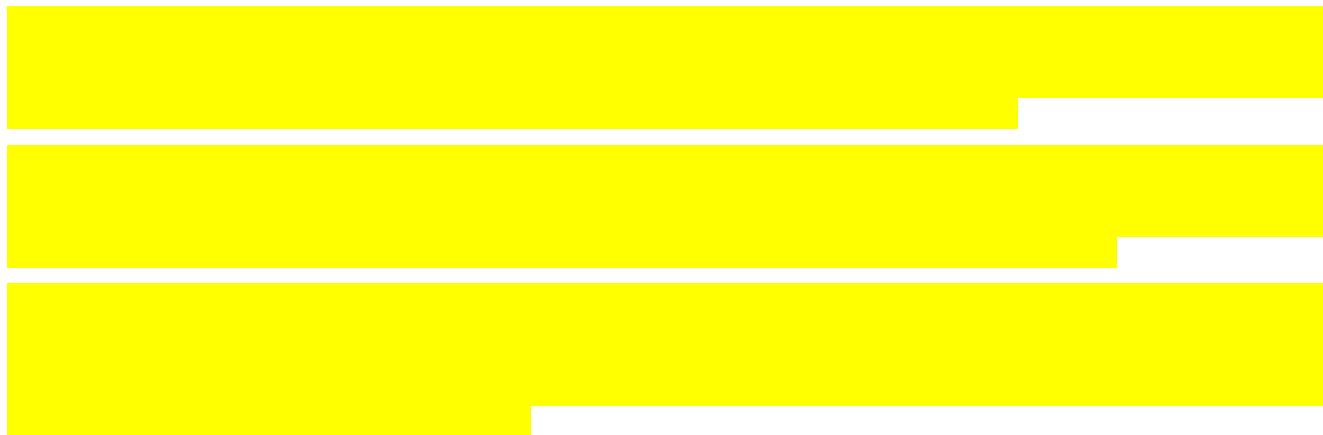
**Tabela 6. Dodatkowe kryteria włączenia wskazane w załączonych do Zlecenia MZ wnioskach o włączenie populacji do nowej terapii w ramach programu**

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z niekorzystną farmakokinetyką dostępnego leczenia FVIII (bardzo krótki okres półtrwania) wymagający codziennego podawania koncentratu czynnika w celu uzyskania kryteriów spersonalizowanej profilaktyki.</li> <li>• Dorośli chorzy z ciężką hemofilią A bez obecności inhibitora, u których z powodu chorób współistniejących niezbędne jest stałe utrzymanie stabilnego poziomu aktywności czynnika VIII (np. powikłania kardiologiczne/neurologiczne i konieczność leczenia przeciwzakrzepowego).</li> <li>• Dorośli chorzy z ciężką hemofilią A niepowikłana obecnością inh bitora, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych z emicizumabem, w trakcie których potwierdzono u nich skuteczność i bezpieczeństwo terapii Hemlibrą oraz wpływ na istotną poprawę jakości życia.</li> </ul> <p>Dot. wyłącznie populacji pediatrycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie objawów niepożądanych związanych leczeniem FVIII zmiany zakrzepowozatorowe; ciężkie reakcje alergiczne.</li> <li>• Konieczność stosowania większej dawki koncentratu czynnika krzepnięcia VIII niż jest zabezpieczona w ramach programu „Zapobieganie...” celem utrzymania wyższych minimalnych poziomów czynnika VIII z uwagi na stosowanie leków przeciwkrzepliwych z powodu innych schorzeń.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Istotne powikłania leczenia.</li> <li>• Nietolerancja leku (np. reakcje alergiczne).</li> <li>• Nieskuteczność terapii. Brak efektów klinicznych terapii rozumiane jako wystąpienie co najmniej 3 krwawień samoistnych w ciągu roku i konieczność stosowania dodatkowych podań czynnika VIII pomimo zgodnego z zaleceniem, regularnego stosowania leku do profilaktyki.</li> <li>• Brak współpracy z pacjentem rozumiany jako niestosowanie się pacjenta/opiekuna do zaleceń lekarskich.</li> </ul>

W opinii analityków Agencji warto rozważyć włączenie pacjentów pediatrycznych, u których w ciągu roku pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym wystąpiło krwawienie zagrażające życiu (analogicznie jak w przypadku zapisów definiujących kryteria kwalifikacji dla dorosłych pacjentów).

Zmiana kryteriów włączenia wymagałaby dostosowania oferty finansowej Podmiotu odpowiedzialnego, gdyż dot. ona objęcia leczeniem pacjentów zdefiniowanych poprzez szczegółowe kryteria włączenia wskazane w tabeli nr 5.

#### **Proponowana cena oferta finansowa**



#### **Wnioskowany sposób finansowania**

Wraz ze Zleceniem MZ przekazano prośbę o wskazanie najbardziej predystynowanego dla systemu ochrony zdrowia, z punktu widzenia optymalności, rozwiązania dla subpopulacji pediatrycznej, tj. czy dla wskazanej grupy nie utworzyć dedykowanego programu lekowego, w ramach realizacji procedur medycznych finansowanych ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia.

W przypadku finansowania emicizumabu w ramach Programu Narodowego leczenie będzie finansowane bezpośrednio z budżetu będącego w dyspozycji Ministra Zdrowia. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano informację Przewodniczącego Rady Programu Narodowego, iż środki finansowe do realizacji dodatkowych zadań nie zostały zabezpieczone w ramach obecnie realizowanego programu polityki zdrowotnej na lata 2019-2023. Natomiast finansowanie emicizumabu poprzez dedykowany program lekowy będzie odbywało się poprzez budżet NFZ.

W kwestii kosztu substancji czynnych, zarówno leki w programie lekowym B.15 jak i Narodowym Programie, są nabywane poprzez przetargi organizowane przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.

Moduł 4 programu, w ramach którego miałby być finansowany emicizumab nie precyzuje szczegółowo (w porównaniu do programu lekowego B.15) kryteriów dot. świadczeniobiorcy (kwalifikacji, wyłączenia, zakończenia udziału w programie lub module, określenia czasu leczenia w programie), schemat dawkowania leków oraz badań diagnostycznych.

Obecnie w module 4a Narodowego programu finansowany jest emicizumab u pacjentów (także pediatrycznych) z obecnością inhibitora czynnika VIII. W programie lekowym B.15 finansowane są czynniki krzepnięcia VIII u pacjentów pediatrycznych. Można wskazać, że ośrodki leczenia hemofilii mają doświadczenie w leczeniu pacjentów poprzez obydwie formy finansowania leczenia.

Ankietowani eksperci kliniczni nie odnieśli się do omawianej powyżej kwestii.



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

#### ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

#### D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII

Niedobór czynnika VIII (z upośledzeniem czynności)

Hemofilia: BNO (bliżej nieokreślona), A, klasyczna. Nie obejmuje: niedobór czynnika VIII z uszkodzeniem naczyń (D68.0).<sup>3</sup>

### Definicja

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroby te występują głównie u mężczyzn; kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.. Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <40% normy (lub ≥40%, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII) – łagodna.

### Obraz Kliniczny i Przebieg Naturalny

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. rż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Inne objawy: krwawienia do mięśni, krwimocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Krwawienie do mięśnia biodrowo-łędźwiowego może zostać mylnie rozpoznane jako zapalenie wyrostka robaczkowego. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują.

### Powikłania

1. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną niepełnosprawności.
2. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość chorych na ciężką hemofilię A lub B leczonych substytucyjnie przed 1989 r. została zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.

### Leczenie

#### Zalecenia ogólne:

1. Chory na hemofilię powinien być zaopatrzony w informacje na temat rozpoznania, postępowania w sytuacjach nagłych oraz dane kontaktowe lekarza prowadzącego. Chorzy powinni podejmować aktywność fizyczną, ale unikać urazów. Chorzy powinni być pod opieką ośrodka leczenia hemofilii.
2. Nie stosuj leków upośledzających czynność płytek krwi, w tym większości NSLPZ, zwłaszcza kwasu acetylosalicylowego. Do leczenia bólu (np. w przypadku krwawienia dostawowego) stosuj paracetamol, wybiórcze inhibitory COX-2 i opioidy. W wyjątkowych sytuacjach, po indywidualnej ocenie ryzyka krwawienia i ryzyka zakrzepicy dopuszcza się stosowanie leków przeciwplatek, a nawet antykoagulantów, pod warunkiem utrzymywania aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego powyżej określonego poziomu. W profilaktyce ŻChZZ należy rozważyć metody mechaniczne.
3. Unikaj wstrzyknień i.m., jeśli aktywność cz. VIII wynosi <1% normy. Jeśli to możliwe, szczepionki powinno się podawać s.c.
4. Przed powikłaniami choroby chroni leczenie profilaktyczne niżej, zalecane u każdego chorego na ciężką hemofilię (oraz u chorych na umiarkowaną hemofilię z ciężkim fenotypem). Powinno być ono zindywidualizowane w zależności od przebiegu krwawień, stanu stawów, farmakokinetyki osobniczej oraz preferencji pacjenta.
5. Leczenie większości krwawień i profilaktykę przeszkolony chory może prowadzić samodzielnie w warunkach domowych. Po wystąpieniu krwawienia dostawowego w celu zmniejszenia bólu: odciążenie stawu, okłady z lodu

<sup>3</sup>[http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1807\\_dziedziczny\\_niedobor\\_czynnika\\_viii](http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1807_dziedziczny_niedobor_czynnika_viii) [dostęp: 17.05.2023 r.]



(zdaniem niektórych ekspertów stosowanie okładów z lodu może nasilić krwawienie), unieruchomienie bandażem uciskowym, uniesienie kończyny. Chory z krwawieniem niepoddającym się leczeniu w warunkach domowych, zagrażającym życiu, wiążącym się z silnym bólem bądź dużym urazem, a zwłaszcza z krwawieniem w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub jamy brzusznej → konieczna hospitalizacja.

6. Zabiegi chirurgiczne i leczenie krwawień zagrażających życiu należy prowadzić wyłącznie w ośrodkach dysponujących możliwością codziennego laboratoryjnego monitorowania leczenia (oznaczania aktywności cz. VIII lub cz. IX i miana inhibitora cz. VIII lub cz. IX).

#### Leczenie farmakologiczne:

1. Koncentraty osoczopochodnego lub rekombinowanego cz. VIII: wstrzyknięcia i.v.

- 1) długoterminowe leczenie profilaktyczne regularne: hemofilia A → koncentrat cz. VIII (różne schematy dawkowania);
- 2) leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną, która może spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi (usuwanie zębów);
- 3) leczenie krwawień: hemofilia A → koncentrat cz. VIII. Leczenie rozpocznij jak najszybciej, a w razie krwawienia zagrażającego życiu (w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub przewodu pokarmowego) – przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki.

Podanie i.v. 1 IU liofilizowanego koncentratu cz. VIII/kg zwiększa aktywność cz. VIII w osoczu o ~2% normy. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie przeprowadź badanie w kierunku inhibitora cz. VIII. Koncentraty rekombinowanego cz. VIII o przedłużonym czasie działania nie są refundowane w Polsce.

2. Desmopresyna (Minirin): lek z wyboru w łagodnej hemofilii A. Po 3–5 dniach ciągłego leczenia następuje wyczerpanie rezerw tkankowych cz. VIII → rozważ podanie koncentratu cz. VIII.

3. Emicizumab (Hemlibra) – przeciwciało monoklonalne „zastępujące” cz. VIIIa w roli kofaktora; leczenie profilaktyczne w hemofilii A oraz w hemofilii A powikłanej inhibitorem cz. VIII.

4. Leki wspomagające: kwas traneksamowy (Exacyl) w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami, głównie z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych, miejscowe środki hemostatyczne.

Źródło: Interna mały podręcznik. Jerzy Windyga. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2022. Data weryfikacji: 10 sierpnia 2022 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>. [dostęp: 17.05.2023 r.]

### 3.3. Liczebność populacji

W trakcie prac nad raportem uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób i kosztów związanych z wykonanymi u nich świadczeniami w latach 2018-2022 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 (Hemofilia A) (dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

#### Liczba pacjentów i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono łączne wartości dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 (bez różnicowania na postać choroby) oraz koszty świadczeń związanych z leczeniem tych pacjentów wg danych NFZ.

**Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022*
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66	1 520	1 620	1 516	1 558	1 230
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	2,64	2,46	1,83	2,90	1,38
Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66	638	694	638	649	595
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	30,89	34,72	31,05	28,69	13,64
<b>Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66</b>	<b>2 139</b>	<b>2 299</b>	<b>2 136</b>	<b>2 191</b>	<b>1 819</b>
<b>Łączna suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]</b>	<b>33,53</b>	<b>37,18</b>	<b>32,88</b>	<b>31,59</b>	<b>15,02</b>

\*Dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022

#### Program lekowy B.15 „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

Zgonie z danymi NFZ w programie B.15, w ramach którego leczone są dzieci z ciężką postacią hemofilii A, włączono w latach 2018-2021 leczonych jest od 319 do 350 pacjentów w skali roku, co wiązało się z kosztami łącznymi na poziomie od 25,83 mln PLN do 31,88 mln PLN. Na podstawie otrzymanych danych można wskazać, że od 2022 roku wszyscy pacjenci leczeni w programie przeszli na leczenie rekombinowanymi czynnikami VIII, a także, iż główna składowa kosztów w programie są koszty czynników krzepnięcia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia w ramach programu lekowego B.15**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022*
<b>SUMA WARTOŚCI SPRAWOZDANYCH DLA PACJENTÓW Z ROZPOZNANIEM ICD-10 D66 [MLN PLN]</b>					
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	1,03	1,06	1,06	1,05	0,45
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	0,15	0,12	0,13	0,13	0,08
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	0,10	0,08	0,09	0,02	0,03
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	0,03	0,02	0,02	0,04	0,02
<b>LECZENIE W WARUNKACH DOMOWYCH</b>					
Liczba pacjentów	257	294	301	301	300
Suma krotność sprawozdana	2 440	3 122	3 104	3 206	1 648
Suma wartość sprawozdana [PLN]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>FACTOR VIII COAGULATIONIS HUMANUS</b>					
Liczba pacjentów	181	172	156	-	-
Suma krotność sprawozdana [mln j.m.]	41,33	46,59	12,18	-	-
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	16,51	18,62	4,84	-	-

FACTOR VIII COAGULATIONIS HUMANUS RECOMBINATE					
Liczba pacjentów	129	158	334	338	334
Suma krotność sprawozdana [mln j.m.]	12,20	15,20	48,35	72,14	34,75
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	10,85	11,98	22,24	24,58	11,72
WARTOŚCI ŁĄCZNIE					
Liczba pacjentów w wieku poniżej 2 r.ż. rozpoczynających profilaktyki czynnikiem VIII w programie	15	25	18	16	9
Liczba pacjentów leczonych w programie z rozpoznaniem ICD 10 D 66	319	334	350	348	343
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	28,67	31,88	28,38	25,83	12,30**

\*Dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022

\*\*Zgodnie z raportem refundacyjnym NFZ za 2022 rok całkowita kwota poniesiona na finansowanie leków z grupy „rekombinowany czynnik VIII” wyniosła 22,11 mln PLN [https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny\\_8350.html](https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8350.html) [dostęp: 25.05.2023 r.]

\*\*\*Dla dwóch pacjentów raportowano leczenie czynnikiem IX o wartości 15 960,00 PLN – wartość nie została przedstawiona w tabeli.

Zgodnie z raportem refundacyjnym za okres styczeń-grudzień 2022 roku<sup>4</sup>, refundowane w ramach programu lekowego produkty lecznicze to Advate (octocogum alfa) i NovoEight (turoctocogum alfa).

### Krwawienia

W ramach prac nad raportem podjęto próbę określenia liczby i rodzaju raportowanych krwawień u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 oraz kosztów świadczeń związanych ze sprawozdanymi krwawieniami.

Krwawienie dla niniejszej analizy rozumiane jest jako sprawozdanie co najmniej jednego świadczenia z rozpoznaniem:

- M25.0 Krwiak śródstawowy;
- T81.0 Krwotok i krwiak wklajający zabieg, niesklasyfikowany gdzie indziej;
- R04 wraz z podkodami Krwawienie z dróg oddechowych;
- N02 wraz z podkodami Nawracający i uporczywy krwimocz;
- I61 wraz z podkodami Krwotok śródczaszkowy, I62 wraz z podkodami Inne krwotoki śródczaszkowe nieurazowe;
- K92 wraz z podkodami Wymioty krwawe.

Wskazane powyżej kategorie nie obejmują wszystkich krwawień, które mogą wystąpić u pacjentów z hemofilią. Wartości przedstawiono poglądowo.

**Tabela 9. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66, u których wystąpiły krwawienia oraz wartość sprawozdanych świadczeń dot. przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022*
<b>Krwawienia</b>					
Łączna liczba osób z rozpoznaniem ICD-10 D66, u których raportowano wystąpienie krwawień	44	43	27	27	20
Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ICD-10 D66, u których raportowano wystąpienie krwawień	31	26	21	17	13
Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66, u których raportowano wystąpienie krwawień	13	17	6	10	7
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66, u których wystąpiły co najmniej trzy różne krwawienia w ciągu roku	14	13	13	12	6
Łączna liczba krwawień	94	115	624	118	1 222
Łączna wartość sprawozdanych świadczeń związanych z krwawieniami [tys. PLN]	203,5	188,8	200,7	204,9	221,2
<b>Zużycie koncentratu krwinek czerwonych u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66</b>					
Łączna liczba sprawozdanych świadczeń – przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	139	112	96	132	54
Łączna wartość sprawozdanych świadczeń – przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych [tys. PLN]	60,2	54,2	41,3	64,4	17,7

\*Dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022

<sup>4</sup> [https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny\\_8350.html](https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8350.html) [dostęp: 31.05.2023 r.]

**Dane Narodowego Centrum Krwi (NCK)**

W toku prac nad opracowaniem Agencja wystąpiła do NCK z prośbą o dane nt. pacjentów z ciężką hemofilią A. NCK przekazał Agencji dane dot. liczby pacjentów z ciężką hemofilią A w latach 2019-2023 (dane dla 2023 roku do 30.04.2023 r.). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Dane NCK dot. pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora**

Parametr	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Liczba pacjentów włączonych do Narodowego Programu</b>					
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora	1013	993	973	1017	734
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora przyjmujących koncentrat czynnik VIII osoczopochodnego	902	835	827	863	675
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora* przyjmujących rekombinowany koncentrat czynnika VIII	112	171	157	173	68
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora – leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - profilaktyka	589	621	619	662	527
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora – leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - krwawienia	473	439	353	367	157
<b>Ilość wydanego czynnika</b>					
Ilość wydanego koncentratu czynnika VIII osoczopochodnego [mln j.m.]	199,02	203,32	212,94	233,57	66,50
Ilość wydanego koncentratu czynnika VIII rekombinowanego [mln j.m.]	1,69	3,57	3,83	4,09	1,63
Łączna ilość wydanych koncentratu czynnika VIII [mln j.m.]	200,72	206,89	216,77	237,66	68,13
<b>Ilość wydanego czynnika – podział na cel leczenia</b>					
Leczenie ambulatoryjne	13,75	12,23	12,18	13,65	2,99
Leczenie domowe - krwawienia	34,95	30,32	30,17	29,55	7,90
Leczenie domowe - profilaktyka	117,09	156,98	164,38	184,56	53,23
Leczenie domowe - wtórna profilaktyka dorosłego chorego	23,81	-	-	-	-
Leczenie domowe program ITI*	1,17	0,66	0,29	0,29	-
Leczenie szpitalne	9,95	6,69	9,75	9,62	4,01
<b>Koszty czynników</b>					
Średni koszt koncentratu czynnika VIII osoczopochodnego [PLN/j.m.]	0,3765	0,2792	0,2199	0,2232	0,2735
Średni koszt koncentratu czynnika VIII rekombinowanego [PLN/j.m.]	0,7570	0,5152	0,4545	0,4582	0,4600
Średni koszt koncentratu czynnika VIII w programie [PLN/j.m.]	0,3971	0,2979	0,2385	0,2411	0,2862
Łączny koszt koncentratu czynnika VIII osoczopochodnego [mln PLN]	74,93	56,59	46,89	52,15	18,25
Łączny koszt koncentratu czynnika VIII rekombinowanego [mln PLN]	1,28	1,83	1,74	1,87	0,75
Łączny koszt koncentratu czynnika VIII pacjentów leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - profilaktyka	44,28	43,91	36,60	41,69	14,92
Łączny koszt koncentratu czynnika VIII pacjentów leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - krwawienia	13,34	8,74	6,89	6,84	2,16
<b>Łączny koszt koncentratu czynników VIII w programie [mln PLN]</b>	<b>76,21</b>	<b>58,42</b>	<b>48,63</b>	<b>54,02</b>	<b>19,00</b>

\*Program indukcji tolerancji immunologicznej w hemofilii pow. kłanej (ang. immune tolerance induction, ITI)

Przekazane dane nie umożliwiają przedstawienia wyników w podziale na pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

**Eksperti kliniczni**

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci z hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje ciężka postać choroby (FVIII < 1%)*	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	n=1 285 pacjenci poniżej 18 lat = 335 pacjenci powyżej 18 lat = 900-950	n=10	pacjenci poniżej 18 lat = 75/335 (22%) pacjenci powyżej 18 lat = 75	Badanie dzienniczkowe wykonane przez Openpharma w 2022 r. (prezentowane na konferencji Postępy Hemostazy 2022)
	<b>prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku</b>			
	dzieci i dorośli = około 1 300 osób	około 20-30	około 70 dorosłych	Na podstawie opracowania Openpharma z 2022 r.
	<b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii</b>			
	1 250	20	20%	Są to szacunki własne i częściowo oparte na danych z IHIT. W Polsce nie ma rejestru chorych na hemofilię.
	<b>dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum</b>			
-	-	-	-	
Pacjenci z hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje ciężka postać choroby oraz niezaspokojona potrzeba zdrowotna tj. niepowodzenie lub przeciwwskazania do leczenia zoptymalizowaną profilaktyką czynnikiem VIII	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	pacjenci poniżej 18 lat = 75 pacjenci powyżej 18 lat = 75	n=10	100%	Dane reprezentowane na konferencjach lokalnych.
	<b>prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku</b>			
	< 18 r.ż. około 75 > 18 r.ż. około 70	nie ma dostępnych danych	Osoby z tzw. „fenotypem krwotocznym” oraz chorzy, którzy uczestniczyli w badaniu HAVEN-4 i otrzymują lek po jego zakończeniu jako darowiznę sponsora firmę Roche.	Na podstawie opracowania Openpharma z 2022 r.
	<b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii</b>			
	300	5	80%	Szacunki własne
	<b>dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum</b>			
-	-	-	-	
<b>Dorośli pacjenci powyżej 18 r.ż. z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII z 6 krwawieniami rocznie lub 1 krwawieniem zagrażającym życiu</b>				
przy niemożności prowadzenia prawidłowej profilaktyki czynnikiem VIII z powodu	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	226	-	około 20%, którzy mają 6 krwawień	Badanie dzienniczkowe wykonane przez Openpharma w 2022 r.

trudnego/niemożliwego dostępu żylnego				(prezentowane na konferencji Postępy Hemostazy 2022)
	<b>prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku</b>			
	dotyczy to około 70 dorosłych	-	około 70 chorych	Na podstawie opracowania Openpharma z 2022 r.
	<b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii</b>			
	Nie znam takich danych. Można opierać się na liczbie wniosków o kwalifikację do leczenia Hemlibrą pacjentów z ciężką hemofilią A z ww. powodów. Jednak prawdopodobnie ocena będzie zaniżona.	-	-	-
	<b>dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum</b>			
-	-	-	-	-
przy niemożności prowadzenia prawidłowej profilaktyki czynnikiem VIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance**	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	30	-	około 20%, którzy maja 6 krwawień	Badanie dzienniczkowe wykonane przez Openpharma w 2022 r. (prezentowane na konferencji Postępy Hemostazy 2022)
	<b>prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	<b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	<b>dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum</b>			
-	-	-	-	
przy braku skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	175	-	około 20%, którzy maja 6 krwawień	Badanie dzienniczkowe wykonane przez Openpharma w 2022 r. (prezentowane na konferencji Postępy Hemostazy 2022)
	<b>prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	<b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	<b>dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum</b>			
-	-	-	-	

przy nietolerancji preparatów czynnika VIII	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	76	-	około 20%, którzy maja 6 krwawień	Badanie dzienniczkowe wykonane przez Openpharma w 2022 r. (prezentowane na konferencji Postępy Hemostazy 2022)
	<b>prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	<b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	<b>dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum</b>			
-	-	-	-	
<b>Dzieci poniżej 18 r.ż. z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII</b>				
z trudnym dostępem dożylnym definiowanym jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	29	-	100%	Dane szacunkowe zebrane ze wszystkich ośrodków pediatrycznych leczących hemofilię.
	<b>prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku</b>			
	nie mam zdania	-	-	-
	<b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	<b>dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum</b>			
-	-	-	-	
z co najmniej 3 krwawieniami rocznie pomimo prawidłowej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	23	-	100%	Dane szacunkowe zebrane ze wszystkich ośrodków pediatrycznych leczących hemofilię.
	<b>prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	<b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	<b>dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum</b>			
-	-	-	-	
<u>dzieci do 2 r.ż.</u> z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	23	-	100%	Dane szacunkowe zebrane ze wszystkich ośrodków pediatrycznych leczących hemofilię.
	<b>prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

	<b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii</b>			
	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	<b>dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum</b>			
	-	-	-	-

\* Populacja zgodna ze wskazaniem zawartym w ChPL Hemlibra.

\*\* ECOG większy/równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepotą, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie.

Zdaniem eksperta dr n. med. Joanny Zdziarskiej „W krakowskim OLH pozostaje w mojej opiece 163 dorosłych chorych na hemofilię A o ciężkim przebiegu klinicznym (są to prawie wyłącznie chorzy na ciężką hemofilię A, w skali Polski wśród chorych na umiarkowaną/lagodną hemofilię A poniższe kryteria będą spełniać jedynie pojedyncze osoby). Spośród nich 40 osób spełnia podane kryteria włączenia do terapii Hemlibrą, z czego około 10 osób kwalifikuje się do terapii w pierwszej kolejności z uwagi na bardzo duży stopień nasilenia wymienionych trudności. Odniosą oni największą korzyść z terapii.

Prawdopodobnie odsetek chorych kwalifikujących się do Hemlibry w ośrodkach warszawskim i krakowskim można odnieść do populacji chorych w całej Polsce, jednak w wielu województwach nie od razu chorzy ci zostaną zidentyfikowani i zgłoszeni do terapii. Zależy to od jakości opieki w danym ośrodku. Niemniej jednak chorzy poprzez stowarzyszenia pacjentów i grupy wsparcia przekazują sobie istotne informacje, więc należy założyć, że w ciągu 1-2 lat informacja o możliwości terapii Hemlibrą dotrze do większości chorych, którzy w efekcie będą prosić o możliwość leczenia (niekoniecznie w najbliższym miejscu zamieszkania OLH).

Aktualną liczebność populacji dorosłych chorych na ciężką hemofilię A można uzyskać z rejestru centralnego prowadzonego w IHIT.

Nie podejmuję się oceny liczebności populacji pediatrycznej, spełniającej podane kryteria. Mogę jedynie skomentować, że kryteria są dobrze dobrane. Niezwykle istotne jest zapewnienie dostępu do Hemlibry dzieciom do 2. roku życia niezależnie od innych warunków, ponieważ w tej grupie pacjentów profilaktyka czynnikami i.v. jest szczególnie traumatyczna, powoduje ogromny stres dla całej rodziny, wymaga licznych pobytów w szpitalu i zazwyczaj wymaga założenia portu, co jest dodatkowym urazem, generuje ryzyko powikłań, w tym wytworzenia inhibitora.

Trudny/nieosiągalny dostęp żylny to częsty problem wśród dorosłych chorych na hemofilię A, którzy prowadzą profilaktykę. Będzie to podstawowe wskazanie do zmiany terapii na Hemlibrę. W populacji chorych, których prowadzą jest to 33 pacjentów (spośród wspomnianych wyżej 40).

Do grupy pacjentów z chorobami towarzyszącymi uniemożliwiającymi stosowanie się do zaleceń należą pojedyncze osoby wśród dorosłych, w mojej populacji chorych 3 osoby. W populacji pediatrycznej prawdopodobnie więcej (zaburzenia rozwojowe jak autyzm/ADHAD, z. Downa itp.).

Brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII objętych jest 4 pacjentów w mojej populacji."

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 19.04.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych dotyczących profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię.

Przeszukano następujące źródła:

- Agency for Healthcare Research and Quality, <https://www.ahrq.gov/>;
- Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, <https://www.ahcdo.org.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/en/>;
- British Society for Haematology, <https://b-s-h.org.uk/>;
- European Association for Haemophilia and Allied Disorders, <https://www.eahad.org/>;
- European Haemophilia Consortium, <https://www.ehc.eu/>;
- European Haemophilia Network, <https://www.euhanet.org/>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- Haemophilia Foundation Australia, <https://www.haemophilia.org.au/>;



- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Nordic Hemophilia Council, <https://www.nordhemophilia.org/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, <https://pthit.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <https://ptohd.pl/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>.
- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, <https://www.ukhcdo.org/guidelines/>;

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „haemophilia”, „hemophilia”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus” lub „hemofilia”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 7 dokumentów, w których omówiono leczenie chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII: wytyczne polskie (PTHiT 2016, PTOiHD 2022), wytyczne światowe (WFH 2020), amerykańskie (3 dokumenty MASAC 2022) oraz brytyjskie (BSH 2020). W pracach PTOiHD 2022 oraz BSH 2020 przedstawiono zalecenia dot. leczenia hemofilii w populacji pediatrycznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTHiT 2016 (Polska)	<p><u>Wytyczne postępowania w hemofilii A niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII opracowane przez Grupę Roboczą ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów</u></p> <p>Leki hamujące krwawienia w hemofilii:</p> <p>Podstawą leczenia ciężkiej hemofilii pozostaje stosowanie koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi (terapia substytucyjna). W leczeniu hemofilii stosuje się także desmopresynę i różne leki wspomagające, które, co prawda, nie zwiększają aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, ale wpływają korzystnie na hemostazę w innych mechanizmach. Poniżej wymieniono, a następnie scharakteryzowano leki hemostatyczne stosowane u chorych na hemofilię:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ koncentraty FVIII i FIX wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczopochodne czynniki krzepnięcia),</li> <li>✓ koncentraty FVIII i FIX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (rekombinowane czynniki krzepnięcia),</li> <li>✓ koncentraty FVIII i FIX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (extended half-life; EHL),</li> <li>✓ 1-deamino-8-D-arginino wazopresyna (DDAVP), czyli desmopresyna,</li> <li>✓ leki wspomagające: kwas traneksamowy (tranexamic acid; TXA) i miejscowe środki hemostatyczne.</li> </ul> <p>o Wytyczne odnośnie do wyboru koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych stosowanych w leczeniu chorych na hemofilię A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.</li> <li>• W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda.</li> <li>• Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone (zawiera FVIII i FIX) i krioprecypitat (zawiera FVIII, ale nie zawiera FIX) nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne.</li> <li>• W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo.</li> <li>• W chwili, kiedy ukończono formułowanie niniejszych wytycznych, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc, efmoroctocogum alfa) został zarejestrowany w UE w listopadzie 2015 r.</li> </ul> <p>Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono definicje różnych form leczenia substytucyjnego w hemofilii:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie epizodyczne („na żądanie”) Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.</p> <p>Długoterminowa profilaktyka Regularne, długoterminowe<sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia<sup>**</sup></p> <p>Pierwotna profilaktyka Regularne, długoterminowe<sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów<sup>**</sup> i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych</p> <p>Wtórna profilaktyka Regularne, długoterminowe<sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów</p> <p>Trzeciorzędowa profilaktyka Regularne, długoterminowe<sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów</p> <p>Inne formy profilaktyki Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku</p> <p>Okrasowa profilaktyka</p> <p><sup>*</sup>długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku;</p> <p><sup>**</sup>duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe.</p> <p>o Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień.</li> <li>• U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A, u którego nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej.</li> <li>• U każdego chorego na ciężką hemofilię A z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki krwawień.</li> <li>• Jeśli po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają pojawiać się krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Powrót do długoterminowej profilaktyki jest szczególnie wskazany, gdy krwawienia uniemożliwiają kontynuowanie edukacji lub podjęcie pracy zawodowej.</li> <li>• Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII i FIX w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii A: podawanie FVIII w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień, 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 lub ich częstszego podawania.</li> <li>• Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia).</li> <li>• Jeśli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia (breakthrough bleeding), należy rozważyć zmianę schematu profilaktyki (np. zmniejszenie odstępów między wstrzyknięciami) albo zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia, np. przed okresami zwiększonej aktywności fizycznej.</li> <li>• Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u pacjentów nieobjętych profilaktyką. Częste krwawienia w trakcie długoterminowej profilaktyki świadczą o braku skuteczności zastosowanej formy terapii i są wskazaniem do modyfikacji schematu profilaktycznego. Dodatkowo, należy w takiej sytuacji upewnić się, że nie doszło do pojawienia się inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia.</li> <li>• Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta. Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów.</li> <li>• Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FVIII lub FIX, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii.</li> <li>• W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci powinni być poddawani regularnym (nie rzadziej niż co 6–12 miesięcy) badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W tym celu należy: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Oceniać stan narządu ruchu badaniem fizykalnym; zaleca się stosowanie skali HJHS (ang. Haemophilia Joint Health Score).</li> <li>b) Notować wszystkie epizody krwawień w trakcie stosowania profilaktyki oraz analizować ich potencjalne przyczyny tak, aby modyfikując schemat profilaktyki, można było skuteczniej im zapobiegać.</li> <li>c) Oceniać stosowanie się pacjenta (rodziców pacjenta) do wymogów schematu profilaktyki. Nieprzestrzeganie zasad profilaktyki może być przyczyną jej nieskuteczności.</li> <li>d) Okresowo oceniać najniższą aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu pacjenta poddanego długoterminowej profilaktyce. Występowanie krwawień i stwierdzenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie występuje.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOIHD 2022 (Polska)</b></p>	<p><b>Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A</b></p> <p>Wielodyscyplinarną, kompleksową opiekę nad dziećmi chorymi na hemofilię prowadzi w Polsce 15 ośrodków leczenia wrodzonych skaz krwotocznych, zlokalizowanych najczęściej przy klinikach hematologii i onkologii dziecięcej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Podstawy opieki nad dziećmi z wrodzonymi osoczwymi skazami krwotocznymi: Podstawowym elementem opieki nad dziećmi z hemofilią A w profilaktyce i w leczeniu krwawień jest uzupełnianie niedoboru brakującego czynnika krzepnięcia. Ogólne zasady postępowania substytucyjnego prowadzą się do: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyboru odpowiedniego preparatu,</li> <li>• ustalenia właściwej dawki, tak aby po przetoczeniu aktywność brakującego czynnika w osoczu biorcy wzrosła do granic zapewniających hemostazę,</li> <li>• powtarzania przetoczeń w odpowiednich odstępach czasu.</li> </ul> </li> <li>○ Ogólne zasady postępowania terapeutycznego w hemofilii A: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII lub IX, preparaty omajające, takie jak aPCC i rFVIIa, oraz <b>emicizumab</b>.</li> <li>• W ciężkiej postaci hemofilii postępowaniem z wyboru jest profilaktyczne, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom.</li> <li>• Według aktualnego programu NFZ rozróżnia się pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień. Pierwotna profilaktyka krwawień dotyczy dzieci z nowym rozpoznaniem ciężkiej postaci hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. r.ż. Wtórna profilaktykę krwawień prowadzi się u dzieci chorych na hemofilię A od 1. dnia życia do ukończenia 18. r.ż., po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów.</li> </ul> </li> <li>○ Postępowanie u dzieci z ciężką postacią hemofilii A <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardem postępowania w tej grupie pacjentów jest spersonalizowana profilaktyka oparta na wyniku indywidualnej analizy farmakokinetyki czynnika krzepnięcia stosowanego u danego pacjenta. Ten sposób postępowania pozwala na zrealizowanie podstawowego celu profilaktyki, którym jest umożliwienie chorym na hemofilię prowadzenia zdrowego trybu życia i aktywności fizycznej o jakości porównywalnej z ludźmi zdrowymi. W Polsce ramy takiego postępowania wyznacza Terapeutyczny Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia „Profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B” – załącznik B.15. Program zezwala w profilaktyce pierwotnej i wtórnej na stosowanie dawki do 700 j./kg m.c./28 dni w zależności od wyników indywidualnej analizy farmakokinetyki brakującego czynnika krzepnięcia oraz od aktualnej aktywności ruchowej chorego dziecka.</li> <li>• Należy pamiętać, że w przypadku wystąpienia krwawienia u pacjenta w trakcie profilaktyki interwencyjnie należy stosować ten sam preparat VIII czynnika krzepnięcia co w profilaktyce.</li> <li>• Zasady dawkowania czynników osoczwowych u dzieci chorych na hemofilię A: Na podstawie doświadczeń w stosowaniu koncentratów czynników stwierdzono, że u pacjentów z hemofilią A po przetoczeniu 1 jednostki czynnika VIII na 1 kg m.c. aktywność VIII:C zwiększa się przeciętnie o 2% normy. Przy obliczaniu dawki można się posłużyć więc wzorem: Dawka czynnika VIII (liczba jednostek czynnika VIII) = masa ciała (kg) × pożądany wzrost aktywności cz. VIII (% normy) × 0,5.</li> </ul> </li> <li>○ Profilaktyka za pomocą czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• W profilaktyce z zastosowaniem SHL (ang. standard half-life) trzeba pamiętać, że najmłodszy chory z hemofilią A wymagają wstrzyknięć dożylnych koncentratu nawet co drugi dzień. Tym samym dla pacjentów bardzo istotny jest dostęp do naczyń obwodowych, co szczególnie u najmłodszych i ich opiekunów jest bardzo obciążające. Leczenie to może się wiązać z poczuciem utraty wolności, niezależności i ograniczenia istotnych aktywności, co wpływa na niską ocenę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. health-related quality of life – HRQoL). Odpowiedzią na te niedogodności było wytworzenie koncentratów o wydłużonym czasie półtrwania (ang. extended plasma half-life products – EHL). Jest to grupa preparatów rekombinowanych czynników krzepnięcia (ang. recombinant clotting factor – rCF), których czas półtrwania (T<sub>1/2</sub>) wydłużono co najmniej 1,3-krotnie w porównaniu z koncentratami SHL.</li> <li>• Przechodząc z profilaktyki SHL na profilaktykę EHL, zazwyczaj zmniejsza się częstość dawkowania czynnika VIII z 3 do 2 razy w tygodniu, a w przypadku FIX z 2 razy w tygodniu do jednego podania na 7-10 dni.</li> <li>• Pełna realizacja nowo zdefiniowanych celów leczenia profilaktycznego EHL, z uwagi na wydłużony czas półtrwania oraz wyższe trough level, stanowi bardzo dobry wybór, choć jak dotychczas niedostępny dla polskich dzieci.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p><b>MASAC 2022 (USA)</b></p>	<p>Dokument MASAC 272 – Zalecenia MASAC dotyczące produktów licencjonowanych do leczenia hemofilii i innych zaburzeń krwotocznych. Zalecenia dla pracowników służby zdrowia i lekarzy leczących pacjentów z hemofilią A i B, chorobą von Willebranda i innymi wrodzonymi skazami krwotocznymi.</p> <p><b>Leczenie hemofilii A</b></p> <p><b>Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII</b></p> <p>Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII są zalecanym leczeniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A. Możliwym wyjątkiem od tego zalecenia są osoby z nowo zdiagnozowaną chorobą, które wraz z personelem</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>medycznym powinni również rozważyć rozpoczęcie leczenia czynnikiem VIII/czynnikiem von Willebranda pochodzącym z osocza (VWF).</p> <p>Ryzyko zakażenia ludzkim wirusem związane z rekombinowanym czynnikiem VIII jest niezwykle niskie. Nie zgłaszano serokonwersji do ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B), ani wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) w przypadku któregośkolwiek z obecnie dostępnych koncentratów rekombinowanego czynnika VIII.</p> <p><u>Koncentraty czynnika VIII pochodzenia osoczowego</u></p> <p>Ulepszone procesy usuwania wirusów i praktyki przesiewowe dawców zaowocowały koncentratami czynnika VIII pochodzącymi z osocza, które znacznie zmniejszają ryzyko przenoszenia HIV, WZW B i WZW C. Nie zgłoszono serokonwersji do HIV, WZW B lub WZW C w przypadku któregośkolwiek z koncentratów czynnika VIII pochodzenia osoczowego sprzedawanego obecnie w USA, w tym produktów ogrzewanych na sucho, podgrzewanych w roztworze wodnym (pasteryzowanych), traktowanych rozpuszczalnikiem/detergentem i/lub powinowactwem immunologicznym oczyszczonym. Wydaje się, że każda z tych metod znacznie zmniejszyła ryzyko przeniesienia wirusa w porównaniu ze starszymi metodami inaktywacji wirusa.</p> <p><u>Bispecyficzne przeciwciało na hemofilii A (Hemlibra – emicizumab)</u></p> <p>Podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem czynnika VIII. Odstępny między dawkami są również znacznie dłuższe niż przy podawaniu czynnika VIII, ze schematami profilaktyki emicizumabu z dawkowaniem co tydzień, co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie. Wstępne doświadczenia sugerują, że u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym standardowa dawka czynnika VIII przed operacją i zmniejszanie dawek pooperacyjnych może być bezpieczne i skuteczne, podczas gdy przy niektórych mniejszych operacjach odpowiednia może być niska dawka czynnika VIII lub jej brak.</p> <p><u>Krioprecypitat niezalecany przy hemofilii A</u></p> <p>Dostępne są produkty czynnika VIII, które wytwarzane są za pomocą technologii rekombinacji, a zatem teoretycznie nie przenoszą ludzkich wirusów. Ponadto metody inaktywacji wirusów (suche ciepło, pasteryzacja, obróbka rozpuszczalnikowo-detergentowa, oczyszczanie metodą immunopowinowactwa) spowodowały zmniejszenie ryzyka transmisji HIV, WZW B i WZW C za pomocą koncentratów czynnika VIII pochodzących z osocza.</p> <p>Pomimo badań przesiewowych dawców za pomocą testów kwasu nukleinowego (NAT) w kierunku HIV, WZW B i WZW C, krioprecypitat może być nadal zakaźny. Obecne szacunki dotyczące ryzyka zakażenia wirusem HIV lub WZW C z pojedynczej jednostki krwi wynoszą około 1 na 1 000 000 oddanych krwi.</p> <p>Z tych powodów krioprecypitat, który nie został poddany żadnym etapom eliminacji wirusów, nie powinien być stosowany jako alternatywna metoda leczenia hemofilii A, chyba że istnieje ryzyko utraty życia lub kończyny i nie jest dostępny koncentrat czynnika VIII.</p>																		
	<p>Dokument MASAC 268 – Zalecenia dotyczące stosowania i leczenia emicizumabem (Hemlibra) w przypadku hemofilii A z inhibitorami i bez nich.</p> <p>Emicizumab jest wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u dorosłych i dzieci w każdym wieku, noworodków i starszych, z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. Lek podaje się podskórnie w dawce nasycającej 3 mg/kg tygodniowo w 4 dawkach, po których następuje jeden z trzech kolejnych schematów dawkowania podtrzymującego: 1,5 mg/kg tygodniowo, 3 mg/kg co 2 tygodnie lub 6 mg/kg co 4 tygodnie. Przy wszystkich dawkach we wszystkich grupach wiekowych, z inhibitorami lub bez, występuje znaczne zmniejszenie częstości krwawień w skali roku. Czynniki VIII i emicizumab są zasadniczo różnymi białkami i są inaczej regulowane. Niektóre różnice pomiędzy nimi przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <table border="1" data-bbox="371 1435 1441 1883"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 1435 911 1480">Czynnik VIII</th> <th data-bbox="911 1435 1441 1480">Emicizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 1480 911 1525">Wiele miejsc interakcji</td> <td data-bbox="911 1480 1441 1525">Pojedyncze miejsca interakcji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1525 911 1585">Wysokie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres nanomolowy od niskiego do wysokiego)</td> <td data-bbox="911 1525 1441 1585">Niskie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres mikromolowy)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1585 911 1630">Pełna aktywność kofaktora</td> <td data-bbox="911 1585 1441 1630">Częściowa aktywność kofaktora</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1630 911 1691">Enzym i substrat są w nadmiarze w stosunku do kofaktora</td> <td data-bbox="911 1630 1441 1691">Przeciwciało jest w nadmiarze w stosunku do enzymu i substratu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1691 911 1751">Aktywowany czynnik VIII ma mechanizm włączania/wyłączania</td> <td data-bbox="911 1691 1441 1751">Emicizumab nie ma mechanizmu włączania/wyłączania</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1751 911 1796">Wysoki poziom samoregulacji</td> <td data-bbox="911 1751 1441 1796">Niski poziom samoregulacji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1796 911 1841">Podawany dożylnie</td> <td data-bbox="911 1796 1441 1841">Podawany podskórnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1841 911 1883">Okres półtrwania wynosi od godzin do dni</td> <td data-bbox="911 1841 1441 1883">Okres półtrwania to tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lekarze/doradcy opiekujący się osobami chorymi na hemofilię typu A w każdym wieku i o każdym stopniu zaawansowania, z inhibitorami lub bez, powinni omówić z nimi tę nową opcję terapeutyczną, w tym ocenę ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem emicizumabu w porównaniu z istniejącą terapią. Emicizumab jest zarejestrowany w leczeniu hemofilii A z inhibitorami lub bez w każdym wieku. Ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku śródczaszkowego przed rozpoczęciem profilaktyki czynnikiem VIII, należy rozważyć profilaktykę emicizumabem u niemowląt w dowolnym momencie po urodzeniu. Obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII,</p>	Czynnik VIII	Emicizumab	Wiele miejsc interakcji	Pojedyncze miejsca interakcji	Wysokie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres nanomolowy od niskiego do wysokiego)	Niskie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres mikromolowy)	Pełna aktywność kofaktora	Częściowa aktywność kofaktora	Enzym i substrat są w nadmiarze w stosunku do kofaktora	Przeciwciało jest w nadmiarze w stosunku do enzymu i substratu	Aktywowany czynnik VIII ma mechanizm włączania/wyłączania	Emicizumab nie ma mechanizmu włączania/wyłączania	Wysoki poziom samoregulacji	Niski poziom samoregulacji	Podawany dożylnie	Podawany podskórnie	Okres półtrwania wynosi od godzin do dni	Okres półtrwania to tygodnie
Czynnik VIII	Emicizumab																		
Wiele miejsc interakcji	Pojedyncze miejsca interakcji																		
Wysokie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres nanomolowy od niskiego do wysokiego)	Niskie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres mikromolowy)																		
Pełna aktywność kofaktora	Częściowa aktywność kofaktora																		
Enzym i substrat są w nadmiarze w stosunku do kofaktora	Przeciwciało jest w nadmiarze w stosunku do enzymu i substratu																		
Aktywowany czynnik VIII ma mechanizm włączania/wyłączania	Emicizumab nie ma mechanizmu włączania/wyłączania																		
Wysoki poziom samoregulacji	Niski poziom samoregulacji																		
Podawany dożylnie	Podawany podskórnie																		
Okres półtrwania wynosi od godzin do dni	Okres półtrwania to tygodnie																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Należy zauważyć, że obecnie dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących stosowania emicizumabu u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, a ekspozycja farmakokinetyczna jest prawdopodobnie mniejsza niż u starszych niemowląt i dzieci. Jednak zgromadzone doświadczenia z pojedynczej instytucji i sponsorowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność profilaktyczną emicizumabu u niemowląt.</p> <p><u>Zalecenia dot. rozpoczęcia leczenia emicizumabem u pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów</u></p> <p>Kontynuacja profilaktyki czynnikiem VIII w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia emicizumabem jest powszechnym i uzasadnionym podejściem. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że ustalony poziom emicizumabu osiąga się dopiero po podaniu czterech cotygodniowych dawek po 3 mg/kg, uzasadnione może być kontynuowanie profilaktyki czynnikiem VIII u wybranych pacjentów w oparciu o historię krwawień i poziom aktywności fizycznej, dopóki nie będą oni gotowi do rozpoczęcia dozowania podtrzymującego.</p> <p><u>Zalecenia dot. rozpoczęcia leczenia ostrych krwawień w hemofilii A bez inhibitorów</u></p> <p>Pomimo skuteczności w zapobieganiu krwawieniom, klinicyści w hemofilii A powinni nadal spodziewać się krwawień przełomowych u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem, co w przypadku hemofilii A bez inhibitorów prawdopodobnie będzie oznaczać konieczność jednoczesnego zastosowania terapii zastępczej czynnikiem VIII. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem koncentratów czynnika VIII u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem. W szczególności nie zaobserwowano żadnych zdarzeń zakrzepowych ani mikroangiopatii zakrzepowej. Poniżej przedstawiono kilka szczegółowych zaleceń, które należy rozważyć w tej grupie pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogólne podejście do krwawienia międzymiesiączkowego: emicizumab prawdopodobnie zmieni fenotyp krwawienia hemofilii A bez inhibitorów na łagodniejszy ze znacznym zmniejszeniem częstości krwawień wymagających leczenia. Leczenie znaczących i poważnych lub zagrażających życiu krwawień należy kontynuować bezzwłocznie.</li> <li>• Wszystkie koncentraty czynnika VIII (pochodzące z osocza i rekombinowane o standardowym okresie półtrwania i wydłużonym okresie półtrwania) mogą być stosowane w krwawieniach międzymiesiączkowych. Dawkowanie powinno być zgodne z tymi samymi zaleceniami co w przypadku terapii zastępczej czynnikiem VIII.</li> <li>• Leki przeciwfibrinolityczne można stosować w połączeniu z koncentratami czynnika VIII, jeśli istnieją wskazania kliniczne w przypadku krwawienia z błony śluzowej lub drobnych zabiegów w jamie ustnej.</li> </ul> <p><u>Zalecenia dot. postępowania chirurgicznego emicizumabem</u></p> <p>Emicizumab chociaż poprawia hemostazę, nie normalizuje jej. Jest to szczególnie ważne przy planowaniu kontroli hemostatycznej w warunkach chirurgicznych. W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów uzyskano odpowiednią kontrolę hemostatyczną za pomocą samego emicizumabu w przypadku drobnych zabiegów chirurgicznych, podczas gdy u innych nie. Nie należy zakładać, że sam emicizumab jest odpowiedni do dużych zabiegów, w przypadku których obecne standardy opieki mają na celu utrzymanie poziomu czynników w normalnym zakresie przez okres ki ku dni.</p> <p>Dokument MASAC 267 – Zalecenia MASAC dotyczące profilaktyki hemofilii A i B z inhibitorami i bez nich.</p> <p>W związku z wykazanymi korzyściami z profilaktyki rozpoczętej w młodym wieku u osób z hemofilią A lub B, MASAC zaleca, aby profilaktyka była uważana za standardową terapię dla osób z ciężką postacią hemofilii A lub B (czynnik VIII lub czynnik IX &lt;1%), w tym z inhibitorami. Leczenie profilaktyczne można również rozważyć w przypadku hemofilii umiarkowanej i łagodnej z ciężkim fenotypem. Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć wcześniej (przed wystąpieniem częstych krwawień). Wprowadzenie emicizumabu doprowadziło do ponownego rozważenia profilaktyki, biorąc pod uwagę wiek rozpoczęcia leczenia, intensywność dawki i poziomy docelowy.</p> <p>Światowa Federacja Hemofilii podaje szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki, które popiera MASAC. W szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktykę należy rozpocząć we wczesnym wieku, najlepiej przed ukończeniem 3 roku życia i przed drugim krwawieniem do stawu; można rozważyć profilaktykę w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, aby zmniejszyć częstość występowania krwotoku śródczaszkowego.</li> <li>• Profilaktyka powinna być zindywidualizowana (poprzez dostosowanie dawki i/lub częstotliwości podania) i wystarczająca do zapobiegania wszystkim krwawieniom przez cały czas.</li> <li>• Opcje profilaktyki obejmują standardowy czynnik osoczo pochodny, czynnik rekombinowany o standardowym okresie półtrwania; czynnik rekombinowany o przedłużonym okresie półtrwania i substytucję beczynnikiemową.</li> </ul> <p><u>Profilaktyka czynnikiem</u></p> <p>Istnieje kilka strategii profilaktyki uwzględniających wiek inicjacji, wybór produktu, częstość podawania i dostęp żylny. Wiek rozpoczęcia profilaktyki zależy również od przebiegu klinicznego, dostępu żylnego i celu leczenia. Optymalne wyniki są związane z młodym wiekiem inicjacji.</p> <p>Do profilaktyki hemofilii A i B bez inhibitorów dopuszczono kilka produktów zastępujących czynnik. Opcje obejmują zarówno wymianę czynnika pochodzenia osocznego, jak i rekombinowanego. Produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania. Jedynym zatwierdzonym produktem niebędącym substytutem czynnika jest emicizumab (humanizowane, bispecyficzne przeciwciało monoklonalne, zatwierdzone do profilaktyki u osób w każdym wieku z hemofilią A z inhibitorami lub bez inhibitorów). W niektórych przypadkach leki omijające mogą być stosowane profilaktycznie u pacjentów z inhibitorami, ale w przypadku pacjentów z hemofilią A i inhibitorami ta strategia jest mniej skuteczna niż profilaktyka emicizumabem.</p> <p>W celu poprawy dostępu żylnego i ułatwienia regularnych wlewów można zastosować urządzenia do centralnego dostępu żylnego. Jednak centralne cewniki żyłne mogą prowadzić do infekcji i zakrzepicy.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Istnieją różne strategie profilaktyki czynnikowej w zależności od dawki i częstości podawania, które można dostosować indywidualnie do pacjenta. Dawkowanie i częstotliwość mogą być zindywidualizowane/dostosowane na podstawie badań farmakokinetycznych. Profilaktykę można rozpocząć od strategii zwiększania dawki, zaczynając od podania raz w tygodniu, a następnie zwiększając ją w razie potrzeby w zależności od częstości krwawień.</p> <p>Czynniki o standardowym okresie półtrwania w profilaktyce w hemofilii A stosowane są zwykle podawane 2-4 razy w tygodniu, podczas gdy czynniki o przedłużonym okresie półtrwania w profilaktyce są zwykle podawane 1-3 razy w tygodniu. Cele terapii obejmują minimalne poziomy czynnika wynoszące co najmniej 1% (&gt;3-5% lub więcej, jeśli to możliwe) oraz minimalne samoistne krwawienie lub jego brak.</p> <p><u>Profilaktyka emicizumabem w hemofilii A</u></p> <p>Po początkowych czterech cotygodniowych dawkach nasycających emicizumabu częstość podawania dawek podtrzymujących może wynosić co 1, 2 lub 4 tygodnie, łącznie 6 mg/kg mc/miesiąc. Żadne testy laboratoryjne nie są obecnie zatwierdzone do monitorowania odpowiedzi na emicizumab. Emicizumab, jako pierwszy zatwierdzony substytut bez czynnika, doprowadził do ponownego rozważenia sposobu definiowania profilaktyki, biorąc pod uwagę wiek rozpoczęcia leczenia, intensywność dawki i poziomy docelowe. Cele profilaktyki emicizumabem pozostają takie same jak w przypadku profilaktyki czynnikowej, ponieważ regularne podawanie profilaktycznego środka hemostatycznego należy rozważyć tak wcześnie, jak to możliwe, aby zapobiec długotrwałym powikłaniom krwawienia do układu mięśniowo-szkieletowego i umożliwić pacjentowi prowadzenie aktywnego życia fizycznego zbliżonego do jakości życia osoby zdrowej.</p> <p>Wdrażając profilaktykę czynnikową, należy jasno określić intensywność i czas podawania dawki. Nie ma określonego optymalnego czasu profilaktyki emicizumabem innego niż przed ukończeniem 3 roku życia i/lub drugim krwawieniem do stawu, jak w przypadku pierwotnej profilaktyki czynnikowej. Zapobieganie krwawieniom we wczesnym okresie życia, w tym zmniejszanie ryzyka krwotoku śródczaszkowego, jest możliwe, jeśli profilaktyka emicizumabem zostanie wdrożona przed ukończeniem 6 miesiąca życia. Jednakże potrzebne są dodatkowe dane, aby ustalić, czy profilaktyka emicizumabem wdrożona we wczesnym okresie życia (przed ukończeniem 3 roku życia) może dodatkowo zmniejszyć ryzyko artropatii hemofilowej.</p> <p>Należy monitorować przestrzeganie zaleceń profilaktycznych. Opcje monitorowania obejmują samoraportowanie (ang. self-report), dzienniki elektroniczne i raporty apteczne. VERITAS-Pro jest zwalidowanym narzędziem do oceny przestrzegania profilaktyki czynnikowej. Regularna obserwacja i wykorzystanie multidyscyplinarnego podejścia zespołowego mają kluczowe znaczenie dla zapewnienia przestrzegania wspólnie ustalonego schematu profilaktycznego. Ze względu na nieuniknione zmiany w aktywności fizycznej i ryzyko urazowego krwawienia, schemat profilaktyczny pacjenta może wymagać zmian sezonowych przez całe życie. Dostępne są wspólne narzędzia do podejmowania decyzji, które pomagają pracownikom służby zdrowia i pacjentom kierować podejmowaniem decyzji dotyczących profilaktyki. Narzędzia te należy aktualizować w zależności od dostępności nowych produktów.</p> <p>Po rozpoczęciu profilaktyki może być konieczne kontynuowanie wybranej terapii przez całe życie. Powody przerwania profilaktyki obejmują: powstanie inhibitora podczas profilaktyki czynnikowej (brak odpowiedzi na czynnik VIII lub IX) oraz preferencje pacjenta za zgodą lekarza.</p> <hr/> <p><i>Dotyczy wszystkich dokumentów MASAC.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie przedstawiono</i></p> <p><i>Materiał udostępniony wyłącznie w celach informacyjnych. Narodowa Fundacja Hemofilii nie udziela porad lekarskich ani nie zajmuje się praktyką lekarską. Narodowa Fundacja Hemofilii w żadnym wypadku nie zaleca szczególnego leczenia dla określonych osób, a we wszystkich przypadkach zaleca konsultację z lekarzem lub lokalnym ośrodkiem leczenia przed podjęciem jakiegokolwiek leczenia.</i></p>
<p><b>WFH 2020 (światowe)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia hemofilii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka polega na dożylnym podawaniu koncentratu czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu.</li> <li>• Profilaktyka zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniom stawów, co powinno być celem terapii, i pozwala zachować prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego (poziom 2).</li> <li>• Udowodniono przydatność profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia nawet w sytuacjach, kiedy poziom czynnika nie był przez cały czas utrzymywany powyżej 1 j.m./dl.</li> <li>• Nie jest jasne, czy wszyscy pacjenci powinni kontynuować profilaktykę przez czas nieokreślony, po osiągnięciu dorosłości. Choć niektóre dane wskazują, że część młodych dorosłych pacjentów jest w stanie dobrze funkcjonować bez profilaktyki, trzeba wykonać więcej badań, aby ustalić przejrzyste zalecenia.</li> <li>• U pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami, szczególnie do tych samych stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę przez 4 do 8 tygodni, żeby przerwać cykl krwawień. Może być to połączone z intensywną fizjoterapią lub synowiortezą.</li> <li>• Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednakże zmniejsza częstotliwość krwawień i może spowolnić progresję choroby stawów i poprawić jakość życia.</li> <li>• Profilaktyka – stosowana tak, jak obecnie, w krajach, gdzie nie ma istotnego ograniczenia zasobów – jest leczeniem kosztownym. Jest ona możliwa tylko wtedy, gdy na opiekę nad chorymi na hemofilię przeznaczone zostaną znaczne fundusze. Długofalowo jednak jest ona opłacalna finansowo, ponieważ eliminuje koszty związane z leczeniem uszkodzeń stawów i poprawia jakość życia.</li> </ul> </li> <li>○ Sposób podania i schematy dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie istnieją dwa protokoły profilaktyczne, dla których dostępne są dane długoterminowe:</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>✓ Protokół z Malmö: 25–40 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A.</p> <p>✓ Protokół z Utrechtu: 15–30 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czasami nawet na obszarze jednego kraju wykorzystywane są różne protokoły podawania czynnika. Nadal istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu.</li> <li>• Protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia.</li> <li>• Jedną z możliwości leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego.</li> <li>• Leczenie profilaktyczne najlepiej stosować rano, aby zabezpieczyć okresy największej aktywności pacjenta.</li> <li>• Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest wskazane przed podjęciem aktywności o zwiększonym ryzyku urazu (poziom 4).</li> </ul> <p>○ Leki hemostatyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do leczenia hemofilii i innych dziedzicznych skaz krwotocznych WFH zdecydowanie zaleca stosowanie koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia, a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza (poziom 5).</li> <li>• Koncentraty czynnika VIII są w hemofilii A lekami z wyboru.</li> </ul> <p>Dawkowanie/ podawanie: W przypadku braku inhibitora, każda jednostka czynnika VIII na kilogram masy ciała podana we wlewie dożylnym podnosi poziom czynnika VIII w osoczu o około 2 j.m./dl. (poziom 4). Okres półtrwania czynnika VIII wynosi około 8–12 godzin. Poziom czynnika u pacjenta należy zmierzyć 15 minut po infuzji, aby zweryfikować obliczoną dawkę (poziom 4). Czynnik VIII powinien być podawany w powolnym wlewie dożylnym z szybkością nieprzekraczającą 3 ml na minutę u dorosłych i 100 jednostek na minutę u małych dzieci, lub według zaleceń podanych w ulotce produktu (poziom 5). Wlew ciągły pozwala uniknąć wahań poziomu czynnika i jest uważany przez niektórych za korzystniejszy i wygodniejszy. Jednakże pacjenci muszą być często monitorowani z powodu możliwości awarii pompy (poziom 3). Wlew ciągły może prowadzić do redukcji całkowitej ilości zużywanych koncentratów czynnika krzepnięcia i może być bardziej opłacalny u pacjentów z ciężką hemofilią. To porównanie opłacalności może zależeć od dawek użytych do wlewów ciągłych i do wlewów bolusów koncentratu. Dawkę do wlewu ciągłego ustala się w oparciu o częste badania poziomu czynnika oraz wyliczony klirens.</p> <p>○ Inne produkty osoczopochodne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WFH popiera preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. Powodem są obawy związane z ich jakością i bezpieczeństwem pacjentów. Jednakże WFH zdaje sobie sprawę, że są one nadal często stosowane w wielu krajach na świecie, gdzie są jedynymi osiągalnymi i dostępnymi finansowo opcjami leczenia (poziom 5).</li> <li>• Krioprecypitat i świeżo mrożone osocze nie są poddawane procedurom inaktywacji wirusów (takim jak podgrzewanie i traktowanie detergentami), co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych. Przy wielokrotnych infuzjach ryzyko jest istotne.</li> <li>• W leczeniu hemofilii A krioprecypitat jest lekiem preferowanym w stosunku do świeżo mrożonego osocza (poziom 4).</li> <li>• Świeżo mrożone osocze – ze względu na obawy związane z jego jakością oraz bezpieczeństwem stosowania nie zaleca się podawania osocza, jeżeli dostępne są inne możliwości leczenia (poziom 4).</li> <li>• Krioprecypitat – ze względu na obawy dotyczące jakości krioprecypitatu i bezpieczeństwa pacjentów, jego stosowanie w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych nie jest zalecane i może być uzasadnione tylko w sytuacjach, kiedy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne (poziom 4).</li> </ul> <p>○ Inne opcje farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wielu przypadkach duże zastosowanie mogą mieć inne leki, takie jak: desmopresyna, kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> <i>Poziomy dowodów naukowych (według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom 1 rekomendacja wydana w oparciu o systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku;</li> <li>• Poziom 2 rekomendacja wydana w oparciu o badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem;</li> <li>• Poziom 3 rekomendacja wydana w oparciu o nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne;</li> <li>• Poziom 4 rekomendacja wydana w oparciu o serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> nie podano. <u>Konflikt interesów:</u> nie podano. WFH nie popiera żadnego konkretnego produktu leczniczego ani producenta; wszelkie odniesienia do nazwy produktu nie stanowią poparcia ze strony WFH. <u>Źródło finansowania:</u> Jedynym źródłem finansowania tych wytycznych była WFH.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BSH 2020 (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania profilaktycznej wymiany czynnika u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię A</u></p> <p>Podstawowym celem leczenia hemofilii jest zapobieganie krwawieniom; zwykle osiąga się to poprzez profilaktykę. W Wielkiej Brytanii profilaktykę rozpoczyna się w coraz młodszym wieku, a niektórzy dorośli, którzy nie stosowali profilaktyki jako dziecko, rozpoczynają profilaktykę w późniejszym życiu, aby zachować funkcje układu mięśniowo-szkieletowego.</p> <p>Profilaktyka pierwotna: rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, najpóźniej przed drugim krwawieniem do stawu lub w wieku 3 lat, przy braku udokumentowanej choroby stawów.</p> <p>Profilaktyka wtórna: rozpoczyna się po dwóch lub więcej krwawieniach do stawów, ale przed wystąpieniem potwierdzonej choroby stawów. Jest prawdopodobne, że te krwawienia spowodowały subkliniczną, ale ustaloną, nieodwracalną chorobę stawów. Profilaktyka ma na celu ograniczenie konsekwencji tego uszkodzenia poprzez zapobieganie dalszemu krwawieniu, maksymalizację funkcji w perspektywie długoterminowej.</p> <p>Profilaktyka trzeciorzędowa: rozpoczyna się po wystąpieniu klinicznie/radiologicznie widocznej choroby stawów i ma na celu spowolnienie postępu choroby stawów, zmniejszenie bólu i utrzymanie jakości życia. Nie może jednak odwrócić ustalonej choroby stawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rekomendacje dotyczące celu profilaktyki w postępowaniu z osobą chorą na hemofilię: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Wszystkie dzieci z ciężką hemofilią powinny otrzymać profilaktykę pierwotną (klasa 1A).</li> <li>● Profilaktykę pierwotną należy rozważyć u wszystkich dzieci z wyjściowym stężeniem czynnika krzepnięcia 1-3 j.m./dl. (klasa 2C).</li> <li>● Profilaktykę należy zaproponować każdemu choremu, u którego wystąpiło jedno lub więcej samoistnych krwawień do stawów (klasa 2C) lub u którego stwierdzono uszkodzenie stawów w wyniku wylewów krwi do stawów, czemu towarzyszy ciągle krwawienie (klasa 1B).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia pierwotnej profilaktyki u dzieci z ciężką hemofilią: <ul style="list-style-type: none"> <li>● U osoby z ciężką hemofilią z wyjściowym poziomem czynnika krzepnięcia 1–3 j.m./dl profilaktykę pierwotną należy rozpocząć przed lub bezpośrednio po pierwszym krwawieniu do stawu. Zwykle będzie to miało miejsce w czasie chodzenia, w wieku około 12 miesięcy, a na pewno przed ukończeniem 24 miesięcy (klasa 2C).</li> <li>● Po wstępnym leczeniu samoistnego krwotoku śródczaszkowego należy rozpocząć profilaktykę i kontynuować ją długoterminowo (klasa 1C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące wyboru produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Wybór produktu zastępującego czynnik krzepnięcia musi być podejmowany wspólnie z osobą chorą na hemofilię i/lub jej rodzicem/opiekunem prawnym (klasa 1C).</li> <li>● Zamiana produktów zastępujących czynnik może być dokonana u pacjentów z ponad 150 dniami ekspozycji i bez wcześniejszego inh bitora (klasa 1C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące stosowania <b>emicizumabu</b> w ciężkiej hemofilii niepow kłanej inhibitorem: <p>Nie ma RCT porównującego <b>emicizumab</b> ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII, co stanowi istotną lukę w bazie danych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Emicizumab</b> można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią w wieku &gt;2 lat bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.</li> <li>● Ze względu na ograniczone dane dostępne dla dzieci w wieku &lt;2 lat, zarówno dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii z inhibitorami, jak i bez, zaleca się ostrożność przy rozważaniu <b>emicizumabu</b> w tej grupie wiekowej.</li> <li>● Przed zmianą leczenia należy udzielić porady i wziąć pod uwagę indywidualny styl życia, szczególnie w odniesieniu do aktywności o dużym wpływie.</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia profilaktyki u dzieci: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Profilaktykę rozpoczętą ze zmniejszoną częstotliwością należy jak najszybciej rozszerzyć do profilaktyki pełnej natychmiast w przypadku jakiegokolwiek przełomowego wylewu krwi do stawu (klasa 1C).</li> <li>● Droga podania powinna być uzgodniona z rodzicem/opiekunem w zależności od łatwości dostępu żylnego, współpracy dziecka, możliwości technicznych i warunków socjalnych (klasa 2C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące wyboru najbardziej odpowiedniego schematu profilaktyki – farmakokinetyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Schemat profilaktyki nie powinien opierać się na docelowym maksymalnym i minimalnym stężeniu, ale powinien być dostosowany do zapobiegania krwawieniom u danej osoby w ramach jej zwykłego dziennego harmonogramu aktywności. W wielu przypadkach do osiągnięcia tego celu może być wymagane minimum &gt;1 j.m./dl lub nawet &gt;3 j.m./dl (klasa 2C).</li> <li>● Schemat profilaktyki powinien być zindywidualizowany, ustalony wspólnie z pacjentem i oparty na danych farmakokinetycznych, aktywności pacjenta i preferencjach pacjenta (klasa 2C).</li> <li>● W przypadku małych dzieci dawki należy zaokrąglić w górę do najbliższego rozmiaru fio ki, który zapobiega krwawieniu (klasa 2C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące czasu kontynuacji profilaktyki: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Profilaktyka przez całe życie powinna być standardem opieki i należy do niej zachęcać (klasa 1C).</li> <li>● Jeżeli osoba dorosła przerwie profilaktykę, to należy ją wznowić w przypadku wystąpienia samoistnego wylewu krwi do stawu lub jakiegokolwiek krwawienia, które utrudnia naukę, pracę lub jakość życia (klasa 2C).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – siła rekomendacja, autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości,</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2 – słaba rekomendacja, choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>C – niska, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,  B – umiarkowana, autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,  A – wysoka, autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>BSH pokrył wydatki poniesione podczas pisania niniejszych wytycznych.</p>

Skróty: aPCC – koncentrat aktywowanego zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrate); BSH - British Society for Haematology; DDAVP – desmopresyna (ang. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin); EHL – wydłużony okres półtrwania (ang. extended half-life); FVIII – czynnik VIII (ang. Factor VIII); FIX – czynnik IX (ang. Factor IX); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus); HJHS - Haemophilia Joint Health Score; HRQoL – jakość życia oparta na zdrowiu (ang. health-related quality of life); MASAC - Medical and Scientific Advisory Council; NAT – test kwasu nukleinowego (ang. nucleic acid test); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PTOiHD - Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej; rFVIIa – rekombinowany aktywowany czynnik VII (ang. recombinant activated factor VII); rCF - rekombinowane czynniki krzepnięcia (ang. recombinant clotting factor); rFVIII-Fc - rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (ang. recombinant factor VIII Fc fusion protein); SHL - standardowy okres półtrwania (ang. standard half-life); TXA - kwas traneksamowy (ang. tranexamic acid); VWF - czynnik von Willebranda (ang. von Willebrand Factor); WFH – Światowa Federacja Hemofilii (ang. The World Federation of Hemophilia); WZW B – wirus zapalenia wątroby typu B; WZW C – wirus zapalenia wątroby typu C.

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. W polskich wytycznych PTHiT 2016 wyszczególniono, że podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie.

Podstawą profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii według wszystkich wytycznych jest regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia (terapia substytucyjna), wśród których obecnie w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII. Wytyczne WFH 2020 zalecają preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. W wytycznych nie wymieniono wprost, które z koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych są preferowane w leczeniu chorych na hemofilię A, jednocześnie w polskich wytycznych PTHiT 216 podkreślono, że ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych – zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV. W wytycznych MASAC 2022 zawarto podobne zalecenia – koncentraty rekombinowanego czynnika VIII są zalecanym leczeniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A.

PTHiT 2016 oraz MASAC 2022 wspomniano, że w wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik von Willebranda. W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania.

W wytycznych PTHiT 2016 i WFH 2020 w leczeniu hemofilii jako leczenie alternatywne zaleca się stosowanie m.in. desmopresyny i leków wspomagających tj., kwasu traneksamowego, dodatkowo wytyczne MASAC 2022 i WFH 2020 w przypadku braku dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia rekomendują krioprecypitat.

Oceniana technologia medyczna (emicizumab) wymieniana jest w wytycznych PTOiHD 2022, MASAC 2022, WFH 2020 oraz BSH 2020. Według wytycznych PTOiHD 2022 emicizumab wymienia się wśród leków, które należy stosować w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A. W najnowszej wersji wytycznych WFH 2020 emicizumab zaleca się w przypadku pacjentów z ciężkim typem hemofilii A bez inhibitorów w ramach regularnej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniom do stawu oraz samoistnemu i przełomowemu krwawieniu. W wytycznych MASAC 2022 emicizumab jest również wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. W przypadku wytycznych BSH 2020 emicizumab można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.

Należy zaznaczyć, że w wytycznych MASAC 2022 emicizumab zalecany jest u dorosłych i dzieci w każdym wieku, natomiast w wytycznych BSH 2020 stosowanie tego leku jest rekomendowane u pacjentów >2 lat. W wytycznych

MASAC podkreślono także, że podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem czynnika VIII. Odstęp między dawkami są również znacznie dłuższe niż przy podawaniu czynnika VIII. Według MASAC 2022 obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII, jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Należy zauważyć, że obecnie dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących stosowania emicizumabu u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, a ekspozycja farmakokinetyczna jest prawdopodobnie mniejsza niż u starszych niemowląt i dzieci. Jednak zgromadzone doświadczenia z pojedynczej instytucji i sponsorowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność profilaktyczną emicizumabu u niemowląt. W wytycznych BSH 2020 podkreślono jednak, że nie ma badań RCT porównujących emicizumab ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII, co stanowi istotną lukę w wiedzy. Dodatkowo wskazano na ograniczone dane dotyczące stosowania emicizumabu u dzieci w wieku <2 lat, w tym niemowląt w wieku <6 miesięcy, dlatego zaleca się ostrożność przy rozważaniu emicizumabu w tej grupie wiekowej.

W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że pomimo skuteczności w zapobieganiu krwawieniom, klinicyści w hemofilii A powinni nadal spodziewać się krwawień przełomowych u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem, co w przypadku hemofilii A bez inhibitorów prawdopodobnie będzie oznaczać konieczność jednoczesnego zastosowania terapii zastępczej czynnikiem VIII. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem koncentratów czynnika VIII u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem. Kontynuacja profilaktyki czynnikiem VIII w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia emicizumabem jest powszechnym i uzasadnionym podejściem.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych oraz 2 stowarzyszeń pacjenckich. Do dnia publikacji raportu otrzymano opinię od 4 ekspertów klinicznych oraz 2 stowarzyszeń pacjenckich, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

#### Opinie ekspertów klinicznych

Konsultant Wojewódzka prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz za istotny klinicznie punkt końcowy w ocenianym wskazaniu uznała ABR (liczbę krwawień w ciągu roku, ang. annualised bleeds rate), dane na podstawie badania klinicznego w HAVEN 3 dla populacji powyżej 12 roku życia (różnica ABR 4; 5 ABR leczenie czynnikiem VIII vs 1 ABR leczenie Hemlibrą). Zdaniem prof. dr hab. n. med. Marii Podolak-Dawidziak istotnym klinicznie punktem końcowym w ocenianym wskazaniu jest również uroczniona liczba krwawień (ABR, ang. annualised bleeds rate), przy czym minimalną różnicą odczuwalną przez chorego jest istotne zmniejszenie ABR, czyli 5 ABR (u leczonych koncentratem czynnika VIII) vs 1 ABR (u leczonych Hemlibrą). Z kolei prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazał liczbę krwawień samoistnych wymagających leczenia w ciągu roku, liczbę krwawień do stawów w ciągu roku i wskaźnik globalnej oceny stawów u chorych na hemofilię - HJHS, przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako zmniejszenie liczby krwawień o połowę, zmniejszenie o 50% - ustąpienie stawu docelowego oraz poprawę ruchomości stawów.

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii	dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	<b>Pacjenci z hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje ciężka postać choroby (FVIII &lt; 1%)*</b>			
	czynniki FVIII osoczo pochodne (dorośli 78% / 12%) „wysoka skuteczność przynosząca korzyści”	osoczo pochodny koncentrat cz. VIII (około 80%, profilaktyka / -)	profilaktyka za pomocą osoczo pochodnego standardowego koncentratu czynnika VIII 2-3 razy w tygodniu (brak rejestru chorych nie pozwala na oszacowanie odsetka pacjentów stosujących poszczególne technologie) „Większość dorosłych pacjentów otrzymuje profilaktykę za pomocą standardowego osoczo pochodnego koncentratu czynnika VIII, podczas gdy u dzieci stosowany jest koncentrat rekombinowanego czynnika VIII. Tylko niewielka grupa pacjentów otrzymuje koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu. Nadal około 20-30% chorych z ciężką hemofilią A nie jest na profilaktyce, a otrzymuje koncentrat tylko w przypadku krwawienia – leczenie epizodyczne.”	-
	czynniki FVIII rekombinowane (dzieci 100% / 12%) „wysoka skuteczność przynosząca korzyści”	rekombinowany koncentrat cz. VIII (100% / -)	leczenie epizodyczne osoczo pochodnym czynnikiem VIII (j.w.) „j.w.”	-
	-	-	profilaktyka za pomocą koncentratu rekombinowanego czynnika VIII i rekombinowanego o przedłużonym działaniu (j.w.) „j.w.”	-
	<b>Pacjenci z hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje ciężka postać choroby oraz niezaspokojona potrzeba zdrowotna tj. niepowodzenie lub przeciwwskazania do leczenia zoptymalizowaną profilaktyką czynnikiem VIII</b>			
	preparaty czynnika VIII (15% / 100% - 75% dzieci i 75% dorosłych) „Badania HAVEN”	- (3% na podstawie decyzji Rady Programu / około 75%) „Badania HAVEN 3 i 7”	profilaktyka za pomocą koncentratu czynnika VIII o przedłużonym działaniu (brak rejestru chorych nie pozwala na oszacowanie odsetka pacjentów stosujących poszczególne technologie) „Najskuteczniejszą metodą leczenia u tych chorych jest emicizumab. W Polsce tylko kilku chorych na ciężką	-

			hemofilię bez inhibitora otrzymuje ten lek w ramach badań klinicznych.”	
-	-	-	profilaktyka krwawień za pomocą osoczopochodnego czynnika VIII „Z obecnie stosowanych technologii profilaktyczne stosowanie koncentratu czynnika VIII o przedłużonym działaniu byłoby dobrym rozwiązaniem, ponieważ pozwala na utrzymywanie wyższych stężeń czynnika we krwi. Niestety jego dostępność w Polsce jest bardzo ograniczona. Najczęściej pacjenci są leczeni profilaktycznie standardowym koncentratem i otrzymują dodatkowo koncentrat na krwawienia przebiegające.”	-
-	-	-	leczenie epizodyczne koncentratem osoczopochodnym czynnika VIII w przypadku krwawienia „j.w.”	-
<b>Dorośli pacjenci powyżej 18 r.ż. z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII z 6 krwawieniami rocznie lub 1 krwawieniem zagrażającym życiu</b>				
<b>przy niemożności prowadzenia prawidłowej profilaktyki czynnikiem VIII z powodu trudnego/nieosiągalnego o dostępu żylnego</b>				
czynnik VIII (- / około 50%) „Badania HAVEN”	-	-	profilaktyczne stosowanie standardowego koncentratu czynnika VIII (brak rejestru chorych nie pozwala na oszacowanie odsetka pacjentów stosujących poszczególne technologie) „Profilaktyka taka jest zwykle mało skuteczna, ponieważ z powodu trudności z dostępem do żyły pacjenci otrzymują koncentrat 1 raz w tygodniu lub rzadziej.”	-
-	-	-	leczenie epizodyczne, podawanie koncentratu przy krwawieniu (brak rejestru chorych nie pozwala na oszacowanie odsetka pacjentów stosujących poszczególne technologie)	-
-	-	-	profilaktyczne stosowanie koncentratu czynnika VIII o przedłużonym działaniu 1-2 razy w tygodniu (brak rejestru chorych nie pozwala na oszacowanie odsetka pacjentów stosujących poszczególne technologie) „Po emicizumabie jest to metoda najskuteczniejsza jednak w praktyce w Polsce niedostępna.”	-

<b>przy niemożności prowadzenia prawidłowej profilaktyki czynnikiem VIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance**</b>			
czynnik VIII (- / około 20%) „Badania HAVEN”	nie ma innej możliwości (6 chorych w ramach darowizny dla uczestników badania HAVEN 4 / około 70)	profilaktyczne stosowanie standardowego koncentratu czynnika VIII (- / większość takich pacjentów będzie przedstawiona na emicizumab) „Metoda mało skuteczna, ponieważ trudności z podaniem koncentratu powodują, że przez większość czasu aktywność czynnika VIII jest bardzo niska i nie chroni przed krwawieniami.”	-
-	-	leczenie epizodyczne, podawanie koncentratu przy krwawieniu (- / większość takich pacjentów będzie przedstawiona na emicizumab)	-
-	-	profilaktyka spersonalizowana, oparta na farmakokinetyce stosowanego koncentratu czynnika VIII	-
<b>przy braku skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII</b>			
-	nie ma innej możliwości (6 chorych w ramach darowizny dla uczestników badania HAVEN 4 / około 70)	profilaktyka spersonalizowana, oparta na farmakokinetyce stosowanego koncentratu czynnika VIII	-
<b>przy nietolerancji preparatów czynnika VIII</b>			
-	nie ma innej możliwości (6 chorych w ramach darowizny dla uczestników badania HAVEN 4 / około 70)	zmiana koncentratu osoczopochodnego na inny koncentrat osoczopochodny czynnika VIII „Hemlibra, jeśli pacjent nie toleruje wszystkich dostępnych koncentratów.”	-
-	-	zmiana koncentratu osoczopochodnego na koncentrat rekombinowanego czynnika VIII „Hemlibra, jeśli pacjent nie toleruje wszystkich dostępnych koncentratów.”	-
<b>Dzieci poniżej 18 r.ż. z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII</b>			
<b>z trudnym dostępem dożylnym definiowanym jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu</b>			
czynnik VIII (100% / 29 pacjentów) „dane szacunkowe zebrane ze wszystkich ośrodków pediatrycznych leczących hemofilię”	„nie mam danych”	„nie znam takich danych”	-
<b>z co najmniej 3 krwawieniami rocznie pomimo prawidłowej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym</b>			
czynnik VIII (100% / 23 pacjentów) „dane szacunkowe zebrane ze wszystkich ośrodków pediatrycznych leczących hemofilię”	„nie mam danych”	„nie znam takich danych”	-

	<b>dzieci do 2 r.ż. z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie</b>			
	„brak danych”	„nie mam danych”	„nie znam takich danych”	-

\* Populacja zgodna ze wskazaniem zawartym w ChPL Hemlibra.

\*\* ECOG większy/równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepotą, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie.

Eksperti jednogłośnie uznali osoczopochodny koncentrat czynnika VIII za najtańszą technologię aktualnie stosowaną w ocenianym wskazaniu. Jako technologię najskuteczniejszą aktualnie stosowaną w ocenianym wskazaniu eksperci wskazali rekombinowany koncentrat czynnika VIII o przedłużonym działaniu.

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania**

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Oddział Hematologii Ogólnej Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii	dr n. med. Joanna Zdziarska Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
<b>Proszę wskazać populację w jakiej oceniana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych.</b>	<p>„Poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu, bądź brak możliwości założenia portu, lub</li> <li>• wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub</li> <li>• każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.</li> </ul> <p>Powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak możliwości prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/nieosiągalnego dostępu żylnego, lub</li> <li>• brak możliwości prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie</li> </ul>	<p>„U chorych na hemofilii A bez inhibitora &gt;18 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie 6 krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu,</li> <li>• u pacjenta stwierdza się niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII z powodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ trudnego/nieosiągalnego dostępu żylnego,</li> <li>○ współistnienia chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance np. ECOG <math>\geq</math>2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepotą, artropatia lub zmiany w mięśniach uniemożliwiające wykonanie wstrzyknięć dożylnych,</li> <li>○ brak skuteczności dotychczasowej profilaktyki stosowania maksymalnych dawek koncentratu czynnika VIII,</li> <li>○ nietolerancji stosowanego osoczopochodnego koncentratu czynnika VIII.</li> </ul> </li> </ul> <p>Należy zauważyć, że na podstawie badania przeprowadzonego u 270 mężczyzn, w wieku 18-75 lat (mediana wieku=37 lat) 94% deklorowało przestrzeganie zaleceń (Zdziarska J, Górńska-Kosicka M, Jamrozik M, Kozińska</p>	<p>„Pacjenci z ciężką hemofilii A, którzy pomimo profilaktyki za pomocą koncentratów czynnika VIII: mają częste krwawienia wymagające leczenia (<math>\geq</math>6/rok) albo mają staw docelowy lub doświadczają krwawień zagrażających życiu. Drugą grupę stanowią pacjenci, którzy nie mogą prowadzić skutecznej profilaktyki z powodu trudności z dostępem do żyły z powodu chorób współistniejących.”</p>	<p>„Chorzy na hemofilii A pozostają w opiece Ośrodków Leczenia Hemofilii (OLH) i tylko te placówki prowadzą i nadzorują profilaktykę, prowadzą terapię Hemlibrą i gwarantują chorym kompleksową opiekę (w zależności od ośrodka jej zakres jest różny). Ośrodki leczenia są w stanie wskazać pacjentów, którzy spełniają kryteria oraz (bazując na wieloletnim kontakcie z pacjentem i jego rodziną) wyselekcjonować tych, którzy w największym stopniu skorzystają ze zmiany terapii.”</p>

	<p>compliance np. ECOG          większy/równy 2, choroby          psychiczne, choroba Parkinsona,          ślepotą, artropatia uniemożliwiająca          iniekcje dożylnie, lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak skuteczności pomimo          prowadzonej profilaktyki          maksymalnymi dawkami czynnika          VIII, lub</li> <li>• nietolerancję preparatów czynnika          VIII.”</li> </ul>	<p>J, Podolak-Dawidziak M, Stefańska-          Windyga E, Zawilska K: Adherence to          prophylactic treatment in adult patients with          severe hemophilia in Poland. Pol Arch          Intern Med. 2022; 132: 16280.”</p>		
<p><b>Proszę wskazać jaką          opcję terapeutyczną          stosuje się w populacji          pacjentów z hemofilią A          (wrodzonym niedoborem          czynnika VIII) bez          inhibitorów czynnika VIII,          u których występuje          ciężka postać choroby          (FVIII &lt; 1%) (ChPL          Hemlibra) oraz          niezaspokojona potrzeba          zdrowotna tj.          niepowodzenie lub          przeciwwskazania          do leczenia          zoptymalizowaną          profilaktyką czynnikiem          VIII?</b></p>	<p>„Stosuje się czynnik VIII pomimo braku          jego skuteczności ze względu na brak          innych opcji terapeutycznych          (występowanie 3 krwawień u dzieci i 6 u          dorosłych).</p>	<p>„Od 2012 r. dorośli chorzy na hemofilię          w profilaktyce wtórnej mogą stosować          osoczopochodny koncentrat cz. VIII.”</p>	<p>„W tej populacji pacjenci najczęściej          otrzymują leczenie substytucyjne tzn.          standardowy osoczopochodny koncentrat          czynnika VIII profilaktycznie lub „na          żądanie” w przypadku krwawienia. Jest to          postępowanie mało skuteczne w tej grupie          chorych. Optymalnym rozwiązaniem jest          Hemlibra.”</p>	<p>„Wszystkie te osoby powinny w pierwszej          kolejności otrzymać profilaktykę długo          działającymi czynnikiemami VIII, które do tej          pory były w Polsce niedostępne          (pomimo, że u części pacjentów koszt          terapii byłby mniejszy niż czynnikami          o standardowym okresie półtrwania: ma          to miejsce jeżeli pacjent wymaga bardzo          dużych dawek czynnika VIII). Kryteria          kwalifikacji do czynników długo          działających są takie same, jak          do Hemlibry. Od maja 2023          w niezamierzony sposób stał się          dostępny jeden preparat z tej grupy          (Elocta), ponieważ producent jako jedyny          przystąpił do przetargu na czynnik VIII w          ramach NPLH. Ilość czynnika nie          wystarczy, aby wypróbować jego          skuteczność u wszystkich chorych z w/w          grupy, jednak mamy szansę zastosować          go u części pacjentów, którzy być może          dzięki temu przestaną być kandydatami          do terapii Hemlibrą. Nie ma jednak          żadnej gwarancji, że Elocta lub inne          czynniki długo działające będą dostępne          w kolejnych przetargach, ponieważ          NPLH nie gwarantuje takiej terapii,          pomimo wieloletnich starań naszego          środowiska.”</p>
<p><b>Jakie kryteria powinny          definiować          niepowodzenie          stosowanej profilaktyki          czynnikiemami VIII          (np. liczba występujących          krwawień, stopień          zaawansowania          choroby)?</b></p>	<p>„Poniżej 18 roku życia, którzy spełniają          przynajmniej jedno z kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trudny dostęp dożylny definiowany          jako konieczność usunięcia drugiego          portu bądź brak możliwości          założenia portu, lub</li> <li>• wystąpienie co najmniej trzech          krwawień rocznie pomimo          prawidłowo stosowanej profilaktyki</li> </ul>	<p>„Tak jak przy każdej ocenie skuteczności          leczenia niedoboru osoczowego czynnika          krzepnięcia również przy hemofilii A          niepowodzenie profilaktyki stwierdza się,          gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadal są krwawienia <math>\geq 6</math>/rok,</li> <li>• wystąpi krwawienie zagrażające życiu,</li> <li>• profilaktyka nie jest stosowana          właściwie, bo brak jest możliwości</li> </ul>	<p>„Uroczeniowy wskaźnik krwawień (ABR)          wymagających leczenia koncentratem <math>\geq 6</math>,          obecność stawu docelowego, wystąpienie          krwawienia zagrażającego życiu nie          związanego z urazem, pogorszenie          sprawności stawów oceniane metodą          obiektywną.”</p>	<p>„Na razie w Polsce nie ma według mojej          wiedzy przypadku nietolerancji          wszystkich koncentratów czynnika VIII u          chorego na hemofilię A. Jest co najmniej          2 pacjentów z wstrząsem          anafilaktycznym w wywiadzie po dwóch          różnych koncentratkach          osoczopochodnych, jednak tolerują oni          dobrze czynnik VIII rekombinowany.”</p>

	<p>czynnikiem VIII rekombinowanym, lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.</li> </ul> <p>Powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak możliwości prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/niemożliwego dostępu żylnego, lub</li> <li>brak możliwości prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance np. ECOG większy/równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepota, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub</li> <li>brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII, lub</li> <li>nietolerancję preparatów czynnika VIII."</li> </ul>	<p>systematycznego podawania koncentratu czynnika VIII dożylnie z powodu dużego stopnia nasilenia zmian w układzie ruchu (stawy, mięśnie),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak zrozumienia pacjenta dla celowości profilaktyki i jej akceptacji."</li> </ul>		<p>Zdecydowanie uważam za potrzebne umożliwienie dostępu do terapii emicizumabem określonej grupie chorych na hemofilię A niepowikłaną inhibitorem, u których standardowa terapia (profilaktyka koncentratem czynnika VIII) jest nieskuteczna lub bardzo trudna do prowadzenia. Wszystkie czynniki wymienione w Państwa piśmie są właściwymi wyznacznikami nieskuteczności/braku możliwości profilaktyki."</p>
<p><b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b></p>	<p>„Brak możliwości/niemożność prawidłowego stosowania czynnika VIII z powodu trudnego dostępu żylnego i/lub chorób współistniejących.”</p>	<p>„Niemożność lub nieregularność stosowania lub mimo odpowiedniego podawania brak skuteczności hemostatycznej koncentratu czynnika VIII z powodu trudnego dostępu żylnego i/lub chorób współistniejących.”</p>	<p>„Problemy związane ze stosowaniem koncentratów czynnika VIII dotyczą: konieczności częstego podawania dożylnego (ponad 100 wstrzyknięć w ciągu roku przy profilaktyce), ryzyka rozwoju inhibitora czynnika VIII, trudnego dostępu do żył obwodowych, braku umiejętności dożylnego wstrzyknięcia koncentratu, działań niepożądanych.”</p>	<p>„Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczone ośrodki, które mają wystarczające dane, aby właściwie kwalifikować pacjentów (zgodnie z rzeczywistą pilnością i nasileniem wskazań). Kwalifikacje pacjentów powinny być potwierdzane przez Radę Programu. Ma to już jednak miejsce w przypadku leczenia Hemlibrą chorych na hemofilię A z inhibitorem, więc te same procedury będą na pewno zastosowane do nowej populacji pacjentów.”</p>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów</b></p>	<p>„Refundacja Emicizumabu w powyżej wskazanej populacji.”</p>	<p>„Refundacja Emicizumabu zgodnie z rejestracją i ChPL we wskazanej populacji chorych na hemofilię A bez inhibitora.”</p>	<p>„Opracowanie jednolitych kryteriów kwalifikacji do leczenia emicizumabem. Dostęp do Hemlibry tzn. finansowanie ze środków publicznych dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora,</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>



<b>w omawianym wskazaniu?</b>			u których leczenie substytucyjne jest z różnych powodów mało skuteczne.”	
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	Brak odpowiedzi.	„Nie przewiduję.”	„Leczenie emicizumabem powinno być prowadzone w Ośrodkach specjalistycznych, przez lekarza hematologa z doświadczeniem w leczeniu hemofilii. Laboratorium z dostępem do oznaczania czynnika VIII metodą chromogenną z użyciem bydlęcych białek krzepnięcia, inhibitora czynnika VIII i stężenia emicizumabu. Potrzebna jest edukacja zarówno personelu medycznego jak i pacjentów dotycząca leczenia emicizumabem (obliczanie dawki nasycającej i podtrzymującej, szkolenie z zakresu wstrzykiwania podskórnego leku, postępowanie przy krwawieniach przebijających i w okresie okołoperacyjnym, działań niepożądanych leku).”	Brak odpowiedzi.
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b>	„Stosowanie Emicizumabu u pacjentów nie spełniających proponowanych kryteriów leczenia.”	„Nie.”	„Brak rzetelnej dokumentacji przebiegu choroby i leczenia, na podstawie której pacjenci byliby kwalifikowani do ocenianej technologii.”	„Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczone ośrodki, które mają wystarczające dane, aby właściwie kwalifikować pacjentów (zgodnie z rzeczywistą pilnością i nasileniem wskazań). Kwalifikacje pacjentów powinny być potwierdzane przez Radę Programu. Ma to już jednak miejsce w przypadku leczenia Hemlibrą chorych na hemofilię A z inhibitorem, więc te same procedury będą na pewno zastosowane do nowej populacji pacjentów.”
<b>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej</u> skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b>	„Wszystkie powyższe grupy pacjentów odniosą korzyści z proponowanej terapii.”	„Wszystkie wskazane grupy pacjentów z hemofilią A bez inhibitora odniosą korzyść z proponowanej terapii.”	„Pacjenci, którzy mimo prowadzonej profilaktyki mają krwawienia $\geq 6$ /rok, wymagające dodatkowego podania koncentratu lub krwawienie zagrażające życiu. Dzieci z hemofilią z mutacją związaną z wysokim ryzykiem rozwoju inhibitora czynnika VII. Pacjenci z trudnym dostępem dożylnym lub z chorobami współistniejącymi, które uniemożliwiają prowadzenie skutecznej profilaktyki. Pacjenci nie tolerujący koncentratów osoczopochodnych i rekombinowanych czynnika VIII.”	„W krakowskim OLH pozostaje w mojej opiece 163 dorosłych chorych na hemofilię A o ciężkim przebiegu klinicznym (są to prawie wyłącznie chorzy na ciężką hemofilię A, w skali Polskiej wśród chorych na umiarkowaną/łagodną hemofilię A poniższe kryteria będą spełniać jedynie pojedyncze osoby). Spośród nich 40 osób spełnia podane kryteria włączenia do terapii Hemlibrą, z czego około 10 osób kwalifikuje się do terapii w pierwszej kolejności z uwagi na bardzo duży stopień nasilenia wymienionych trudności. Odniosą oni największą korzyść z terapii.”

<p><b>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p>„Wszystkie powyższe grupy pacjentów odniosą korzyści z proponowanej terapii.”</p>	<p>„Nie.”</p>	<p>„Pacjenci z ciężką hemofilią A, u których profilaktyka za pomocą koncentratu czynnika VIII jest bardzo skuteczna (mają &lt;3 krwawień/rok), nie mają problemu z dostępem do żyły i są zadowoleni z dotychczasowego leczenia. Jest niewielka grupa chorych na ciężką hemofilię A, którzy mają bardzo rzadko krwawienia dostawowe chociaż nie otrzymują profilaktyki i nie mieli nigdy krwawień zagrażających życiu. Pacjenci z hemofilią A, u których w trakcie leczenia rozwinie się inhibitor neutralizujący emicizumab”</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>
<p><b>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).</b></p>	<p>„Preparaty czynnika VIII.”</p>	<p>„Może to być inne niż emicizumab przeciwciało monoklonalne także stosowane podskórnym – aktualnie w badaniach klinicznych.”</p>	<p>„Leczenie epizodyczne ciężkiej hemofilii A za pomocą koncentratów czynnika VIII. Profilaktyka za pomocą standardowego osoczopochodnego koncentratu czynnika VIII.”</p>	<p>„Dotychczasowa terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieregularna profilaktyka czynnikiem VIII i.v. (nieoptymalna, nie eliminująca krwawień);</li> <li>brak profilaktyki, który skutkuje częstymi krwawieniami i bardzo szybką progresją artropatii i niepełnosprawności (chorzy z bardzo trudnym dostępem dożylnym lub tacy, którzy nie mają możliwości regularnych dojazdów do ośrodka/pielęgniarki z przyczyn społecznych/geograficznych);</li> <li>profilaktyka z użyciem bardzo dużych dawek czynnika lub częstsza niż standardowo (tj. konieczność wkluć codziennie zamiast 2-3 razy w tygodniu);</li> <li>badania kliniczne (concizumab, MIM8, fitusiran) – do czasu zakończenia udziału w badaniu.</li> </ul> <p>W mojej populacji chorych 18 osób z ciężką hemofilią A uczestniczy obecnie w badaniach klinicznych, spośród nich 7 kwalifikowałoby się do leczenia Hemlibrą (zostali oni przeze mnie ujęci w całkowitej liczbie 40 pacjentów).”</p>
<p><b>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.</b></p>	<p>„Skuteczność leczenia, podskórna droga podania leku, bezpieczeństwo terapii, poprawa compliance leczenia, poprawa jakości życia pacjentów, zmniejszenie kosztów społecznych.”</p>	<p>„Skuteczność, podskórna droga podania leku, bezpieczeństwo terapii, poprawa compliance leczenia, poprawa jakości życia pacjentów, zmniejszenie kosztów społecznych.”</p>	<p>„Jest to najbardziej skuteczna metoda profilaktyki krwawień u chorych na ciężką hemofilię A. Jest to obecnie jedyna metoda zapewniająca skuteczną profilaktykę krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora, u których z różnych powodów występują krwawienia mimo</p>	<p>„Korzyścią jest ogromna poprawa jakości życia związana z umożliwieniem profilaktyki lub uzyskanie jej skuteczności. Składają się na nią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mniej krwawień (ból, niesprawności, absencji w pracy);</li> </ul>

			<p>prowadzonej profilaktyki za pomocą koncentratów czynnika VIII (brak możliwości stosowania się do zaleceń lekarza z powodu trudności z dostępem do żyły lub chorób współistniejących).</p> <p>Leczenie emicizumabem pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora prowadzi do poprawy jakości życia.”</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mniejsze nasilenie bólu artropatycznego stawów;</li> <li>• mniejsze zużycie środków p/bólowych (chorzy z tej grupy zwykle wymagają ich codziennego stosowania);</li> <li>• umożliwienie rehabilitacji;</li> <li>• większa aktywność życiowa/rodzinna/zawodowa;</li> <li>• u niektórych chorych podjęcie pracy, możliwość prowadzenia auta, możliwość podejmowania codziennych czynności (samoobsługowych, w rodzinie, p. opieki nad dziećmi) itp.;</li> <li>• pobawienie traumy związanej z trudnymi wkłuciami dożylnymi (niektórzy pacjenci w celu podania pojedynczej dawki czynnika muszą wykonać więcej niż 5 nakłuć żył, niektórzy nie są w stanie uzyskać wkłucia nawet przy pomocy doświadczonej pielęgniarki – nie mogą więc leczyć skutecznie krwawień ani prowadzić efektywnej profilaktyki);</li> <li>• samodzielność w leczeniu związana z możliwością wkłuć podskórnych (wkłucia dożylne u pacjentów z tej grupy są w stanie wykonywać tylko pielęgniarki, czasem z odległej placówki – opóźnia to leczenie krwawień, uniemożliwia regularną profilaktykę.”</li> </ul>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.</p>	„Brak.”	„Nie dostrzegam.”	„Nie ma takich powodów.”	Brak odpowiedzi.
<p>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.),</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “J. Mahlangu NEngJ Med 2018, Badanie Haven 3;</li> <li>• S. Pipe ASH 2022, Badanie Haven 7;</li> <li>• R. Kruse-Jarres i wsp.: Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Pipe S, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak-Dawidziak M, Nienz NS, Hermens C, Campinha-Bacote A, Kialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jaminez-Yuste V: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J med. 2018;379:811-822.</li> <li>• Skinner MW, Negrier C, Paz-Priel et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without</li> </ul>	Brak odpowiedzi.

<p><b>które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</b></p>	<p>settings. Haemophilia 2019 Mar;25(2):213-220;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• J. Mahlangu i wsp.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. Haemophilia. 2019;25:213–220.;</li> <li>• S. Pipe i wsp.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol. 2019 Jun;6(6):e295-e305;</li> <li>• M. W. Skinner i wsp. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia 2021 Sep;27(5):854-865;</li> <li>• Emicizumab in the Treatment of Adult Haemophilia Patients Real-world Data ;</li> <li>• Isth2021 Congress PB0606.</li> </ul>	<p>(HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomized phase 3 study. The Lancet Haematology 2019; 6: 295-305.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmitt C, Mancuso ME, Chang T, Podolak-Dawidziak M, Petry C, Sidonio Jr R, Yoneyama K, Key NS, Niggli M, Lehle M, Peyvandi F, Oldenburg J: Emicizumab dose up-titration in people with haemophilia A. Haemophilia 2022; 1-10.</li> <li>• WFH Treatment Guidelines 2020.</li> <li>• Negrier C et al.: Emicizumab prophylaxis in patients with mild and moderate hemophilia A: results from the interim analysis of the HAVEN 6 study. Blood 2021; 138: 343-346."</li> </ul>	<p>factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia 2021;27:854-865.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parnes A, Mahlangu JN, Pipe SW et al. Patient preference for emicizumab versus prior factor therapy in people with haemophilia A: Results from the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia. 2021; 27:e772-e775.</li> <li>• Kiialainen A, Niggli M, Kempton CL et al. Effect of emicizumab prophylaxis on bone and joint health markers in people with haemophilia without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 study. Haemophilia 2022;28:1033-1043."</li> </ul>	
<p><b>Inne uwagi.</b></p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>	<p>„Dotychczasowe publikacje uzasadniają skuteczność hemostatyczną stosowania Hemlibry u chorych na hemofilię A bez inhibitora, dlatego też stosuje się ją w tym wskazaniu w znakomitej większości krajów Europy, USA i Kanadzie.”</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>

## Opinie stowarzyszeń pacjentów

Odpowiedzi Prezesa Zarządu Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię Bogdana Gajewskiego oraz Członka Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne Eweliny Matuszak przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Odpowiedzi stowarzyszeń pacjentów

Pytanie	Bogdan Gajewski Prezes Zarządu Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię	Ewelina Matuszak Członek Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne
<p><b>Proszę określić najbardziej dotkliwie objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.</b></p>	<p>„Najbardziej kłopotliwe są krwawienia, które pojawiają się pomimo stosowania profilaktyki czynnikami krzepnięcia. Kłopoty z dostępem żylnym, a także problemy z autoiniekcją dożylną u pacjentów w podeszłym wieku (kłopoty ze wzrokiem, drżenie rąk itp.).”</p>	<p>„Dzieciom przyjmującym dotychczasowe formy leczenia profilaktycznego podaje się lek dożylnie, w dużych objętościach, nawet co dwa dni. Ciągłe klucie małych pacjentów staje się traumatycznym przeżyciem dla samych dzieci, jak i ich rodziców. Często też opiekunowie chłopców z hemofilią mierzą się z sytuacją, w której nie mogą podać dziecku czynnika dożylnie (np. z powodu utrudnionego dostępu do żył czy zniszczonych żył) i są zmuszeni do zakładania portu naczyniowego. To też nie jest rozwiązanie idealne – podanie leku musi odbywać się w sterylnych warunkach. Kolejnym problemem są częste zakażenia portów, które stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia. Leczenie profilaktyczne wymusza też konieczność zdobycia umiejętności medycznych przez rodziców, którzy często rezygnują ze swojej pracy, by opiekować się dzieckiem.”</p>
<p><b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b></p>	<p>„Profilaktyka koncentratem czynnika VIII krzepnięcia charakteryzuje się dużymi wahaniami poziomu czynnika krzepnięcia we krwi. Po podaniu, poziom czynnika szybko spada prawie do minimum przed następnym podaniem, co naraża pacjenta na krwawienie. Właściwości farmakokinetyczne emicizumabu powodują, że jego poziom we krwi nie zmienia się pomiędzy podaniami leku, co daje stabilną ochronę przed krwawieniami. Pacjent leczony emicizumabem uzyskuje ochronę przed krwawieniami podobną jak u chorych w łagodnej hemofilii, ale to również oznacza, że nie jest zabezpieczony przed poważnymi krwawieniami i wymaga dodatkowej substytucji czynnikami krzepnięcia podczas zabiegów chirurgicznych. Emicizumab nie normalizuje w pełni procesu krzepnięcia. Poziom krzepnięcia w profilaktyce emicizumabem odpowiada poziomowi czynnika VIII 10-15% normy. Podawanie czynników krzepnięcia wymaga dobrego dostępu żylnego, umiejętności dożylnego wkłucia i częstego podawania, natomiast emicizumab jest podawany podskórnie jeden raz na tydzień/dwa tygodnie/miesiąc.”</p>	<p>„Problem został opisany przez nas powyżej. Najmłodszy pacjenci mają małe żyłki, które bardzo często i łatwo pękają. Obecnie, aby temu zapobiec zakłada się dzieciom specjalne porty do żyły głównej górnej, przez które podawany jest czynnik. Niestety, ale bardzo często dochodzi do powłkań przy tej procedurze, czyli zakażenia portów, które prowadzą do sepsy, która jest bezpośrednim zagrożeniem zdrowia i życia dziecka.”</p>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p>„Wprowadzenie dostępu do emicizumabu mogłoby zmniejszyć liczbę krwawień u pacjentów, u których pojawiają się sporadyczne krwawienia pomimo profilaktyki czynnikami krzepnięcia”</p>	<p>„Możliwość leczenia lekiem Hemlibra diametralnie poprawia jakość życia chorych – dorosłych i najmłodszych, oraz ich rodzin. Dla młodych pacjentów nowa forma leczenia to szansa na bezpieczne, normalne dzieciństwo, dla dorosłych – szansa na pracę, studiowanie, normalniejsze życie. Dla rodziców i opiekunów to możliwość prowadzenia aktywnego życia, które nie sprowadza się do regularnego sprawiania bólu własnym dzieciom. Obecnie terapie dla obydwu stron są zupełną zmianą życia, bez obciążenia, również psychicznego. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne przez ostatnie lata wprowadził nowe możliwości terapeutyczne. Bardzo doceniamy ten postęp i zmiany, jakie się sukcesywnie dokonują. Jednak, aby obecny program działał jeszcze lepiej i efektywniej, ważne są dalsze kroki na rzecz grupy najbardziej potrzebujących pacjentów chorych</p>

		na hemofilię. Pragnę przekazać, iż w ocenie Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne w pełni zasadne jest szersze udostępnianie terapii emicizumabem dla pacjentów z hemofilią.”
<b>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</b>	„Pacjenci oczekują zmniejszenia liczby krwawień, umożliwienia większej aktywności fizycznej i ułatwienia stosowania profilaktyki, szczególnie przy trudnym dostępie żylnym.”	„Nowe metody terapii, jak leczenie podskórne, to przełom w leczeniu hemofilii. Terapia z jednej strony cechuje się większą skutecznością, z drugiej wpływa bezpośrednio na znaczną poprawę jakości życia pacjentów. Jest skuteczna zarówno u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem, jak również bez inhibitora i wiąże się z bardzo niskimi wskaźnikami częstości występowania krwawień. W porównaniu do grupy otrzymującej profilaktykę preparatami czynnik VIII stwierdzono zmniejszenie liczby leczonych krwawień o 68% (p<0,0001) w populacji pacjentów bez inhibitora i o 90% w populacji pacjentów z inhibitorem.”
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	„U niektórych pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem występują krwawienia, które wymagają wstrzykiwania koncentratów czynników krzepnięcia. U części pacjentów (około 3%) pojawiają się neutralizujące przeciwciała rozpoznające emicizumab i zmniejszające skuteczność terapii. Należy regularnie (co kilka miesięcy) monitorować poziom krzepnięcia u pacjentów pod względem obniżenia skuteczności terapii, co może być związane z pojawieniem się przeciwciała anti-emicizumab. Reakcje alergiczne – u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym rumień, pokrzywka, świąd, obrzęk twarzy i krtani, a także problemy z oddychaniem. Potencjalne trudności w dostępie do diagnostyki laboratoryjnej w celu monitorowania skuteczności terapii. Wysoka cena: emicizumab jest stosunkowo drogim lekiem, co może stanowić problem dla systemu opieki zdrowotnej, a więc powodować trudności w utrzymaniu finansowania populacji docelowej.”	„Aktualnie dla omawianej grupy pacjentów podanie leku Hemlibra jest jedyną skuteczną formą terapii. Jednocześnie bez wsparcia finansowego ze strony Rządu zdecydowana większość chorych na hemofilię nie będzie w stanie sfinansować samodzielnie omawianego leczenia.”
<b>Inne uwagi.</b>	„Brak.”	„Lek Hemlibra jest dostępny i refundowany w większości krajów europejskich w obu wskazaniach, w tym w krajach o podobnym lub niższym PKB na mieszkańca, tj.: Czechy, Słowacja, Rumunia, Litwa, Łotwa czy Chorwacja.”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

#### Program lekowy .15 „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. w leczeniu Hemofilii A u dzieci w ramach programu lekowego B.15 („Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”) w ramach pierwotnej oraz wtórnej profilaktyce krwawień refundowane są: czynnik VIII osoczopochodny; czynnik VIII rekombinowany; czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu (szczegółowe informacje nt. substancji oraz warunków refundacji przedstawiono w załączniku).

Zgodnie z raportem refundacyjnym za okres styczeń-grudzień 2022 roku, refundowane w ramach programu lekowego produkty lecznicze to Advate (octocogum alfa) i NovoEight (turoctocogum alfa).

W Obwieszczeniu MZ wskazano szczegółowe schematy dawkowania czynników w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyce krwawień oraz u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego. Dodatkowo wskazano, że dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 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.

#### Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023

W ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023” w obrębie modułu 1 zapewnione są koncentraty czynnika VIII<sup>5</sup> niezależnie od wieku pacjenta. Wymienione przeznaczenie leków (dot. hemofilii A) to: leczenie krwawień w warunkach domowych; profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem; leczenie ambulatoryjne i leczenie szpitalne.

W obrębie modułu 2 programu zapewnione są:

- koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.
- koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym pacjentom, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczopochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLW MiPB.
- w przypadku dorosłych pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX (nie dotyczy pkt 1 i 2) warunkiem dostępu do leczenia rekombinowanymi czynnikami jest weryfikacja przez lekarza z ośrodka leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych i wydanie opinii Radzie Programu oraz ostateczna kwalifikacja przez Radę Programu.

Wymienione przeznaczenie leków (dot. hemofilii A) to: leczenie krwawień w warunkach domowych; profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem; profilaktyka dziecka chorego na hemofilię A lub B niepowikłaną inhibitorem, przez okres poprzedzający włączenie do programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” i pod warunkiem rozpoczętej procedury kwalifikacji do tego programu; leczenie ambulatoryjne i leczenie szpitalne.

Zgodnie z przekazanymi danymi 2 2022 roku ogółem wydano dla pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora 233,57 mln j.m. koncentratu czynnika VIII osoczopochodnego oraz 4,09 mln j.m. koncentratu czynnika VIII rekombinowanego.

<sup>5</sup> Zgodnie z zapisami programu przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia VIII osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

### 3.6. Technologie alternatywne

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wskazanych w analizach HTA załączanych do zlecenia MZ i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie na podstawie analiz HTA załączanych do zlecenia MZ	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Brak profilaktyki krwawień.</b></li> <li>• <b>Koncentraty czynnika krzepnięcia VIII stosowane aktualnie w praktyce klinicznej w Polsce.</b></li> </ul> <p>Komentarz Podmiotu odpowiedzialnego: Uwzględniając charakterystykę populacji docelowej formalnie czynnik VII nie stanowi komparatora dla emicizumabu, jednak w celu pełnego zobrazowania wartości klinicznej EMI postanowiono uwzględnić w opracowaniu wyniki również dla takiego porównania.</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił szczegółowego uzasadnienia wyboru komparatora dokonanego w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz aktualną praktykę kliniczną z uwzględnieniem technologii medycznych obecnie finansowanych ze środków publicznych.</p>	<p>W opinii Agencji „Brak profilaktyki krwawień” nie stanowi komparatora dla docelowej populacji pacjentów. Pacjenci są objęci leczeniem, choć nie jest to leczenie optymalne z powodu stanu klinicznego.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów z ciężką hemofilią A należy prowadzić terapię profilaktyczną, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom, które jest finansowane w Polsce.</p> <p>Biorąc pod uwagę szczegółowe kryteria do terapii emicizumabem należy wskazać, że komparatorem powinno być najlepsze leczenie wspomagające, BSC (ang. best supportive care) rozumiane jako: najlepsza możliwa (jednak nieoptymalna) terapia za pomocą rekombinowanego (u dzieci), osoczopochodnego (u dorosłych) czynnika VIII w postaci m.in.: leczenia profilaktycznego, leczenia epizodycznego, profilaktyki spersonalizowanej, w przypadku nietolerancji zamiana na inny czynnik.</p>



## 4. Ocena analizy klinicznej

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Przedmiotem skróconego opracowania HTA dołączonego przez Podmiot Odpowiedzialny jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hemlibra (EMI, emicizumab) do stosowania w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII, w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, w tym określenie wartości klinicznej leku Hemlibra na podstawie badań klinicznych oraz badań z rzeczywistej praktyki klinicznej.

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

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Profilaktyka krwawień u osób chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII (wszystkie grupy wiekowe). <b>Komentarz 1:</b> Biorąc pod uwagę, że populacja docelowa obejmuje szczególną grupę chorych, zdecydowano o włączaniu badań z udziałem szerszej populacji chorych tzn. chorych na hemofilię A bez inhibitora czynnika VIII. <b>Komentarz 2:</b> W raporcie nie będą uwzględniane badania, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska np. wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy z inhibitorem A, populacja mieszana tj. chorzy na hemofilię A z oraz bez inhibitora, dla której przedstawiono wyniki łącznie.	Szczegółowy opis populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 3.1.2.2. „Oceniane wskazanie” niniejszego Raportu.
Interwencja	Zgodnie z <i>ChPL Hemlibra</i> <sup>®</sup> : Emicizumab podawany jest w ramach iniekcji podskórnych. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, albo</li> <li>• 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo</li> <li>• 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie.</li> </ul>	Inna niż wymieniona.	Dawkowanie zgodne z ChPL Hemlibra.
Komparator	Brak profilaktyki krwawień.	Niezgodne z założonymi.	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora w podziale na subpopulację przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”).
	Koncentraty czynnika krzepnięcia VIII stosowane aktualnie w praktyce klinicznej w Polsce. <b>Komentarz 1:</b> Uwzględniając charakterystykę populacji docelowej formalnie czynniki VII nie stanowi komparatora dla emicizumabu, jednak w celu pełnego zobrazowania wartości klinicznej EMI postanowiono uwzględnić w opracowaniu wyniki również dla takiego porównania.	Niezgodne z założonymi.	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczna częstość krwawień;</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia;</li> <li>• nieobecność w pracy;</li> <li>• hospitalizacja;</li> <li>• zabiegi chirurgiczne;</li> <li>• zadowolenie z leczenia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <b>Komentarz 1:</b> W przypadku badań jednoramiennych lub badań obserwacyjnych porównujących różne kohorty (np. kohorta	Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	W kryteriach włączenia brano pod uwagę zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty. Wybrane punkty końcowe są zgodne z uznawanymi przez ekspertów klinicznych istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Eksperti w swoich opiniach dodatkowo wymieniali punkty końcowe częściowo ujęte w ramach istotnego klinicznie punktu końcowego dot. rocznej

Parametr	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	chorych na hemofilię A z inhibitorem vs kohorta chorych na hemofilię bez inhibitora), wykluczano badania, w których nie przedstawiono <b>zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem</b> w populacji docelowej (za wyjątkiem badań w populacji niemowlęcej).		liczby krwawień, różnicując krwawienia na krwawienia samoistne wymagające leczenia i krwawienia do stawów w ciągu roku. Powyższy podział krwawień jest także wymieniany w polskich wytycznych PTHiT, gdzie nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> </ul> Badania jednoramienne.	Opracowania poglądowe, opisy przypadków.	Brak uwag.
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).		
	Przeglądy systematyczne.	Przeglądy niesystematyczne.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.	
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne opublikowane na stronie ASH, ISTH lub EAHAD od 2021 roku.	Niezgodny z założeniami.	

Powyższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczył przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji), drugi natomiast dotyczył przeszukania strony EMA pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych w bazy głównych do analizy, a trzecia część dotyczy przeszukania baz dodatkowych pod kątem uzupełniającej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Oprócz wymienionych kryteriów dotyczących metodyki badań i punktów końcowych zdefiniowanych wg schematu PICOS, pozostałe kryteria kwalifikacji w etapie drugim i trzecim pozostawały takie same jak w bazach głównych.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym uwzględnionym w ramach raportu HTA Podmiotu Odpowiedzialnego, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w następujących źródłach informacji medycznej (bazy główne): bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa leku przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków (ADRReports), FDA MedWatch oraz URPLW MiPB. Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. Wśród innych źródeł stanowiących uzupełniającą identyfikację danych naukowych nie skorzystano z rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nie opublikowanych.

Ostatnią aktualizację wyszukiwania najważniejszych bazach informacji medycznych przeprowadzono 8 maja 2023 r.

W strategii wyszukiwania Podmiotu Odpowiedzialnego uwzględniono hasła odnoszące się zarówno do wnioskowanej interwencji, jak i bezpośrednio do metodyki badań, które połączono operatorami logicznymi.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, w tym zastosowano rozbudowaną strategię wyszukiwania w zakresie wykorzystywanych haseł dotyczących typu badań (dla opracowań pierwotnych skupiono się na hasłach dotyczących badań RCT, dla opracowań wtórnych skupiono się na hasłach dotyczących przeglądów systematycznych i metaanaliz). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 02.05.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleziono dodatkowych prac spełniających kryteria włączenia.

Charakterystykę i wyniki wymienionych wyżej prac opisano w dodatkowych informacjach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w rozdziale 4.2.2.1. niniejszego raportu.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Podmiotu Odpowiedzialnego włączono następujące badania pierwotne:

- HAVEN 3 (publikacje Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Skinner 2021, dokument EMA 2019) – badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe fazy III;
- HAVEN 4 (publikacja Skinner 2021) – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe fazy III (badanie HAVEN 4 zostało uwzględnione w analizie, ponieważ do niniejszego raportu włączono wyniki długookresowe dotyczące jakości życia dla danych zagregowanych z badania HAVEN 3 z wynikami z badania HAVEN 4);
- HAVEN 6 – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, fazy III;
- HAVEN 7 – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, fazy III;
- McCary 2020 – badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe;
- Escobar 2023 – badanie obserwacyjne, retrospektywne na podstawie danych zebranych z amerykańskiego systemu APCD (ang. all-payer claims database - baza danych wniosków od wszystkich płatników);
- abstrakty konferencyjne dotyczące z rzeczywistej praktyki klinicznej – ab. konf. Wall 2023, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Van Der Zwet 2022, ab. konf. Batt 2021 i ab. konf. Cockerham 2021;

Dodatkowo do analizy Podmiotu Odpowiedzialnego włączono badania wtórne:

- 3 przeglądy systematyczne Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania pierwotnego HAVEN 3 włączonego do analizy Podmiotu Odpowiedzialnego.

**Tabela 18. Skrócowa charakterystyka głównego badania pierwotnego włączonego do analizy klinicznej HAVEN 3**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>BH30071 - HAVEN 3</b> NCT02847637 <i>Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Skinner 2021, EMA 2019</i> <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann–La Roche, Chugai Pharmaceutical	Randomizowane, wieloośrodkowe (39 ośrodków, 14 państw), otwarte badanie kliniczne III fazy. <b>Cel:</b> ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki profilaktycznego emicizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII). <b>Liczba ramion:</b> 4 (grupa A,B,C,D) <b>Randomizacja:</b> tak, równoległa (uczestnicy ramion C, A i B zostali losowo przydzieleni odpowiednio w stosunku 1:2:2; uczestnicy grupy D zostali włączeni bez randomizacji, i uczestniczyli oni wcześniej w badaniu nieinterwencyjnym, ponieważ dane dotyczące krwawień i leczenia były	Pacjenci (w wieku $\geq 12$ lat i $> 40$ kg) z ciężką postacią hemofilii A (miano inhibitora czynnika VIII $<0,6$ j.B./ml potwierdzone w ciągu ośmiu tygodni trwania rekrutacji do badania, czas półtrwania czynnika VIII $<6$ godzin, odzysk czynnika VIII $<66\%$ ), którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII oraz epizody krwawień w ciągu co najmniej ostatnich 24 tygodni. <b>Dodatkowe kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiednie parametry hematologiczne (płytki krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>, hemoglobina <math>\geq 8</math> g/dl (4,97 mmol/l));</li> <li>• odpowiednia czynność wątroby (bilirubina całkowita <math>\leq 1,5</math> x górna granica normy, z wyłączeniem zespołu Gi berta, AspAT i AlAT <math>\leq 3</math> x górna granica normy podczas kwalifikacji, brak widocznych objawów</li> </ul>	<b>I-rzędowy PK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roczny wskaźnik krwawień (Annualized Bleeding Rate, ABR) - liczba krwawień wymagających leczenia czynnikami, w tym zmniejszenie liczby wszystkich krwawień, krwawień spontanicznych, krwawień w obrębie stawów i krwawień do wybranych stawów.</li> </ul> <b>II-rzędowy PK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie krwawień - brak krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>zbierane z taką samą szczegółowością, jak w badaniu HAVEN 3*).</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <p><i>Interwencja badana (uczestnicy, którzy otrzymali epizodyczne leczenie – grupa A, B/ profilaktykę – grupa D, FVIII przed włączeniem do badania, zostali losowo przydzieleni – grupa A, B/ włączeni – grupa D, do grupy otrzymującej profilaktykę emicizumabem podawanym podskórnie)</i></p> <p><u>Grupa A</u> (≥ 24 tyg. badania): EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/ kg m. c./ tydzień. Po ukończeniu, co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień.</p> <p><u>Grupa B</u> (≥ 24 tygodnie badania): EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 3 mg/ kg m. c./2 tygodnie. Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 3 mg/kg m. c./2 tygodnie.</p> <p><u>Grupa D</u> (≥ 24 tygodnie badania): EMI w ramach profilaktyki dawce 3 mg/kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/kg m. c/ tydzień. Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień.</p> <p><i>Komparator (uczestnicy, którzy otrzymali epizodyczne leczenie FVIII przed włączeniem do badania i zostali losowo przydzieleni do kontynuacji epizodycznego leczenia FVIII):</i></p> <p><u>Grupa C</u> (co najmniej przez 24 tyg.): Brak profilaktyki.</p> <p>Po zakończeniu 24 tygodni bez profilaktyki (tj. epizodycznego leczenia FVIII) w badaniu, dano im możliwość przejścia na profilaktykę emicizumabem w dawce 3 mg/kg m.c./tydzień przez 4 tygodnie, a następnie leczenie podtrzymujące 3 mg/kg m.c./2 tygodnie.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana (zakres) czasu trwania okresu, w którym prowadzono ocenę skuteczności wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29,6 (17,3; 49,6) tygodnia w grupie A;</li> <li>• 31,3 (7,3; 50,6) tygodnia w grupie B;</li> </ul>	<p>ani dowodów laboratoryjnych/ radiograficznych marskości wątroby);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiednia czynność nerek (kreatynina w surowicy ≤2,5 x górna granica normy, klirens kreatyniny wg wzoru Cockcrofta-Gaulta ≥30 ml/min);</li> <li>• ≥5 epizodów krwawienia u chorych leczonych epizodycznie w ciągu ostatnich 24 tyg. (brak wymogów co do liczby krwawień, jeśli stosowane było leczenie profilaktyczne);</li> <li>• dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcji</li> </ul> <p><b>Główne kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wrodzona lub nabyta skaza krwotoczna inna niż hemofilia A;</li> <li>• wcześniejsze lub obecne leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej lub jej objawów;</li> <li>• stany, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia lub zakrzepicy,</li> <li>• historia klinicznie istotnej nadwrażliwości związanej z terapią przeciwciałami monoklonalnymi lub składnikami wstrzyknięciem emicizumabu,</li> <li>• znane zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) z liczbą klastrów różnicowania (CD) 4 &lt;200 komórek na mikrolitr w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym; kwalifikują się uczestnicy z zakażeniem HIV, którzy mają CD4 &gt;200 i spełniają wszystkie inne kryteria,</li> <li>• stosowanie ogólnoustrojowych immunomodulatorów podczas włączenia do badania lub planowanego stosowania w trakcie badania, z wyjątkiem terapii przeciwretrowirusowej,</li> <li>• uczestnicy, którzy mają wysokie ryzyko mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) (na przykład, u których wcześniej występowała TMA w wywiadzie medycznym lub rodzinnym), w ocenie badacza,</li> <li>• współistniejąca choroba, leczenie lub nieprawidłowości w klinicznych badaniach laboratoryjnych, które mogą zakłócać prowadzenie badania, mogą stwarzać dodatkowe ryzyko lub w opinii badacza wykluczają bezpieczny udział uczestnika w badaniu i jego ukończenie,</li> <li>• planowana operacja (z wyłączeniem drobnych zabiegów) w trakcie badania,</li> <li>• przyjmowanie emicizumabu we wcześniejszym badaniu; badany lek do leczenia lub zmniejszenia ryzyka krwawień hemofilowych w ciągu 5 okresów półtrwania od ostatniego podania leku; jednocześnie badany lek niezwiązany z hemofilią, w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy,</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania.</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji:</b> 152 pacjentów włączonych do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa A; n = 36,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustąpienie krwawień w stawach docelowych - 3 stawy docelowe zdefiniowano jako stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły ≥3 krwawienia w okresie 24 tygodni; ustąpienie krwawień do stawów docelowych definiowano jako ≤2 spontaniczne lub urazowe krwawienia w okresie 52 tygodni; alternatywna definicja obejmowała wyłącznie ≤2 spontaniczne krwawienia w okresie 52 tygodni.</li> <li>• Jakość życia - ocena preferencji pacjentów związanych z leczeniem przy użyciu kwestionariusza Haem-A-QoL (Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią)**</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24,0 (14,4; 25,0) tygodnie w grupie C;</li> <li>• 33,7 (20,1; 48,6) tygodnia w grupie D;</li> <li>• 30,1 (5,0; 45,1) tygodnia w grupie chorych stosujących koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym.</li> </ul> <p>Analiza danych dotyczących skuteczności leczenia emicizumabem dostępna dla maksymalnego okresu do 288 tygodnia obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa B; n = 35,</li> <li>• grupa C; n = 18,</li> <li>• grupa D; n = 63.</li> </ul>	

\*do badania HAVEN 3 włączano chorych z badania nieinterwencyjnego, obserwacyjnego, prospektywnego, które umożliwiło bezpośrednie i dokładne porównanie wcześniejszych wyników leczenia po zastosowaniu u chorych na hemofilię A (powikłaną lub niepowikłaną inhibitorem) czynników omijających lub koncentratów czynnika krzepnięcia VIII względem profilaktyki z zastosowaniem EMI w badaniu HAVEN 3; w badaniu nieinterwencyjnym zebrano szczegółowe, rzeczywiste dane dotyczące krwawień i bezpieczeństwa z kohorty chorych na hemofilię A stosujących czynniki omijające lub koncentraty czynnika krzepnięcia VIII, podawane „na żądanie” lub w ramach profilaktyki (zgodnie z lokalną, rutynową praktyką); chorzy z badania nieinterwencyjnego mogli następnie uczestniczyć m.in. w badaniu HAVEN 3 (o ile spełnili kryteria włączenia), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476942?term=NCT02476942> [dostęp: 19.05.2023 r.]

\*\*Haem-A-QoL jest zwalidowanym narzędziem przeznaczonym do oceny aspektów jakości życia związanej ze zdrowiem osób z hemofilią A w wieku  $\geq 18$  lat; składa się z 46 pozycji na 10 domen („Zdrowie fizyczne”, „Uczucia”, „Pogląd na siebie”, „Sport i czas wolny”, „Praca i szkoła”, „Radzenie sobie z hemofilią”, „Leczenie”, „Przyszłość”, „Planowanie rodziny” i „Partnerstwo i seksualności”), które można połączyć, aby uzyskać wynik „Całkowity”. Wynik Haem-A-QoL mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych; zmianę wyniku w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną.

Skróty: FVIII – czynnik VIII (ang. factor VIII); m.c. – masa ciała; ABR - roczny wskaźnik krwawień (ang. Annualized Bleeding Rate); EMI – emicizumab; Haem-A-QoL - kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults)

Szczegółowe opisy wszystkich włączonych badań pierwotnych znajdują się rozdziale 13.2. skróconego raportu HTA Podmiotu Odpowiedzialnego.

W raporcie Podmiotu Odpowiedzialnego podkreślono, że nie odnaleziono badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną. W głównym badaniu HAVEN 3 populację badaną stanowili mężczyźni w wieku od 13 do 77 lat (pacjenci  $< 18$  r.ż. stanowili ok. 5% całej populacji włączonej do badania) z rozpoznaniem klinicznym ciężkiej hemofilii A bez inhibitora. Prawie połowa pacjentów (46,7%) z populacji ogólnej miała  $< 9$  krwawień w ciągu 24 tygodni przed włączeniem do badania. Dodatkowo, w badanej populacji u ponad połowy pacjentów (67,1%) wystąpiły krwawienia do stawów głównych (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy). Wśród pacjentów z obecnością krwawień do stawów u większości z nich (72,5%) wystąpiło więcej niż jedno krwawienie. Wśród stosowanych koncentratów czynnika VIII przed rozpoczęciem badania znaczna część pacjentów (86,1%) przyjmowała czynniki o standardowym okresie półtrwania.

Najważniejsze, z perspektywy zgodności z populacją wnioskowaną, dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów względem grup terapeutycznych w badaniu HAVEN 3 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu HAVEN 3**

Parametr	Leczenie „na żądanie” przed rozpoczęciem badania			Leczenie profilaktyczne przed rozpoczęciem badania	Razem	
	Grupa A	Grupa B	Grupa C	Grupa D		
<b>Liczba chorych</b>	36	35	18	63	152	
<b>Mężczyźni, n (%)</b>	36 (100,0)	35 (100,0)	18 (100,0)	63 (100,0)	152 (100,0)	
<b>Wiek [lata]</b>	<b>Mediana (Zakres) [lata]</b>	36,5 (19; 77)	41,0 (20; 65)	40,0 (16; 57)	36,0 (13; 68)	38,0
	<b><math>&lt; 18</math> r.ż., n (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	7 (11,1)	8 (5,3)
<b><math>&lt; 9</math> epizodów krwawienia w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania, n (%)</b>	9 (25,0)	5 (14,3)	4 (22,2)	53 (84,1)	71 (46,7)	
<b>Stawy docelowe*</b>	<b>Brak, n (%)</b>	2 (5,6)	8 (22,9)	3 (16,7)	37 (58,7)	50 (32,9)
	<b>Obecne, n (%)</b>	34 (94,4)	27 (77,1)	15 (83,3)	26 (41,3)	102 (67,1)

	>1, n (%)	20 (58,8)/N=34	22 (81,5)/N=27	14 (93,3)/N=15	18 (69,2)/N=26	74/102 (72,5)
Stosowanie koncentratów czynnika VIII przed rozpoczęciem badania	Standardowy okres półtrwania, n (%)	31 (86,1)	31 (91,2)/N=34**	15 (83,3)	53 (84,1)	130 (86,1)
	Przedłużony okres półtrwania, n (%)	4 (11,1)	2 (5,9)/N=34	2 (11,1)	10 (15,9)	18 (11,9)
	Standardowy i przedłużony okres półtrwania, n (%)	1 (2,8)	1 (2,9)/N=34	1 (5,6)	(0,0)	3 (2,0)

\*stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły  $\geq 3$  krwawienia w okresie 24 tygodni  
 \*\* w grupie B jeden pacjent podał „Inny” jako zastosowany produkt, dlatego procenty oparte są na 34 uczestnikach w grupie B

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Podmiot Odpowiedzialny dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego HAVEN 3 włączonego do analizy klinicznej za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad. W skali Jadad ocenia się opis procesu randomizacji, metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani w trakcie badania. Z uwagi na to, że w badaniu HAVEN 3 nie zastosowano podwójnego zaślepienia próby (badanie otwarte), badanie otrzymało 3 punkty w skali Jadad z 5 punktów możliwych do uzyskania. Nie przeprowadzono dodatkowej oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (bias) za pomocą narzędzia Risk of Bias (ROB2).

W przypadku oceny jakości badań wtórnych użyto skali AMSTAR 2, na podstawie której 2 opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się bardzo niską jakością (Blair 2019, Rodriguez-Merchan 2019), natomiast 1 opracowanie wtórne – umiarkowaną (Reyes 2019). Najczęściej występujące wady krytyczne występujące we wszystkich opracowaniach to: brak zaznaczenia, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu; brak uzasadnienia autorów przeglądu wyboru metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji. Dodatkowo w opracowaniach Blair 2019 i Rodriguez-Merchan 2019 błędy dotyczyły głównie ekstrakcji danych, przedstawienia listy włączonych/wykluczonych publikacji, przedstawienia danych na temat źródła finansowania włączonych badań, przedstawienia charakterystyki włączonych badań, udokumentowania oceny jakościowej badań włączonych do przeglądu systematycznego, oceny prawdopodobieństwa błędów metodologicznych włączonych badań.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Podmiot Odpowiedzialny i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Podmiot Odpowiedzialny oceny.

Ocena jakości włączonych do analizy badań wtórnych znajduje się w skróconym raporcie HTA Podmiotu Odpowiedzialnego w rozdziale 13.4.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym

Wyniki włączonych do analizy Podmiotu Odpowiedzialnego badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W przypadku zmiennych katgoricznych jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne takie jak iloraz szans (ang. odds ratio, OR) oraz ryzyko względne (ang. relative risk, RR) i bezwzględne takie jak różnica ryzyka (ang. risk difference, RD) dla danych dychotomicznych, dodatkowo obliczano parametr NNT (ang. number needed to treat) wyznaczający liczbę pacjentów, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego. NNT prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie skorygowanej średniej, różnicy średnich (ang. mean difference, MD) i różnicy w skorygowanych średnich. Dla wymienionych miar wyznaczono 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval, 95% CI) oraz wartości p.

#### Ograniczenia analizy klinicznej załączonej do zlecenia MZ:

- W raporcie Podmiot Odpowiedzialny wskazał, że „Nie odnaleziono badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną. Ww. badania obejmują populację szerszą (chorzy z ciężką hemofilią A bez inhibitora). Fakt ten nie powinien stanowić ograniczenia we wnioskowaniu o wysokiej wartości klinicznej emicizumabu. W niniejszym raporcie zaprezentowano bowiem m.in. efekt netto leczenia emicizumabem

względem braku profilaktyki oraz porównania wewnątrz grupy (wyniki po leczeniu emicizumabem vs wyniki przed leczeniem emicizumabem).”

- W opinii analityków Agencji brak badań obejmujących populację wnioskowaną stanowi istotne ograniczenie analizy (należy wskazać, iż Podmiot Odpowiedzialny przedstawił najlepsze dostępne dowody). W konsekwencji ocenianą interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem (szczegółowo przedstawiono w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne”). Wskazane powyżej ograniczenia uniemożliwiają określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) we wnioskowanej populacji. W fazie randomizowanej badania HAVEN 3 (badanie niezaślepienie) EMI porównano z brakiem leczenia profilaktycznego (grupa C) w populacji pacjentów powyżej 12 r.ż. z ciężką hemofilią A niepowikłana inhibitorem, którzy otrzymywali wcześniej leczenie epizodyczne („na żądanie”).
- W wytycznych BSH 2020 wskazano, iż ze względu na ograniczone dane dostępne dla dzieci w wieku <2 lat, zarówno dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii z inhibitorami, jak i bez, zaleca się ostrożność przy rozważaniu emicizumabu w tej grupie wiekowej.
- W ramach grupy D badania HAVEN analizowano wyniki po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki vs wyniki po zastosowaniu czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego („przed/po”). Porównanie takie cechuje niższa wiarygodność, niż wyniki fazy randomizowanej.
- W porównaniu do danych dot. terapii koncentratami czynnika VIII, długoterminowe dane dot. bezpieczeństwa terapii emicizumabem są ograniczone.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

W poniższym rozdziale przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z badania HAVEN 3 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznego emicizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII).

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdziałach 6. i 7. raportu Podmiotu Odpowiedzialnego.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne

##### Wyniki badania HAVEN 3

##### Roczny wskaźnik krwawień i częstość występowania krwawień

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu HAVEN 3 była porównawcza ocena współczynnika występowania krwawień leczonych z zastosowaniem czynnika VIII dla grupy A (emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydz.) vs C (brak profilaktyki) oraz grupy B (emicizumab w dawce 3 mg/kg co tydz.) vs C, dla okresu leczenia wynoszącego co najmniej 24 tygodnie.

##### grupa A vs grupa C

U osób chorych na hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII uczestniczących w badaniu HAVEN 3 roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg co tydz. (grupa A) wynosił 1,5 zdarzeń (95%CI: 0,9–2,5). W grupie chorych bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII wynosił 38,2 (95%CI: 22,9; 63,8). Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 96% niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,04, 95%CI: 0,02; 0,08; p<0,001).

U chorych z grupy A stosujących emicizumab w ramach profilaktyki, roczny wskaźnik pozostałych ocenianych w badaniu krwawień tj. wszystkich krwawień (niezależnie od leczenia czynnikiem VIII), krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII i krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII również był istotnie statystycznie niższy (odpowiednio o: 95%, 94%, 96%, 95%) niż w grupie bez profilaktyki. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Roczny wskaźnik krwawień wśród uczestników, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali wcześniej epizodyczne leczenie czynnikiem VIII grupa A vs grupa C [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	grupa A		grupa C		RR (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	1,5 (0,9; 2,5)	36	38,2 (22,9; 63,8)	18	0,04 (0,02; 0,08)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień		2,5 (1,6; 3,9)		47,6 (28,5; 79,6)		0,05 (0,03; 0,10)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII		1,0 (0,5; 1,9)		15,6 (7,6; 31,9)		0,06 (0,03; 0,15)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII		1,1 (0,6; 1,9)		26,5 (14,7; 47,8)		0,04 (0,02; 0,09)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII*		0,6 (0,3; 1,4)		13,0 (5,2; 32,3)		0,05 (0,02; 0,14)	TAK p<0,001

W przypadku występowania krwawień leczonych czynnikiem VIII, w grupie badanej odsetek uczestników z brakiem krwawień wyniósł 56% (95% CI: 38; 72), natomiast odsetek uczestników z 0–3 krwawieniami 92% (95% CI: 78; 98). Dla porównania w grupie bez profilaktyki, braku krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII nie wykazano u żadnego chorego, co oznacza, że u wszystkich chorych w grupie C wystąpiły krwawienia



wymagające leczenia czynnikiem VIII, natomiast w przypadku oceny częstości występowania nie więcej niż 3 leczonych krwawień dotyczyły one jednego pacjenta w grupie C.

Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI zarówno w przypadku braku krwawień: OR=187,00 (95%CI: 18,06; 1936,62); RD=0,86 (95% CI: 0,72; 1,00); NNT=2 (95%CI: 1; 2), jak w przypadku występowania nie więcej niż 3 leczonych krwawień: OR=10,36 (95%CI: 3,25; 33,08); RD=0,56 (95%CI: 0,38; 0,73); NNT=2 (95%CI: 2; 3).

Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy częstości występowania pozostałych rozpatrywanych w badaniu krwawień tj. krwawień spontanicznych leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów leczonych czynnikiem VIII, krwawień do osłabionych stawów leczonych czynnikiem VIII i krwawień ogółem. W każdym przypadku różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI.

Szczegółowe wyniki dotyczące występowania poszczególnych krwawień załączono w skróconym raporcie HTA Podmiotu Odpowiedzialnego w rozdziale 6.1., tabela 12.

#### grupa B vs grupa C

Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg co tydz. (grupa b) wynosił 1,3 zdarzeń (95%CI: 0,8; 2,3). W grupie chorych bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII wynosił 38,2 (95%CI: 22,9; 63,8). Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 97% niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,03, 95%CI: 0,02; 0,07; p<0,001).

U chorych z grupy B stosujących emicizumab w ramach profilaktyki, roczny wskaźnik pozostałych ocenianych w badaniu krwawień tj. wszystkich krwawień (niezależnie od leczenia czynnikiem VIII), krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII i krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII również był istotnie statystycznie niższy (odpowiednio o: 94%, 98%, 97%, 95%) niż w grupie bez profilaktyki. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Roczny wskaźnik krwawień wśród uczestników, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali wcześniej epizodyczne leczenie czynnikiem VIII grupa B vs grupa C [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	grupa B		grupa C		RR (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Data odjęcia danych: 15 września 2017 roku	1,3 (0,8; 2,3)	35	38,2 (22,9; 63,8)	18	0,03 (0,02; 0,07)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień		2,6 (1,6; 4,3)		47,6 (28,5; 79,6)		0,06 (0,03; 0,10)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII		0,3 (0,1; 0,8)		15,6 (7,6; 31,9)		0,02 (0,01; 0,06)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII		0,9 (0,4; 1,7)		26,5 (14,7; 47,8)		0,03 (0,02; 0,07)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII*		0,7 (0,3; 1,6)		13,0 (5,2; 32,3)		0,05 (0,02; 0,15)	TAK p<0,001

W przypadku występowania krwawień leczonych czynnikiem VIII, w grupie badanej odsetek uczestników z brakiem krwawień wyniósł 60% (95% CI: 42; 76), natomiast odsetek uczestników z 0–3 krwawieniami 94% (95% CI: 81; 99). Dla porównania w grupie bez profilaktyki, braku krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII nie wykazano u żadnego chorego, co oznacza, że u wszystkich chorych w grupie C wystąpiły krwawienia wymagające leczenia czynnikiem VIII, natomiast w przypadku oceny częstości występowania nie więcej niż 3 leczonych krwawień dotyczyły one jednego pacjenta w grupie C.

Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI zarówno w przypadku braku krwawień: OR=280,50 (95%CI: 23,71; 3318,66); RD=0,89 (95%CI: 0,76; 1,02); NNT=2 (95%CI: 1; 2), jak i w przypadku występowania nie więcej niż 3 leczonych krwawień: OR=11,71 (95%CI: 3,70; 37,04); RD=0,60 (95%CI: 0,42; 0,78); NNT=2 (95%CI: 2; 3).

Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy częstości występowania pozostałych rozpatrywanych w badaniu krwawień tj. krwawień spontanicznych leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów leczonych czynnikiem VIII,

krwawień do osłabionych stawów leczonych czynnikiem VIII i krwawień ogółem. W każdym przypadku różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI.

Szczegółowe wyniki dotyczące występowania poszczególnych krwawień załączono w skróconym raporcie HTA Podmiotu Odpowiedzialnego w rozdziale 6.1., tabela 13.

#### grupa D z badania nieinterwencyjnego

Roczny wskaźnik leczonych krwawień wynosił odpowiednio 1,5 zdarzenia (95% CI: 1,0-2,3) w przypadku zastosowania EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki (grupa D w badaniu HAVEN 3) oraz 4,8 zdarzeń (95% CI: 3,2-7,1) w przypadku profilaktyki z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym. Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 68% niższy w grupie EMI niż w grupie stosującej czynnika VIII, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,32, 95% CI: 0,2; 0,51; p<0,001). Według danych wskazanych w dokumencie EMA 2019, również roczny wskaźnik wszystkich krwawień u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki był istotnie statystycznie niższy o 63% niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (RR=0,37; 95% CI: 0,220; 0,626; p=0,002). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Roczny wskaźnik krwawień wśród uczestników, którzy otrzymali wcześniej profilaktykę czynnikiem VIII a następnie emicizumab (grupa D) vs samą profilaktykę z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym [HAVEN3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	grupa D		Profilaktyka z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII (chorzy uczestniczący w badaniu nieinterwencyjnym)		RR** (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	1,5 (1,0; 2,3)	48	4,8 (3,2; 7,1)^	48	0,32 (0,20; 0,51)	TAK p<0,001
HAVEN 3 (EMA 2019)	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień		3,3 (2,17; 5,06)		8,9 (5,72; 13,87)		0,37 (0,220; 0,626)	TAK p=0,0002

W przypadku występowania krwawień leczonych czynnikiem VIII, w grupie D odsetek uczestników z brakiem krwawień wyniósł 54% (95% CI: 39; 69), natomiast odsetek uczestników z 0–3 krwawieniami 92% (95% CI: 80; 98). Dla porównania w grupie kontrolnej stosującej koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w badaniu nieinterwencyjnym brak leczonych krwawień lub nie więcej niż 3 krwawienia występowały w badaniu rzadziej niż wśród chorych stosujących EMI, odpowiednio: 40% i 73%.

Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji w przypadku występowania nie więcej niż 3 krwawień: OR=4,09 (95% CI: 1,22; 13,64); RD=0,19 (95% CI: 0,04; 0,34); NNT=6 (95% CI: 3; 25), natomiast w przypadku braku krwawień różnica między grupami nie była znamienna statystycznie: OR=1,80 (95% CI: 0,80; 4,06); RD=0,15 (95% CI: -0,05; 0,34).

Szczegółowe wyniki dotyczące występowania poszczególnych krwawień załączono w skróconym raporcie HTA Podmiotu Odpowiedzialnego w rozdziale 6.1., tabela 14.

#### Callaghan 2021

Publikacja Callaghan 2021 dostarcza długoterminowych zbiorczych wyników dla chorych z ciężką hemofilią A z/bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII), którzy zostali włączeni do badań fazy 3: HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3 i HAVEN 4. Dla pacjentów z badania HAVEN 3 wyekstrahowano dane do 168 tygodnia obserwacji (data odcięcia danych: 15 maja 2020 r.).

Z dostępnych długoterminowych zbiorczych danych (grupa A, B, C, D) na temat rocznego wskaźnika krwawień leczonych czynnikiem VIII wynika, że redukcja rocznego wskaźnika krwawień leczonych utrzymywała się w długim horyzoncie czasowym (do 168. tyg.).

Odsetek chorych z brakiem krwawień w pierwszych 24. tyg. leczenia wyniósł 62,8%, a odsetek chorych z 0-3 krwawieniami wyniósł 30,4%. W kolejnych interwałach czasowych obejmujących okres 24. tyg. raportowano wzrost odsetka chorych z brakiem krwawień. W końcowym okresie pomiaru tj. 145.-168. tyg. odsetek chorych z brakiem krwawień wyniósł ok. 80%, a odsetek chorych z 0-3 krwawieniami ok. 21%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Roczny wskaźnik krwawień oraz częstość występowania krwawień, zbiorcze dane długoterminowe (grupa A, B, C, D) [HAVEN 3]

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa A,B, C i D	
			Wskaźnik (95% CI)	N
HAVEN 3 (Callaghan 2021)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	1-24 tyg.	1,8	148
	0-3 krwawienia		45 (30,4)	
	Brak krwawień		93 (62,8)	
	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	25-48. tyg.	0,9	144
	0-3 krwawienia		35 (24,3)	
	Brak krwawień		105 (72,9)	
	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	49.-72. tyg.	1	140
	0-3 krwawienia		32 (22,9)	
	Brak krwawień		104 (74,3)	
	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	73-96 tyg.	0,9	131
	0-3 krwawienia		25 (19,1)	
	Brak krwawień		104 (79,4)	
	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	97.-120. tyg.	0,7	104
	0-3 krwawienia		19 (18,3)	
	Brak krwawień		83 (79,8)	
	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	121.-144. tyg.	0,7	89
0-3 krwawienia	14 (15,7)			
Brak krwawień	73 (82)			
Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	145.-168. tyg.	0,8	48	
0-3 krwawienia		10 (20,8)		
Brak krwawień		38 (79,8)		

#### Ustąpienie krwawień w stawach docelowych

W badaniu HAVEN 3 stawy docelowe zdefiniowano jako stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły  $\geq 3$  krwawienia w okresie 24 tygodni. Podczas leczenia emicizumabem stawy docelowe obserwowano u 3 z 71 uczestników (4%) w grupach A i B oraz u 2 z 63 (3%) w grupie D.

Ustąpienie krwawień do stawów docelowych definiowano jako  $\leq 2$  spontaniczne lub urazowe krwawienia w okresie 52 tygodni (D1), alternatywna definicja obejmowała wyłącznie  $\leq 2$  spontaniczne krwawienia w okresie 52 tygodni (D2).

W przypadku większości stawów docelowych w czasie badanie obserwowano ustąpienie krwawień. Ustąpienie krwawień odnotowano dla 94,1% (D1) oraz 98,7%(D2) stawów docelowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych, zbiorcze dane długoterminowe (grupa A, B, C, D) [HAVEN 3]

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Grupa A,B, C i D	
			n (%)	N*
HAVEN 3 (Callaghan 2021)	Data odcięcia: 15 maj 2020 r.	Liczba stawów docelowych, dla których stwierdzono ustąpienie krwawień (D1)	223 (94,1)	237
		Liczba stawów docelowych, dla których stwierdzono ustąpienie krwawień (D2)	234 (98,7)	237

\*całkowita liczba stawów docelowych podlegających ocenie wśród uczestników badania

Jakość życia wg Haem-A-QoL

## grupa A vs grupa C

W 25. tygodniu badania średni ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL i wynik dla domeny zdrowia fizycznego w grupie stosującej EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki (grupa A) był niższy (co oznacza lepszy stan fizyczny chorych) niż w grupie bez profilaktyki (grupa C). Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich dla wyniku ogólnego oraz dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tyg. trwania badania względem grupy niestosującej profilaktyki wynosiła odpowiednio 5,91 i 12,51 punktów i różnica ta nie była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (grupa A vs C) [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	grupa A		grupa C		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)*	IS
			Skorygowana średnia (SD)	N	Skorygowana średnia (SD)	N		
HAVEN 3 (EMA 2019)	Ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL [pkt.]	25. tydz.	24,04 (b/d)	34	29,95 (b/d)	13	5,91 (b/d)	NIE p=0,1269
HAVEN 3 (Mahlangu 2018, EMA 2019)	Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia fizycznego [pkt.]		31,81 (b/d)		44,32 (b/d)		12,51 (-2,0; 27,0)	NIE p=0,0891

Zmianę wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną. Poprawę tj. obniżenie ogólnego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego częściej odnotowywano w grupie A niż w grupie niestosującej profilaktyki. Różnice między grupami były jednak istotne statystycznie (na korzyść grup stosujących EMI w ramach profilaktyki) tylko w przypadku wyniku dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego: OR=7,60 (95% CI: 1,47; 39,29); RD=0,42 (95% CI: 0,17; 0,66); NNT=3 (95% CI: 2; 6).

Szczegółowe wyniki dotyczące istotnej klinicznie poprawy oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem A-QoL w 25. Tygodniu załączono w skróconym raporcie HTA Podmiotu Odpowiedzialnego w rozdziale 6.1., tabela 19.

## grupa B vs grupa C

W 25. tygodniu badania średni ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL i wynik kwestionariusza Haem-A-QoL dla domeny zdrowia fizycznego w grupie stosującej EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki (grupa B) był niższy (co oznacza lepszy stan fizyczny chorych) niż w grupie bez profilaktyki (grupa C). Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich dla wyniku ogólnego kwestionariusza Haem-A-QoL i domeny dotyczącej zdrowia fizycznego i w 25. tyg. trwania badania względem grupy niestosującej profilaktyki wynosiła odpowiednio 8,56 i 15,97 punktów i różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno dla wyniku ogólnego jak i wyniku dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego.

**Tabela 26. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (grupa B vs C) [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	grupa B		grupa C		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)*	IS
			Skorygowana średnia (SD)	N	Skorygowana średnia (SD)	N		
HAVEN 3 (EMA 2019)	Ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL [pkt.]	25. tydz.	21,39 (b/d)	29	29,95 (b/d)	13	8,56 (b/d)	TAK p=0,0317
HAVEN 3 (Mahlangu 2018, EMA 2019)	Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia fizycznego [pkt.]		28,35 (b/d)		44,32 (b/d)		15,97 (1,2; 30,8)	TAK p=0,0349

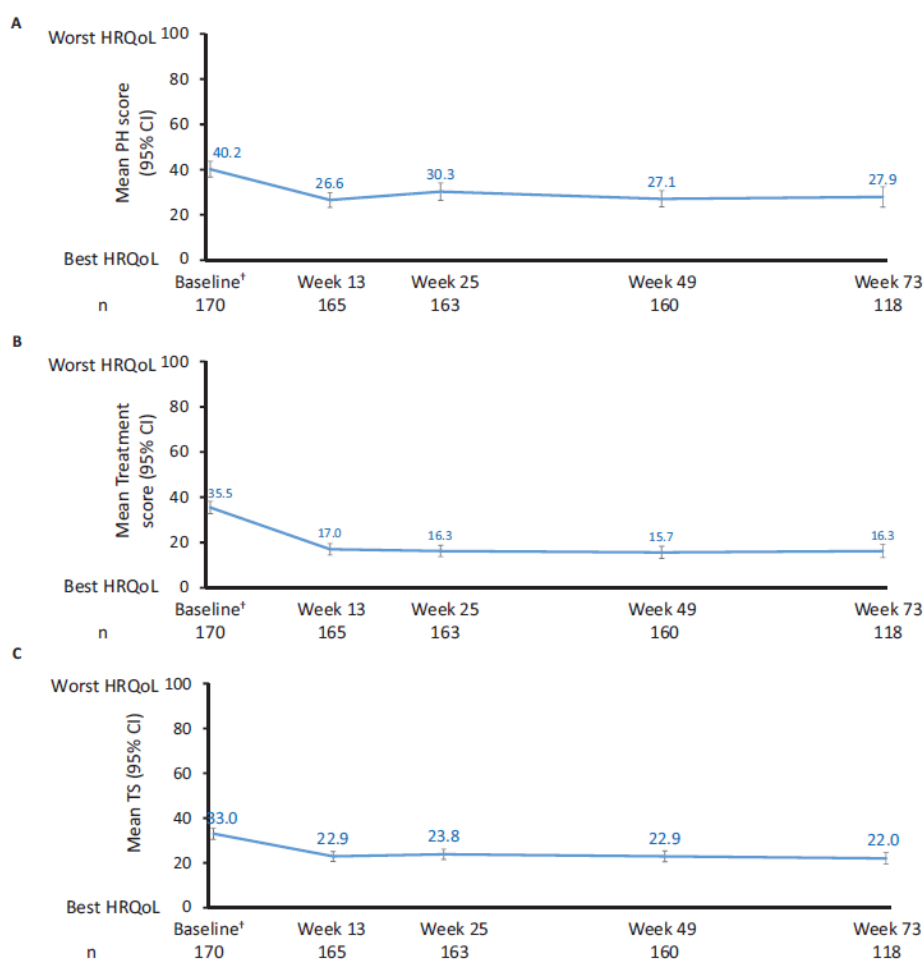
Zmianę wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną.

Poprawę tj. obniżenie ogólnego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego częściej odnotowywano w grupie B niż w grupie niestosującej profilaktyki. Różnice między grupami były jednak istotne statystycznie (na korzyść grup stosujących EMI w ramach profilaktyki) tylko w przypadku wyniku dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego: OR=7,29 (95% CI: 1,39; 38,15); RD=0,41 (95% CI: 0,15; 0,66); NNT=3 (95% CI: 2; 7).

Szczegółowe wyniki dotyczące istotnej klinicznie poprawy oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem A-QoL w 25. Tygodniu załączono w skróconym raporcie HTA Podmiotu Odpowiedzialnego w rozdziale 6.1., tabela 20.

Publikacja Skinner 2021 dostarcza zbiorczych wyników dotyczących jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL u dorosłych chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII), którzy zostali włączeni do badań fazy 3 HAVEN 3 i HAVEN 4. W szczególności oceniono zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w domenie Haem-A-QoL „Zdrowie fizyczne” i „Całkowity wynik”. W tej zbiorczej analizie udział brali uczestnicy badania, którzy wypełnili kwestionariusze Haem-A-QoL na początku badania (N = 170, w tym 143 uczestników z badania HAVEN 3). 87 chorych z badania HAVEN 3 otrzymywało wcześniej leczenie epizodyczne, natomiast 56 chorych leczenie profilaktyczne.

Z dostępnych zbiorczych danych (HAVEN 3, HAVEN 4) Średni wynik całkowity oraz wyniki w domenie zdrowia psychicznego i oceny leczenia wg kwestionariusza Haem-A-QoL uległ poprawie do 13. tygodnia. Poprawa utrzymała się przez cały okres obserwacji aż do 73 tyg. Średnia zmiana (poprawa) wyniku w domenie zdrowia psychicznego w 73. tyg. względem wartości początkowych wyniosła -12,0 (SD=21,26). Z kolei średnia zmiana (poprawa) wyniku całkowitego oraz wyniku w domenie oceniającej leczenie wyniosła odpowiednio -17,9 (SD=17,81) i -8,6 (SD=12,57).



**Rycina 1. Średni wynik kwestionariusza Haem-A-QoL między rozpoczęciem badania a 73 tyg. obserwacji w domenie zdrowia psychicznego (A), domenie oceniającej leczenie (B), domenie wyniku całkowitego (C) [Skinner 2011, HAVEN 3]**

Jakość życia wg EQ-5D-5L

W przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L wynik na wizualnej skali analogowej mieści się w zakresie od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia).

## grupa A vs grupa C

W 25. tygodniu u chorych w grupie A średni wynik kwestionariusza EQ-5D-5L oceniany na wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności był wyższy (co oznacza lepszy stan zdrowia chorych) niż w grupie C. Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich (wynosząca: -0,13) dla wyniku przedstawionego za pomocą wskaźnika użyteczności dla grupy stosującej EMI w ramach profilaktyki względem grupy niestosującej profilaktyki była istotna statystycznie (na korzyść grup otrzymujących EMI), natomiast w przypadku wyniku ocenianego na wizualnej skali analogowej nie wykazano różnicy w skorygowanych wartościach średnich między grupami.

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu załączono w skróconym raporcie HTA Podmiotu Odpowiedzialnego w rozdziale 6.1., tabela 24.

## grupa B vs grupa C

W 25. tygodniu u chorych w grupie B średni wynik kwestionariusza EQ-5D-5L oceniany na wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności był wyższy (co oznacza lepszy stan zdrowia chorych) niż w grupie C. Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich (wynosząca: -0,13) dla wyniku przedstawionego za pomocą wskaźnika użyteczności dla grupy stosującej EMI w ramach profilaktyki względem grupy niestosującej profilaktyki była istotna statystycznie (na korzyść grup otrzymujących EMI). Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich (wynosząca: -9,15) dla wyniku przedstawionego za pomocą wizualnej skali analogowej dla grupy stosującej EMI w ramach profilaktyki względem grupy niestosującej profilaktyki również była istotna statystycznie (na korzyść grup otrzymujących EMI).

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu załączono w skróconym raporcie HTA Podmiotu Odpowiedzialnego w rozdziale 6.1., tabela 25.

Zadowolenie z leczenia

W badaniu HAVEN 3 w ramach eksploracyjnej oceny skuteczności EMI oceniano preferowanie przez chorych terapii z zastosowaniem EMI względem poprzednio stosowanego leczenia czynnikiem VIII podawanym „na żądanie” lub w ramach profilaktyki. Ocenę wykonano na podstawie wyników ankiety EmiPref, uzupełnionej przez chorych w grupie A, B i D w 17. tygodniu trwania badania. Ankieta EmiPref została wypełniona ogółem przez 95 (70,9%) ze 134 chorych w grupach A, B i D.

W ramach ankiety chorzy początkowo zostali zapytani o to jaką terapię wolą. Spośród wszystkich chorych biorących udział w ankiecie, terapia EMI była preferowana względem poprzednio stosowanego leczenia czynnikiem VIII podawanym „na żądanie” lub w ramach profilaktyki przez 89 (93,7%) chorych (w tym 27 chorych z grupy A, 17 chorych z grupy B i 45 chorych z grupy D). Jedynie 2 (2,1%) chorych wskazało, iż wolało poprzednio stosowane leczenie.

W przypadku chorych którzy wybrali konkretną terapię (EMI/ czynnik VIII) poproszono ich o wypisanie 3 powodów swojego wyboru. Najczęściej wskazywane przez chorych powody wyboru terapii EMI to wygodniejszy sposób podawania ("*mniejsza częstotliwość podawania leku*") i mniejsza obawa dotycząca wystąpienia krwawień ("*obawy o krwawienia były mniejsze*"). Szczegóły dotyczące wyników ankiety EmiPref przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki <sup>^</sup>					
			grupa A		grupa B		grupa D	
			n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Preferowane leczenie podawane w badaniu (EMI)	27 (96,4)	28	17 (81,0)	21	45 (97,8)	46
		Preferowane poprzednio stosowane leczenie podawane dożylnie (czynnik VIII)	0 (0,0)		2 (9,5)		0 (0,0)	
		Brak preferencji	1 (3,6)		2 (9,5)		1 (2,2)	

<sup>^</sup>w wszystkich przedstawionych grupach chorzy w badaniu stosowali EMI, dlatego też odstąpiono od wykonywania obliczeń statystycznych  
\*chorzy, którzy udzielili odpowiedzi w ankiecie

Nieobecność w pracy

## grupa A vs grupa C

W czasie rozpoczęcia badania brak opuszczonego jakiegokolwiek dnia w pracy zgłosiło 6 chorych w grupie niestosującej profilaktyki, 18 chorych w grupie stosującej emicizumab (grupa A). Po 25 tygodniu badania odnotowano w grupie A wzrost liczby chorych, którzy nie opuścili jakiegokolwiek dnia w pracy (odpowiednio 24 chorych), oraz brak zmian w grupie C (6 chorych w 25. tyg.). Różnica między grupami A i C dla częstość występowania w 25. tyg. braku opuszczonych dni w pracy była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej EMI): OR=4,00 (95%CI: 1,20; 13,28); RD=0,33 (95%CI: 0,07; 0,60); NNT=4 (95%CI: 2; 15).

## grupa B vs grupa C

W czasie rozpoczęcia badania brak opuszczonego jakiegokolwiek dnia w pracy zgłosiło 6 chorych w grupie niestosującej profilaktyki, 14 chorych w grupie stosującej emicizumab (grupa B). Po 25 tygodniu badania odnotowano w grupie B wzrost liczby chorych, którzy nie opuścili jakiegokolwiek dnia w pracy (odpowiednio 21 chorych), oraz brak zmian w grupie C (6 chorych w 25. tyg.). Różnica między grupami A i B dla częstość występowania w 25. tyg. braku opuszczonych dni w pracy nie była istotna statystycznie: OR=3,00 (95%CI: 0,91; 9,87); RD=0,27 (95%CI: -0,005; 0,540,07).

Hospitalizacja

## grupa A vs grupa C

Średnia liczba dni hospitalizacji w czasie badania wyniosła 0,11 w grupie niestosującej profilaktyki (grupa C), 0,17 chorych w grupie stosującej emicizumab (grupa A). Różnice między grupami A i C w odniesieniu do średniej liczby dni hospitalizacji, nie były istotne statystycznie: MD=0,06 (-0,25; 0,37).

## grupa B vs grupa C

Średnia liczba dni hospitalizacji w czasie badania wyniosła 0,11 w grupie niestosującej profilaktyki (grupa C), 0,43 chorych w grupie stosującej emicizumab (grupa B). Różnice między grupami B i C w odniesieniu do średniej liczby dni hospitalizacji, nie były istotne statystycznie: MD=0,32 (-0,24; 0,88).

Zabiegi chirurgiczne

## grupa A vs grupa C

Zabiegi chirurgiczne i procedury wykonywano ze zbliżoną częstością, odpowiednio u 2 pacjentów w grupie niestosującej profilaktyki (grupa C) i u 3 chorych w grupie stosującej emicizumab (grupa A). Różnice między grupami A i C nie były istotne statystycznie: OR=0,73 (95% CI: 0,11; 4,80); RD=-0,03 (95% CI: -0,20; 0,14).

## grupa B vs grupa C

Zabiegi chirurgiczne i procedury wykonywano ze zbliżoną częstością, odpowiednio u 2 pacjentów w grupie niestosującej profilaktyki (grupa C) i u 8 chorych w grupie stosującej emicizumab (grupa B). Różnice między grupami A i C nie były istotne statystycznie: OR=2,37 (95% CI: 0,45; 12,57); RD=0,12 (95% CI: -0,08; 0,32).

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne

## Wyniki badania HAVEN 3

Zgony

W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki jak i w grupie kontrolnej dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI.

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. Adverse Events) ogółem, w tym AEs zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs, ang. Treatment Emergent Adverse Events) prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu odnotowano wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki, w tym 143 zdarzenia w grupie A, 145 zdarzeń w grupie B, 19 zdarzeń w grupie C oraz 236 zdarzeń w grupie D. Jeden uczestnik z grupy B przerwał leczenie z powodu kilku zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, które badacz uznał za związane ze stosowaniem emicizumabu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events)

Ogółem w badaniu odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u pojedynczych chorych: 1 (2,8%) chorego w grupie A, 3 (8,6%) chorych w grupie B, 1 (5,6%) chorego w grupie C i 8 (12,7%) chorych w grupie D, ale różnice między grupami A vs C i B vs C nie były istotne statystycznie (szczegółowe wyniki załączono w skróconym raporcie HTA Podmiotu Odpowiedzialnego w rozdziale 6.7., tabela 50.,51. U żadnego z chorych nie wykazano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Najczęstszym zdarzeniem niepożadnym była reakcja w miejscu wstrzyknięcia, które odnotowano u 25% chorych stosujących EMI w grupie A, 20% chorych w grupie B, około 12% chorych w grupie C i około 32% chorych stosujących EMI w grupie D.

Nie odnotowano przypadków mikroangiopatii zakrzepowej ani zdarzeń zakrzepowych.

**Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosownym leczeniem (w tym ciężkich) u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki (grupa A, B, C, D) [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	EMI podawany w ramach profilaktyki							
			grupa A		grupa B		grupa C <sup>*A</sup>		grupa D	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (w tym ciężkie)<sup>#</sup></b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	0 (0,0)	36	0 (0,0)	35	0 (0,0)	16	0 (0,0)	63
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem <sup>^^</sup>	1 (2,8)		3 (8,6)		1 (5,6)		8 (12,7)	
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zdarzenia niepożądane ogółem <sup>**</sup>	143		145		19		236	
		Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	1 (2,9) <sup>***</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)				
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
	Data odcięcia danych:	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (11,1)	36	4 (11,4)	35	0 (0,0)	16	8 (12,7)	63



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	EMI podawany w ramach profilaktyki							
			grupa A		grupa B		grupa C <sup>*^</sup>		grupa D	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	15 września 2017 roku	Zapalenie nosogardzieli	2 (5,6)		6 (17,1)		0 (0,0)		10 (15,9)	
		Grypa	1 (2,8)		3 (8,6)		0 (0,0)		5 (7,9)	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Mikroangiopatia zakrzepowa	0 (0,0)	36	0 (0,0)	35	0 (0,0)	16	0 (0,0)	63
		Zdarzenia zakrzepowe								
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ból głowy	3 (8,3)	36	4 (11,4)	35	1 (6,3)	16	8 (12,7)	63
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ból stawów	7 (19,4)	36	6 (17,1)	35	1 (6,3)	16	14 (22,2)	63
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>^^^</sup>	9 (25,0)	36	7 (20,0)	35	2 (12,5)	16	20 (31,7)	63
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zdarzenia związane z nadwrażliwością układową, reakcjami anafilaktycznymi lub anafilaktycznymi	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	

\*dane w grupie C przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI.

\*\*dane zaprezentowano w publikacji jako liczbę zdarzeń a nie liczbę chorych, u których odnotowano zdarzenie

\*\*\*chory przerwał leczenie z powodu wystąpienia wielu zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia (bezsensowność o 2. stopniu nasilenia, łysienie o 1. stopniu nasilenia, koszmary senne o 2. stopniu nasilenia, letarg o 2. stopniu nasilenia, świąd o 1. stopniu nasilenia, ból głowy o 1. stopniu nasilenia i obniżony nastrój o 1. stopniu nasilenia. Zdarzenia te zostały uznane przez badacza za związane ze stosowaniem EMI  
^w chwili odcięcia danych 1 chorego utracono z okresu obserwacji oraz 1 chorego czekał na rozpoczęcie terapii EMI

^^w tym krwawienie (u 4 chorych), zaburzenia serca (u 1 chorego), zakażenie (u 3 chorych), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (u 3 chorych), poluznienie urządzenia ortopedycznego (u 1 chorego), zaburzenia psychiczne (u 1 chorego), uraz (ang. *trauma*) (u 1 chorego). Kamica nerkowa wystąpiła u 1 chorego w grupie D 34 dni po zwiększeniu dawki do 3 mg/kg m.c./tydz. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane w ocenie badacza za związane ze stosowaniem emicizumabu

^^zdarzenie o 1. lub 2. stopniu nasilenia. Zdarzenia te nie wymagały przerwania leczenia lub modyfikacji dawki

#ponieważ we wszystkich zaprezentowanych grupach chorzy stosowali profilaktykę EMI odstąpiono od obliczeń statystycznych

#### Powstanie nowych inhibitorów.

U uczestników otrzymujących emicizumab nie pojawiły się żadne nowe inhibitory czynnika VIII. Dwóch uczestników, u których odnotowano negatywne wyniki oceny inhibitorów w czasie analizy prowadzonej w lokalnym ośrodku w chwili kwalifikacji do badania, wykazano wykrywalny poziom inhibitora w próbkach testowanych centralnie w chwili rozpoczęcia badania (3,7 i 3,1 jednostek Bethesda na mililitr) i miano inhibitora uległo u tych chorych obniżeniu spontanicznie w czasie trwania badania HAVEN 3. Inny uczestnik przeszedł indukcję tolerancji immunologicznej w 1987 r., a następnie miał wykrywalne miano inhibitora w 13. tygodniu badania (1,6 jednostek Bethesda na mililitr), które spontanicznie spadło w 25. tygodniu (do wartości 0,7 jednostek Bethesda na mililitr).

#### 4.2.1.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne

Tabela 29. Charakterystyka i wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski końcowe
<p><b>Reyes 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            F. Hoffmann-La Roche  <u>Konflikt interesów:</u>            AR, CR, MN, SC, EA, RH i SE zatrudnieni przez F. Hoffmann-La Roche. SS, MZ i JPF zatrudnieni przez Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen Niemcy. ES zatrudniony przez Certara (dawnej Analytica Laser), który był płatnym wykonawcą firmy Roche w zakresie opracowywania i prowadzenia przeglądu w 2016 r. IPP zatrudniony przez Genentech Inc. Recenzenci otrzymywali honorarium, ale nie zgłosili innych istotnych powiązań finansowych do ujawnienia.</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową i dodatkowymi analizami podgrup z badania HAVEN 3 dot. skuteczności profilaktyki emicizumabem w porównaniu z profilaktyką czynnikiem VIII w leczeniu hemofilii A bez inhibitorów.</p> <p>Przegląd literatury dla badań w populacji pacjentów z hemofilią A z inhibitorami ora bez inhibitorów przeprowadzono w grudniu 2016 r. Przegląd został zaktualizowany w 2018 r. wyłącznie dla populacji pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów.</p> <p>W ramach aktualizacji przeglądu przeszukano bazę Embase, MEDLINE oraz Cochrane.</p> <p>Końcowe kryteria kwalifikacji obejmował schemat PICOS, w ramach którego włączano badania z populacją dorosłych pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów. Interwencję określono jako dowolną interwencję farmakologiczną. Komparator stanowiło porównanie profilaktyki z epizodycznym leczeniem na żądanie lub brak profilaktyki.</p> <p>W ramach punktów końcowych oceniano zarejestrowane leczone krwawienia. Analizowano wyłącznie badania z randomizacją. W ramach analizy wrażliwości złagodzone kryteria pozwalając na włączenie prawidłowo zaprojektowanych, nierandomizowanych badań jednoramiennych.</p>	<p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 94 badania z populacją pacjentów chorych na hemofilię A bez inhibitorów. Spośród nich 3 badania czynnika VIII (w ramach profilaktyki i na żądanie) (A-LONG, LEOPOLD 2, SPINART) kwalifikowały się do włączenia do podstawowej metaanalizy sieciowej, z wyjątkiem badania HAVEN 3, które oceniało profilaktykę czynnikiem VIII i profilaktykę emicizumabem. W ramach metaanalizy sieciowej analizowano randomizowane grupy terapeutyczne z badania HAVEN 3, jednakże dane z okresu bez interwencji nie zostały uwzględnione. Finalnie do podstawowej metaanalizy sieciowej włączono cztery badania. Ponadto jedno dodatkowe badanie oceniające profilaktykę czynnikiem VIII odnalezione w ramach wyszukiwania kwalifikowało się do analizy wrażliwości, co pozwoliło na włączenie badań nierandomizowanych.</p> <p>Wyniki podstawowej analizy sugerują, że emicizumab stosowany w ramach profilaktyki raz w tygodniu jest skuteczniejszy niż leczenie na żądanie (wynik zgodny i odzwierciedlający dane z badania HAVEN 3). Emicizumab stosowany cotygodniowo w ramach profilaktyki był również skuteczniejszy niż profilaktyka czynnikiem VIII zgodnie z wynikiem zmniejszenia częstości krwawień (RR=0,36 [95% CI 0,13; 0,95]). Jednakowe ustalenia dotyczyły emicizumabu stosowanego raz na 2 tygodnie (RR=0,31 [95% CI 0,11; 0,84]). Prawdopodobieństwo, że emicizumab stosowany raz w tygodniu w ramach profilaktyki przewyższa profilaktykę czynnikiem VIII wyniosło 97,8%. Ponadto emicizumab stosowany w ramach profilaktyki ma najwyższe wartości SUCRA, co oznacza, że jego prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca jest największe. Autorzy nie odnaleźli dowodów różniących emicizumab stosowany cotygodniowo vs emicizumab stosowany co 2 tygodnie. Heterogeniczność dla porównania profilaktyki czynnikiem VIII vs podanie czynnika VIII na żądanie była wysoka (I<sup>2</sup>=98% i I<sup>2</sup>=97% dla analizy podstawowej i odpowiednio rozszerzonej analizy). Heterogeniczność nie mogła być oceniana dla innych porównań w parach.</p> <p>Analizę wrażliwości przeprowadzono dla 3 scenariuszy. Pierwszy scenariusz (SA1) obejmował te same badania włączone do analizy podstawowej, gdzie założono stały efekt leczenia. W scenariuszu drugim analizy wrażliwości (SA2) analizowano 3 badania (HAVEN 3, A-LONG, SPINART), w których to zdarzenia krwawienia zostały określone jako leczone. Do scenariusza trzeciego (SA3) włączono 5 badań, w tym badania uwzględnione w analizie podstawowej oraz badanie Valentino i in. 2012 (badanie typu cross-over bez randomizacji).</p> <p>W każdym z przeprowadzonych scenariuszy analizy wrażliwości wykazano mniejszą częstość krwawień przy stosowaniu emicizumabu, zarówno przy cotygodniowym podaniu, jak i w odstępie 2 tygodni w porównaniu do leczenia na żądanie czynnikiem VIII. Przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały również, że emicizumab podawany co 2 tygodnie zmniejsza częstość leczonych krwawień w porównaniu z alternatywną profilaktyką czynnikiem VIII: SA1 - RR=0,39 (95% CI 0,27; 0,56); SA2 - RR=0,28 (95% CI 0,09; 0,82); SA3 - RR=0,35 (95% CI 0,13; 0,96). Podobne wyniki uzyskał emicizumab stosowany raz w tygodniu: SA1 - RR=0,46 (95% CI 0,32; 0,63); SA2 - RR=0,33 (95% CI 0,11; 0,96). Scenariusz 3 analizy przeżycia (SA3) wykazał zmniejszenie częstości krwawień z prawdopodobieństwem 97,3%. Uzyskany RR</p>	<p>Połączenie wyników metaanalizy sieciowej badań, w których zgłaszano roczne leczone krwawienia, z wynikami analiz podgrup z grupy obserwacyjnej HAVEN 3 dostarcza ważnych dowodów potwierdzających niższe częstości krwawień w przypadku profilaktyki emicizumabem niż w przypadku profilaktyki czynnikiem VIII u pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów.</p>

	<p>przekracza próg braku efektu (RR=0,40 [95% CI 0,15; 1,10]). Szacunki punktowe były porównywalne wśród wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości i dopasowane do analizy podstawowej. Podobnie do analizy podstawowej, wartości SUCRA w analizie wrażliwości wykazały, że emicizumab podawany co 2 tygodnie miał największe prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca w sieci pod względem skuteczności, a emicizumab podawany cotygodniowo uzyskał kolejne najwyższe prawdopodobieństwo. W przeprowadzonej analizie wrażliwości występowała znacząca niejednorodność w porównaniach parami między profilaktyką czynnikiem VIII, a leczeniem czynnikiem VIII na żądanie (SA3 - I2=97%).</p> <p>W kwestii analizy podgrup z badania HAVEN 3 pacjenci w grupie opartej na wytycznych WFH mieli niższy odsetek leczonych krwawień podczas otrzymywania profilaktyki emicizumabem w porównaniu z profilaktyką czynnikiem VIII (RR=0,380 [95% CI 0,186; 0,790]). Podobne wyniki zaobserwowano w grupie europejskiej (RR=0,472 [95% CI 0,258; 0,866]).</p>			
<b>Wyniki (tabele krzyżowe wskaźników częstości dla wszystkich leczonych krwawień)</b>				
<b>Interwencja</b>	<b>RR [95% CI] (wiersz vs kolumna)</b>			
	<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>
<b>Analiza podstawowa</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	10,01 (6,20; 16,31)	28,30 (11,93; 68,31)	31,85 (13,11; 81,01)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,10 (0,06; 0,16)	bd	2,80 (1,06; 7,64)	3,19 (1,19; 9,21)
<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,01; 0,08)	0,36 (0,13; 0,95)	bd	1,13 (0,46; 2,84)
<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,01; 0,08)	0,31 (0,11; 0,84)	0,88 (0,35; 2,18)	bd
<b>Analiza wrażliwości (SA1)</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	12,73 (11,70; 13,80)	27,70 (20,16; 38,80)	32,32 (22,98; 46,43)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,08 (0,07; 0,09)	bd	2,18 (1,58; 3,11)	2,54 (1,79; 3,66)
<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,03; 0,05)	0,46 (0,32; 0,63)	bd	1,17 (0,73; 1,84)
<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,02; 0,04)	0,39 (0,27; 0,56)	0,86 (0,54; 1,37)	bd
<b>Analiza wrażliwości (SA2)</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	9,18 (4,91; 17,33)	28,17 (11,18; 67,72)	32,41 (13,51; 81,81)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,11 (0,06; 0,20)	bd	3,04 (1,05; 9,24)	3,52 (1,22; 10,93)
<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,01; 0,09)	0,33 (0,11; 0,96)	bd	1,17 (0,46; 3,07)
<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,01; 0,07)	0,28 (0,09; 0,82)	0,85 (0,33; 2,19)	bd
<b>Analiza wrażliwości (SA3)</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	11,10 (7,30; 16,92)	28,33 (11,16; 71,10)	31,74 (12,67; 79,70)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,09 (0,06; 0,14)	bd	2,52 (0,91; 6,73)	2,85 (1,04; 7,47)

	<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,01; 0,09)	0,40 (0,15; 1,10)	bd	1,12 (0,47; 3,07)
	<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,01; 0,08)	0,35 (0,13; 0,96)	0,89 (0,33; 2,15)	bd
<b>Wartość SUCRA dla interwencji (analiza podstawowa i analizy wrażliwości)</b>					
	<b>Interwencja</b>	<b>SUCRA, %</b>			
		<b>Analiza podstawowa</b>	<b>SA1</b>	<b>SA2</b>	<b>SA3</b>
	<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	0,0	0,0	0,0	0,0
	<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	34,5	33,3	34,3	35,3
	<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	79,1	75,2	78,4	79,1
	<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	86,4	91,5	87,2	85,6
<b>N. Jain, S. Lethagen 2020 (list do redakcji - Reyes 2019)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi (Waltham, MA, USA) oraz Sobi (Sztokholm, Szwecja) <u>Konflikt interesów:</u> NJ zatrudniona przez Sanofi, SL zatrudniony przez Sobi. Recenzent listu nie zgłosił istotnych powiązań finansowych do ujawnienia.	List stanowi krytykę metaanalizy sieciowej Reyes 2019 obejmującą pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów, która ocenia względną skuteczność emicizumabu w porównaniu z profilaktyką czynnika VIII. Pomimo, iż autorzy metaanalizy sieciowej precyzyjnie stwierdzają ograniczenia opublikowanej pracy w liście do redakcji postanowiono podkreślić dodatkowe uchybienia, które prawdopodobnie wpłynęły na ogólne wnioski.	Autorzy metaanalizy ustalili wysoki stopień heterogeniczności w badaniach z profilaktyką rekombinowanego czynnika VIII, jednakże połączyli roczne współczynniki krwawień czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania z trzema standardowymi czynnikami półtrwania, opierając się na założeniu, że jedyną zaletą rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania jest zmniejszenie obciążenia związanego z leczeniem. Jednakże według autorów listu do redakcji założenie to nie jest prawidłowe, ponieważ rekombinowany czynnik VIII o przedłużonym okresie półtrwania poprawia stan stawów, częstość krwawień, częstotliwość dawkowania i zużycie w porównaniu ze standardowym czynnikiem VIII.  W analizie podstawowej metaanalizy sieciowej zastosowano wyłącznie grupę cotygodniowej profilaktyki, przy czym grupa ta składała się z pacjentów z wysokim rocznym wskaźnikiem krwawień, którzy otrzymali leczenie na żądanie rekombinowanym czynnikiem VIII przed badaniem i reprezentują mniejszą wielkość próby (n=23) w porównaniu z grupą indywidualnej profilaktyki (n=117). Włączenie znacznie mniejszego ramienia z wyższym rocznym wskaźnikiem krwawień u pacjentów, którzy nie otrzymywali zalecanego schematu dawkowania rekombinowanego czynnika VIII według autorów listu jest oczywistym błędem i odchyleniem od określonej metodologii. Ponadto metaanaliza sieciowa wykluczyła ramiona zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego bez podania naukowego uzasadnienia. Według autorów listu prawdopodobnym jest, że w przypadku uwzględnienia w analizie ramienia indywidualnej profilaktyki, zgłoszona istotna różnica między emicizumabem, a profilaktyką rekombinowanym czynnikiem VIII zostałaby utracona.  Ponadto badania włączone do analizy miały różny stopień randomizacji. Dla przykładu włączone badanie A-LONG nie spełniało kryteriów włączenia przewidywanych dla podstawowej analizy, jedynie losowa część badania obejmowała schematy dawkowania na żądanie i cotygodniowej profilaktyki. Nie do końca wiadomo, jak uzasadniono pominięcie innych odpowiednich badań, ponieważ nie we wszystkich przypadkach włączone badania były randomizowane w jednakowy sposób.  W publicznym raporcie niezależnej oceny informacji dostarczonych przez firmę Roche dot. oceny technologii medycznej w Europie pośrednie porównanie emicizumabu z rutynową profilaktyką rekombinowanym czynnikiem VIII wskazano, że brak jest istotnej różnicy w rocznym wskaźniku krwawień dla leczonych krwawień oraz krwawień do stawów. Mimo, iż dokonywano ocen za pomocą innych metodologii niż tej przedstawionej w omawianej publikacji, do tej pory nie opublikowano raportu HTA,	Profilaktyczna wymiana czynnika, który może być zindywidualizowany do potrzeb pacjenta pozostaje wyzwaniem w leczeniu hemofilii. Profil bezpieczeństwa i skuteczności rekombinowanego czynnika VIII opiera się na danych z badań trwających 5 lat oraz ponad 5 letniego rzeczywistego doświadczenia, w tym w grupie dzieci i pacjentów aktywnych fizycznie.		

		<p>który uznałby wyższość emicizumabu nad profilaktyką czynnikiem VIII w populacji chorych na hemofilię A bez inhibitora.</p> <p>Istnieją dodatkowe pytania dotyczące stosowania emicizumabu u pacjentów bez inhibitorów, na które udzielenie odpowiedzi wymaga czasu. Stosowanie terapii zastępczej czynnikiem VIII w profilaktyce ma dobrze ugruntowany profil bezpieczeństwa, podczas gdy długoterminowe dane dotyczące emicizumabu nie są jeszcze dostępne. Ponadto wstępne doniesienia wskazują, że w przypadku pacjentów bez inhibitorów w USA profilaktyka rekombinowanym czynnikiem VIII może być bardziej opłacalna w porównaniu z profilaktyką emicizumabem.</p>	
--	--	--	--

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### **Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Hemlibra):**

##### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

###### Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy odnotować w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii produktu podanego pacjentowi.

###### Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) związana ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra i aPCC

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej. Postępowanie w przypadku zdarzeń TMA obejmowało leczenie objawowe z zastosowaniem plazmaferezy i hemodializy lub bez. Objawy świadczące o poprawie obserwowano po upływie jednego tygodnia po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra. Tak szybka poprawa różni się od typowego przebiegu klinicznego obserwowanego w atypowym zespole hemolitycznomocznicy oraz klasycznych TMA, takich jak zakrzepowa plamica małopłytkowa. Pacjent, który wznowił stosowanie leku Hemlibra po ustąpieniu TMA, nadal był bezpiecznie leczony.

Pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra należy monitorować pod kątem wystąpienia TMA podczas stosowania aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać leczenie produktem leczniczym Hemlibra w przypadku wystąpienia objawów klinicznych i (lub) stwierdzenia odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych świadczących o TMA, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i pacjenci/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra po całkowitym ustąpieniu TMA. W przypadku, gdy pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem TMA (np. mających TMA w historii medycznej lub w wywiadzie rodzinnym) lub tych, którzy otrzymują jednocześnie leki znane jako czynniki ryzyka rozwoju TMA (np. cyklosporyna, chinina, takrolimus).

###### Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra i aPCC

W badaniu klinicznym u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra zgłaszano występowanie poważnych zdarzeń zakrzepowych, gdy pacjenci otrzymywali średnio łączną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub dłużej. Żaden z przypadków nie wymagał leczenia przeciwzakrzepowego. Po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra objawy świadczące o poprawie lub ustąpieniu zdarzeń były obserwowane w ciągu miesiąca. Pacjent, który wznowił stosowanie leku Hemlibra po ustąpieniu TMA, nadal był bezpiecznie leczony.

Pacjenci otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać terapię produktem leczniczym Hemlibra w przypadku wystąpienia objawów klinicznych, odchyłeń w wynikach badań obrazowych i (lub) laboratoryjnych świadczących o wystąpieniu zdarzeń zakrzepowych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i pacjenci/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra po całkowitym ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. W przypadku, gdy pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej.

### Wskazówki dotyczące stosowania leków omijających u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra

Stosowanie leków omijających należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra.

Lekarze powinni omówić ze wszystkimi pacjentami i (lub) ich opiekunami dokładne dawkowanie i harmonogram przyjmowania leku omijającego, jeśli jego stosowanie jest konieczne podczas profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra.

Hemlibra zwiększa aktywność prokoagulacyjną osocza pacjenta. Wymagana dawka leku omijającego może zatem być mniejsza niż dawka stosowana bez profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra. Dawka i czas trwania leczenia lekiem omijającym będą zależę od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Należy unikać stosowania aPCC, chyba, że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne. Jeśli pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra ma wskazania do stosowania aPCC, dawka początkowa nie powinna przekraczać 50 j./kg mc i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym, ale nie wyłącznie, monitorowanie parametrów wydolności nerek, oznaczenie płytek krwi i ocena parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy). Jeśli krwawienie nie zostanie opanowane za pomocą dawki początkowej aPCC wynoszącej do 50 j./kg mc., dodatkowe dawki aPCC powinny być podawane pod kierunkiem lub nadzorem medycznym z uwzględnieniem monitorowania laboratoryjnego pod kątem rozpoznania TMA lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i weryfikacji krwawień przed podaniem powtórnej dawki. Całkowita dawka aPCC nie powinna przekraczać 100 j./kg mc. w pierwszych 24 godzinach leczenia. Rozważając leczenie aPCC w dawkach przekraczających maksymalną dawkę 100 j./kg mc. w pierwszych 24 godzinach lekarz prowadzący musi dokonać starannej oceny stosunku ryzyka wystąpienia TMA i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych względem ryzyka związanego z wystąpieniem krwawienia.

W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków TMA lub zdarzeń zakrzepowych u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra, u których stosowano jedynie rFVIIa.

Należy stosować się do wskazówek dotyczących dawkowania leku omijającego przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra.

### Immunogenność

Podczas badań klinicznych rzadko stwierdzano powstawanie neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi wraz ze zmniejszającym się stężeniem emicizumabu, co prowadzi do utraty skuteczności. Pacjenci z klinicznymi objawami utraty skuteczności (np. zwiększenie częstości występowania przebijających zdarzeń krwotocznych) powinni być niezwłocznie poddani ocenie etiologicznej, a w przypadku podejrzenia neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi należy rozważyć inne możliwości leczenia.

### Wpływ emicizumabu na wyniki badań układu krzepnięcia

Emicizumab przywraca aktywność kofaktora tenazy w przypadku braku aktywnego czynnika VIII (FVIIIa). Laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia, takie jak czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) oraz czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT), mierzą całkowity czas krzepnięcia, w tym czas potrzebny do aktywacji FVIII do FVIIIa przez trombinę. Takie testy oparte na wewnątrzpochodnej drodze aktywacji krzepnięcia ujawnią wyraźnie skrócony czas krzepnięcia pod wpływem emicizumabu, który nie wymaga aktywacji przez trombinę. Nadmiernie skrócony czas wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia będzie następnie zakłócał wyniki wszystkich testów pojedynczych czynników wykonywanych w oparciu o aPTT, takich jak oznaczenie aktywności FVIII metodą jednostopniową. Jednak badania pojedynczych czynników metodą chromogenną lub immunologiczną nie podlegają wpływowi emicizumabu i mogą być stosowane w celu oceny parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem podanych niżej aspektów dotyczących badań aktywności FVIII metodą chromogenną.

Testy badające aktywność FVIII metodą chromogenną mogą być przeprowadzane z użyciem ludzkich lub bydlęcych białek krzepnięcia. Testy zawierające ludzkie czynniki krzepnięcia reagują z emicizumabem i mogą przeszacowywać kliniczne działanie hemostatyczne emicizumabu. Natomiast testy zawierające bydlęce czynniki krzepnięcia są niewrażliwe na emicizumab (brak aktywności w pomiarze) i mogą być stosowane w celu monitorowania aktywności FVIII, zarówno endogennego, jak i podawanego w infuzji lub w celu oznaczania inhibitorów anty-FVIII.

Emicizumab zachowuje aktywność w obecności inhibitorów skierowanych przeciwko FVIII i dlatego będzie odpowiedzialny za fałszywie ujemne wyniki krzepnięciowego testu Bethesda oceniającego funkcjonalne zahamowanie FVIII. Można natomiast używać chromogennego testu Bethesda wykorzystującego metodę chromogenną w oparciu o FVIII pochodzenia bydlęcego, który jest niewrażliwy na działanie emicizumabu.

Te dwa markery farmakodynamiczne nie odzwierciedlają prawdziwego hemostatycznego działania emicizumabu in vivo (aPTT jest nadmiernie skrócony, a oceniona aktywność FVIII może być przeszacowana), jednak względnie wskazują na prokoagulacyjne działanie emicizumabu.

Podsumowując, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Hemlibra wyniki laboratoryjnych parametrów krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpodrodnej drogi aktywacji nie powinny być wykorzystywane do monitorowania działania tego leku, ustalania dawkowania w celu zastąpienia czynnika lub leczenia przeciwzakrzepowego bądź oznaczania miana inhibitorów FVIII. Należy zachować ostrożność, jeśli stosowane są laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpodrodnej drogi aktywacji, ponieważ błędna interpretacja ich wyników może prowadzić do nieskutecznego leczenia pacjentów z epizodami krwawień, co potencjalnie może skutkować wystąpieniem poważnych lub zagrażających życiu krwawień.

Badania laboratoryjne podlegające oraz niepodlegające wpływowi emicizumabu zostały przedstawione w poniższej tabeli. Z uwagi na długi okres półtrwania emicizumabu ten wpływ na badania krzepnięcia może utrzymywać się do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

**Tabela 30. Wyniki badań krzepnięcia podlegające i niepodlegające wpływowi emicizumabu (ChPL Hemlibra)**

Badania, których wynik podlega wpływowi emicizumabu	Badania, których wynik nie podlega wpływowi emicizumabu
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT)</li> <li>• Test Bethesda (krzepnięciowy) w celu oznaczenia miana inhibitorów FVIII</li> <li>• Oznaczanie pojedynczego czynnika w oparciu o aPTT metodą jednostopniową</li> <li>• Oporność na aktywowane białko C w oparciu o aPTT (APC-R)</li> <li>• Czas krzepnięcia po aktywacji (ACT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test Bethesda (metodą chromogenną, z białkami bydlęcymi) w celu oznaczenia miana inhibitorów FVIII</li> <li>• Czas trombinowy (TT)</li> <li>• Oznaczanie pojedynczego czynnika w oparciu o czas protrombinowy (PT) metodą jednostopniową</li> <li>• Oznaczanie pojedynczego czynnika innego niż FVIII metodą chromogenną</li> <li>• Badania immunologiczne (np. ELISA, metody turbidymetryczne)</li> <li>• Badania genetyczne czynników krzepnięcia (e.g. Factor V Leiden, Prothrombin 20210)</li> </ul>

#### Populacja pediatria

Brak danych u dzieci w wieku <1 roku. W związku ze zmiennością dynamicznie rozwijającego się układu hemostazy u noworodków i dzieci, przy dokonywaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenia, w tym potencjalnego ryzyka zakrzepicy (np. zakrzepica związana z cewnikiem ośrodkowym żylnym), powinny być brane pod uwagę względne stężenia białek pro i antykoagulujących.

#### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono odpowiednich lub dobrze kontrolowanych badań interakcji z emicizumabem.

Doświadczenie kliniczne wskazuje na występowanie interakcji lekowych pomiędzy emicizumabem a aPCC.

Doświadczenia przedkliniczne sugerują prawdopodobieństwo wystąpienia nadmiernej krzepliwości przy stosowaniu rFVIIa lub FVIII jednocześnie z emicizumabem. Emicizumab zwiększa zdolności prokoagulacyjne osocza, dlatego dawka FVIIa lub FVIII wymagana do uzyskania hemostazy może być mniejsza niż w sytuacji, gdy nie stosuje się profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra.

W przypadku wystąpienia powikłania zakrzepowego, w zależności od wskazań klinicznych, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie podawania FVIIa lub FVIII i przerwać profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra. Dalsze postępowanie powinno być dostosowane do indywidualnego stanu klinicznego poszczególnych pacjentów.

- Decyzja o modyfikacji leczenia powinna uwzględniać okres półtrwania leków; należy mieć na uwadze, że przerwanie stosowania emicizumabu może nie mieć natychmiastowego skutku klinicznego.
- Monitorowanie czynnika VIII metodą chromogenną może być pomocne przy stosowaniu czynników krzepnięcia, można również rozważyć testy w kierunku zakrzepicy.

Doświadczenia dotyczące jednoczesnego podawania leków przeciwfibrinolitycznych z aPCC lub rFVIIa u pacjentów otrzymujących profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra jest ograniczone. Jednakże należy rozważyć możliwość wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, gdy ogólnoustrojowe leki przeciwfibrinolityczne są stosowane w skojarzeniu z aPCC lub rFVIIa u pacjentów otrzymujących emicizumab.



## **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykontracepcja

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące produkt leczniczy Hemlibra powinny stosować skuteczną metodę antykontracepcji w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Hemlibra.

### Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych ze stosowaniem emicizumabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na reprodukcję u zwierząt z użyciem produktu leczniczego Hemlibra. Nie wiadomo czy emicizumab może powodować uszkodzenia płodu, gdy produkt leczniczy jest podawany kobietom ciężarnym lub czy może wpływać na zdolności reprodukcyjne. Produkt leczniczy Hemlibra należy stosować podczas ciąży wyłącznie, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu, pamiętając o tym, że podczas ciąży i po porodzie ryzyko zakrzepicy wzrasta oraz, że niektóre powikłania ciąży wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy emicizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ emicizumabu na laktację lub jego obecność w mleku kobiecym. Wiadomo, że ludzka IgG jest obecna w mleku kobiecym. Należy zdecydować, czy zakończyć karmienie piersią, czy zakończyć/powstrzymać się od leczenia produktem leczniczym Hemlibra, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ leku na reprodukcję. Brak jest danych dotyczących wpływu leku na płodność ludzi. Dlatego wpływ emicizumabu na płodność mężczyzn i kobiet jest nieznan.

## **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Hemlibra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. L-Arginina, L-Histydyna, kwas L-asparaginowy, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań).

## **Przedawkowanie**

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu leczniczego Hemlibra jest ograniczone.

### Objawy

Przypadkowe przedawkowanie może skutkować nadmierną krzepliwością.

### Postępowanie

Pacjenci, u których doszło do przypadkowego przedawkowania powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i być ściśle monitorowani.

## **Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Hemlibra został określony na podstawie danych z badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu do obrotu. Najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra były mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej (CST) i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką produktu leczniczego Hemlibra były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,4%), ból stawów (14,2%) i ból głowy (14,0%).

Łącznie w badaniach klinicznych trzech pacjentów (0,7%), otrzymujących profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra wycofało się z leczenia z powodu działań niepożądanych, którymi były TMA, martwica skóry z współistniejącym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych oraz ból głowy.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zestawienie niżej wymienionych działań niepożądanych opiera się na danych z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu oraz zbiorczych danych z pięciu badań klinicznych III fazy (badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 i BO39182 – HAVEN 4], badanie z udziałem osób ze wszystkich grup wiekowych [BO41423 – HAVEN 6] i badanie pediatryczne [BH29992 – HAVEN 2]), w których łącznie 444 pacjentów z hemofilią A otrzymało przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego Hemlibra w ramach rutynowej profilaktyki. Trzystu siedmiu (69,1%) uczestników badań klinicznych było osobami dorosłymi (w tej grupie były dwie kobiety), 61 (13,7%) nastolatkami ( $\geq 12$  do  $< 18$  lat), 71 (16,0%) dziećmi ( $\geq 2$  do  $< 12$  lat) oraz pięcioro (1,1%) niemowlętami i małymi dziećmi (1 miesiąc do  $< 2$  lat). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie we wszystkich badaniach wyniosła 32 tygodnie (zakres: 0,1 do 94,3 tygodnia).

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych fazy III oraz obserwacji po wprowadzeniu do obrotu zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDR. Odpowiednie kategorie częstości występowania działań niepożądanych zostały oparte na następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 31. Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych badań klinicznych HAVEN oraz obserwacji po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Hemlibra (ChPL Hemlibra)**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia krwi i układu chłonnego	Mikroangiopatia zakrzepowa	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych	Niezbyt często
	Zakrzepica zatoki jamistej*	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Martwica skóry	Niezbyt często
	Obrzęk naczyniowy	Niezbyt często
	Pokrzywka	Często
	Wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Gorączka	Często
	Zmniejszenie odpowiedzi na zastosowane leczenie**	Niezbyt często

\* Zaburzenia naczyń są drugorzędym SOC w przypadku zakrzepicy zatoki jamistej.

\*\* Utrata skuteczności (zmniejszenie odpowiedzi na zastosowane leczenie) objawiająca się zwiększeniem częstości występowania krwawień przebijających przy zmniejszającym się stężeniu emicizumabu w przypadku wystąpienia przeciwciał neutralizujących przeciwko emicizumabowi.

Opis wybranych działań niepożądanych*Mikroangiopatia zakrzepowa*

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, w trakcie leczenia emicizumabem zdarzenia TMA były zgłaszane u mniej niż 1% pacjentów (3/444) oraz u 9,7% pacjentów (3/31), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC. Wszystkie 3 zdarzenia TMA wystąpiły, gdy podczas leczenia pacjentom podano przeciętnie skumulowana ilość  $> 100$  j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej. Pacjenci mieli małopłytkowość, mikroangiopatyczną niedokrwiłość hemolityczną i ostre uszkodzenie nerek, bez dużego niedoboru aktywności ADAMTS13. Jeden pacjent wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra po ustąpieniu TMA, nie obserwowano nawrotu TMA.

*Zdarzenia zakrzepowe*

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, ciężkie zdarzenia zakrzepowe były zgłaszane u mniej niż 1% pacjentów (2/444) oraz u 6,5% pacjentów (2/31), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC w trakcie leczenia emicizumabem. Oba ciężkie zdarzenia zakrzepowe wystąpiły, gdy podczas leczenia pacjentom podano przeciętnie skumulowaną ilość aPCC  $> 100$  j./kg mc./dobę przez 24 godziny lub więcej. Jeden pacjent wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra po ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. Nie obserwowano nawrotu zdarzenia zakrzepowego.

*Charakterystyka interakcji między emicizumabem a leczeniem aPCC w głównych badaniach klinicznych*

Odnotowano 82 przypadki zastosowania aPCC\* u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra, z których osiem (10%) polegało na podaniu średniej skumulowanej ilości > 100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej; dwa z ośmiu przypadków wiązały się z wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych, a trzy z ośmiu przypadków – z wystąpieniem TMA. TMA lub zdarzenia zakrzepowe nie były związane z żadnym z pozostałych przypadków zastosowania aPCC. Spośród wszystkich przypadków leczenia aPCC 68% stanowiły przypadki podania tylko jednej infuzji dawki < 100 j./kg mc.

**Tabela 32. Charakterystyka leczenia aPCC\* w zbiorczych badaniach klinicznych III fazy (ChPL Hemlibra)**

Czas trwania leczenia aPCC	Średnia skumulowana ilość aPCC w ciągu 24 godzin (j./kg mc./dobę)		
	<50	50-100	>100
<24 godziny	9	47	13
24-28 godzin	0	3	1 <sup>b</sup>
>48 godzin	1	1	7 <sup>a,a,a,b</sup>

\* Przypadek leczenia aPCC definiuje się jako wszystkie dawki aPCC otrzymane przez pacjenta, z dowolnej przyczyny, aż do czasu, gdy nastąpiła przerwa w leczeniu trwająca 36 godzin. Obejmuje wszystkie przypadki leczenia aPCC, z wyjątkiem tych, które miały miejsce w pierwszych 7 dniach oraz tych, które wystąpiły 30 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Hemlibra.

<sup>a</sup> Mikroangiopatia zakrzepowa.

<sup>b</sup> Zdarzenie zakrzepowe.

*Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) były bardzo często zgłaszane (19,4%) zbiorczo w badaniach klinicznych III fazy. Wszystkie ISR obserwowane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra były zgłaszane jako nieciężkie i miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego, a 94,9% ustąpiła bez leczenia. Najczęściej zgłaszanymi objawami ISR był rumień w miejscu wstrzyknięcia (10,6%), ból w miejscu wstrzyknięcia (4,1%) i świąd w miejscu wstrzyknięcia (2,9%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (2,7%).

*Immunogenność*

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy z produktem leczniczym Hemlibra, rozwój neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi powodujący zmniejszenie stężenia emicizumabu był niezbyt częsty. U jednego pacjenta, u którego pojawiły się neutralizujące przeciwciała przeciwko emicizumabowi wraz ze zmniejszającym się stężeniem emicizumabu, po pięciu tygodniach leczenia wystąpiła utrata skuteczności (objawiająca się jako przebijające krwawienie), a następnie przerwano leczenie produktem leczniczym Hemlibra.

*Dzieci i młodzież*

Badana populacja dzieci i młodzieży obejmuje łącznie 137 pacjentów, z których 5 (3,6%) było niemowlętami i małymi dziećmi (w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 2 lat), 71 (51,8%) stanowiły dzieci (w wieku od 2 do mniej niż 12 lat), a 61 (44,5%) stanowiła młodzież (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Hemlibra był na ogół spójny u niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych.

*Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych*

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

**Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Hemlibra przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie URPL odnaleziono aktualizację notatki bezpieczeństwa dot. potencjalnego ryzyka zanieczyszczenia próbek przez lek emicizumab (Hemlibra) w automatycznym analizatorze Symex do badania krzepliwości krwi. Firma Sysmex potwierdziła potencjalne ryzyko krzyżowej kontaminacji próbek lekiem emicizumab i oceniła wpływ tego zanieczyszczenia na badania koagulologiczne wykonywane w automatycznych analizatorach krzepliwości

krwi firmy Sysmex. Hemofilia jest klasyfikowana według klinicznej oceny stopnia ciężkości jako łagodna, umiarkowana lub ciężka na podstawie procentowej aktywności czynnika krzepnięcia VIII u pacjenta. Istnieje możliwość podjęcia błędnych decyzji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z hemofilią wskutek krzyżowej kontaminacji próbek używanych do ilościowego oznaczania czynnika krzepnięcia VIII oraz do badania aktywności czynnika krzepnięcia VIII metodą chromogenną (wyłącznie na podstawie ludzkiego czynnika krzepnięcia). Kontaminacja lekiem emicizumab może zwiększyć poziom procentowej aktywności czynnika krzepnięcia VIII i może prowadzić do zmiany klinicznej oceny stopnia ciężkości choroby z ciężkiego na umiarkowany. Istnieje również ryzyko odchylenia danych w analizie oznaczenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz aktywności białka C ogółem (ProC global) w osoczu z niedoborem czynnika V po oznaczeniu próbki, która zawiera lek emicizumab. Czasy krzepnięcia w tych testach mogą być skrócone, ale uważa się, że nie ma to istotnego znaczenia klinicznego. Problem ten nie wpływa na analizę innych testów lub jego znaczenie kliniczne jest znikome.<sup>6</sup>

W obowiązującym planie zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. Jako ważne zidentyfikowane ryzyka wymieniono związane z emicizumabem i aPCC zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i mikroangiopatię zakrzepową. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się: zagrażające życiu krwawienie z powodu błędnej interpretacji standardowych badań krzepnięcia, których wyniki są niewiarygodne u pacjentów leczonych emicizumabem; reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne i ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości; zdarzenia zakrzepowo-zatorowe niezwiązane z jednoczesnym stosowaniem aPCC. W ramach uzupełnienia w dokumencie wskazano na brakujące informacje na temat stosowania emicizumabu u noworodków i niemowląt.<sup>7</sup> Należy podkreślić, że wskazane powyżej zagrożenia dotyczą stosowania produktu leczniczego Hemlibra w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Na stronie EMA odnaleziono również raport Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) z kwietnia 2018 roku, w którym z uwagi na publiczne oświadczenie dot. 5 zgonów u leczonych emicizumabem pacjentów zobowiązano podmiot odpowiedzialny produktu leczniczego Hemlibra do przedłożenia w kontekście kolejnego PSUR informacji uzupełniające z odpowiedziami na listę zadanych pytań.<sup>8</sup>

### **VigiBase**

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase<sup>9</sup>, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Hemlibra od czasu wprowadzenia leku na rynek to 3 218.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia naczyniowe (w tym krwotok - 862, krwiak - 47, zakrzepica - 13); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym brak działań niepożądanych - 200, ból w miejscu wstrzyknięcia - 96, ból - 83); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w tym użycie poza wskazaniem - 154, upadek - 105, kontuzja - 88) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (w tym wylew krwi do stawu - 165, ból stawów - 154, krwotok mięśniowy - 60).

### **ADRReports**

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących emicizumab odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

**Tabela 33. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance**

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia naczyniowe	390
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	359
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	320
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	289
Zaburzenia żołądka i jelit	169

<sup>6</sup> <https://www.urpl.gov.pl/pl/aktualizacja-notatki-bezpiecze%C5%84stwa-sysmex-20-002-b-ous-firmy-siemens-healthcare-diagnostics> [dostęp: 17.05.2023 r.]

<sup>7</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) [dostęp: 17.05.2023 r.]

<sup>8</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf) [dostęp: 17.05.2023 r.]

<sup>9</sup> <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 16.05.2023 r.]

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia układu nerwowego	161
Badania diagnostyczne	133
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	122
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	74
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	66
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	53
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	34
Zaburzenia psychiczne	33
Zaburzenia serca	28
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	23
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	21
Procedury medyczne i chirurgiczne	20
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	17
Zaburzenia układu immunologicznego	10
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	10
Zaburzenia w obrębie oka	9
Kwestie związane z produktem	7
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Uwarunkowania społeczne	0

Z danych na dzień 16.05.2023<sup>10</sup> r. wśród chorych stosujących emicizumab (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami naczyniowymi – 390; zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi i tkanki łącznej – 359; urazami, zatruciami i powikłaniami po zabiegach - 320 oraz zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 289.

<sup>10</sup> Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for HEMLIBRA (up to 15/05/2023) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 16.05.2023 r.]

### 4.3. Komentarz Agencji

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych.

Wnioskowane kryteria włączenia do leczenia emicizumabem są próbą wyodrębnienia populacji pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora, którzy nie są leczeni optymalnie profilaktyką czynnika FVIII lub u których takie leczenie jest utrudnione oraz leczenie te cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby), co m.in. skutkuje obniżoną jakością życia.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki otwartego, randomizowanego badania III fazy Haven 3 z udziałem 152 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku  $\geq 12$  lat i  $> 40$  kg) z ciężką hemofilią A bez inhibitorów FVIII, którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII. Pacjenci otrzymywali podskórnie produkt leczniczy Hemlibra w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie albo w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień (grupy A i D) albo w dawce 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (grupa B) lub nie otrzymywali żadnej profilaktyki (grupa C).

W ramach badania Haven 3 wykazano istotną statystycznie i klinicznie wyższość emicizumabu dla porównania grup A vs C oraz grup B vs C w odniesieniu do odsetka leczonych krwawień, wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych, leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów.

W analizie wewnątrzsobniczej w badaniu klinicznym HAVEN 3 profilaktyka produktem leczniczym Hemlibra spowodowała statystycznie i klinicznie istotną redukcję częstości krwawień w odniesieniu do leczonych krwawień w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami czynnika VIII, udokumentowaną w badaniu nieinterwencyjnym poprzedzającym włączenie do tego badania (grupa D).

Dla punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pacjentów odnotowano wyniki istotne klinicznie, istotne statystycznie oraz nieistotne statystycznie, w zależności od poszczególnych porównań.

W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki jak i w grupie kontrolnej dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI. W badaniu odnotowano wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki, w tym 143 zdarzenia w grupie A, 145 zdarzeń w grupie B, 19 zdarzeń w grupie C oraz 236 zdarzeń w grupie D. Jeden uczestnik z grupy B przerwał leczenie z powodu kilku zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, które badacz uznał za związane ze stosowaniem emicizumabu.

Ogółem w badaniu odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u pojedynczych chorych: 1 (2,8%) chorego w grupie A, 3 (8,6%) chorych w grupie B, 1 (5,6%) chorego w grupie C i 8 (12,7%) chorych w grupie D, ale różnice między grupami A vs C i B vs C nie były istotne statystycznie. U żadnego z chorych nie wykazano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Zgodnie z ChPL Hemlibra najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką produktu leczniczego Hemlibra (niezależnie od wskazania) były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,4%), ból stawów (14,2%) i ból głowy (14,0%).

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań obejmujących populację wnioskowaną, co stanowi istotne ograniczenie analizy (należy wskazać, iż Podmiot Odpowiedzialny przedstawił najlepsze dostępne dowody). W konsekwencji ocenianą interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne”). Wskazane powyżej ograniczenie uniemożliwiają określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) we wnioskowanej populacji. Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności medycznej emicizumabu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu (oraz programu lekowego B.15) we wnioskowanej populacji pacjentów.

Biorąc pod uwagę charakterystyką produktu leczniczego Hemlibra oraz populacji docelowej, warto wskazać za ankietowanymi ekspertami klinicznymi, że leczenie emicizumabem cechuje w porównaniu do profilaktyki czynnikiem VIII: inna droga podania leku (podanie podskórne vs podanie dożylnie); schemat dawkowania o niższej częstotliwości podań oraz iż, zgodnie z wytycznymi klinicznymi jest to jedyna opcja terapeutyczna możliwa do stosowania u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora, u których optymalna terapia czynnikiem VIII nie skutkuje kontrolą choroby.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

### 5.1. Przedstawienie analizy ekonomicznej

Podmiot Odpowiedzialny przedstawił analizę ekonomiczną w postaci analizy konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis, CCA) [REDACTED]

W ramach szacowania kosztów określono roczne zapotrzebowanie na EMI w poszczególnych populacjach chorych z i bez inhibitora na podstawie: dawkowania EMI przedstawionego w ChPL Hemlibra oraz danych NCK dot. średniej masy ciała w poszczególnych grupach wiekowych. Uwzględniając maksymalne kwoty refundacji oraz liczebność populacji zgodne z ofertą finansową, oszacowano koszt stosowania EMI, w przeliczeniu na jednego chorego na rok.

Po stronie konsekwencji zdrowotnych przedstawiono wyniki metaanalizy parametru skuteczności tj. rocznego wskaźnika wszystkich krwawień (ABR) z badań HAVEN 1 z udziałem chorych z hemofilią A z inhibitorem oraz badania HAVEN 3 z udziałem chorych z hemofilią A bez inhibitora. Wybór ww. parametru uzasadniono „brakiem badań w pełni odpowiadających populacji docelowej, jak również w związku z przedstawieniem w analizie ekonomicznej efektywnego kosztu EMI (koszt efektywny dla populacji z inhibitorem i bez inhibitora)”. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	Ocena dot. finansowania preparatu Hemlibra w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028 finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego. Populację docelową określono zgodnie ze szczegółowymi kryteriami włączenia przedstawionymi w rozdz. 3.1.2.2. „Oceniane wskazanie”. W ramach szacunków uwzględniono także koszty pacjentów z ciężką hemofilią A z inhibitorem.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	Interwencję określono zgodnie z ChPL Hemlibra.
Czy technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W ramach CCA nie przedstawiono kosztów i wyników zdrowotnych dla przyjętego w ramach AKL komparatora. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów (CCA). [REDACTED]
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj., Ministerstwa Zdrowia. Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wykonano przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono badań porównujących EMI z przyjętymi komparatorami w omawianej populacji pacjentów. Nie odnaleziono także badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Właściwy dla przyjętej techniki analitycznej. Biorąc pod uwagę brak danych klinicznych dla populacji docelowej istnieje niepewność co do odpowiedniego horyzontu czasowego analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE	Uwzględniono wynik metaanalizy parametru względnego: rocznego wskaźnika wszystkich krwawień z okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Wyniki przedstawiono [redacted] i nie dyskontowano kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu użyteczności stanów zdrowia. W ramach konsekwencji zdrowotnych nie uwzględniono wyników zdrowotnych w postaci QALY.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	jw.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	NIE	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 5.2.1. Ocena modelu Podmiotu Odpowiedzialnego

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów w następujących przypadkach:

- braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie). W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (ang. quality adjusted life years; lata życia skorygowane o jakość), LY (ang. life years, lata życia) lub inne jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych;
- gdy interwencja badana związana jest z korzystniejszymi (mniej korzystnymi) efektami zdrowotnymi oraz z niższymi (wyższymi) kosztami (konieczne jest wykazanie/uzasadnienie takiej sytuacji);
- zaistnienia innych okoliczności, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej (nie odnaleziono badań wysokiej jakości, w których przedstawiono wyniki leczenia populacji docelowej emicizumabem) wybór techniki analitycznej jest zasadny.

W ramach analizy prawidłowo oszacowano koszt EMI w kontekście zaproponowanej oferty finansowej. W kontekście konsekwencji zdrowotnych przedstawiono jedynie wyniki metaanalizy parametru skuteczności tj. rocznego wskaźnika wszystkich krwawień (ABR) z badań HAVEN 1 z udziałem chorych z hemofilią A z inhibitorem oraz badania HAVEN 3 z udziałem chorych z hemofilią A bez inhibitora.

Analizy dokonano zgodnie z regułą uwzględniającą najbardziej efektywne wykorzystanie dostępnych fiolek (tj. minimalizacją nieużytych i pozostawionych we fiolkach objętości substancji). Koszt niewykorzystanej części leku będzie ponoszony przez Narodowy Program (odmiennie niż w przypadku finansowania leków przez NFZ<sup>11</sup>).

Nie przedstawiono kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla przyjętego w ramach AKL komparatora. Nie przeprowadzono również analizy wrażliwości.

<sup>11</sup> Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części postaci substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu. <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-resortowe/okreslenie-warunkow-zawierania-i-realizacji-umow-w-rodzaju-leczenia-34515355> [dostęp: 02.06.2023 r.]



## 5.2.2. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W ramach analizy Podmiotu Odpowiedzialnego nie przeprowadzono oceny spójności wewnętrznej i zewnętrznej.

W ramach prac nad raportem dnia 30.05.2023 r. wykonano prosty przegląd<sup>12</sup> w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dot. zastosowania EMI w omawianej populacji pacjentów.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy prace dot. oceny ekonomicznej leczenia EMI części omawianej populacji pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Charakterystyka metodyki oraz wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych**

Publikacja, rok (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki analizy
Zhou 2020 (USA)	<p><b>Populacja:</b> pacjenci (mężczyźni) z ciężką hemofilią A rozpoczynający profilaktykę w wieku 1 roku bez uszkodzeń stawów</p> <p><b>Komparator:</b> krótkodziałający rekombinowany czynnik VIII (FVIII)</p> <p><b>Stopa dyskontowa:</b> roczna stopa 3%</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> 1 rok/ 5 lat/ dożywotni</p> <p><b>Perspektywa analizy:</b> płatnika publicznego i społeczna</p> <p><b>Typ analizy:</b> analiza efektywności kosztów (ang. Cost effectiveness analysis, CEA)</p> <p><b>Źródło danych wejściowych do modelu:</b> Badania HAVEN 1-3, opinie ekspertów (przy braku danych potwierdzających)</p> <p><b>Koszt jednostkowy leku (cena hurtowa):</b> EMI: 99 22,20 USD za mg FVIII: 1,58 USD za j.m <i>*Średni kurs dolara amerykańskiego wynosi: 1 USD = 4,2242 PLN [zgodnie z <a href="https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html">https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html</a> Tabela nr 103/A/NBP/2023 z dnia 2023- 05-30]</i></p>	<p>•Porównanie kosztów profilaktyki emicizumabem (EMI) vs FVIII.</p> <p>Oprócz kosztów leków profilaktycznych pacjenci mogą ponosić inne bezpośrednie koszty związane z leczeniem krwawień międzymiesiączkowych, poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, opracowaniem inhibitorów, artropatią i chirurgią ortopedyczną. Koszty pośrednie związane z utratą produktywności (tj. utrata pracy lub niepełnosprawność) zostały uwzględnione w odniesieniu do osób dorosłych.</p>	<p><u>Wyniki ekonomiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Całkowite koszty bezpośrednie były niższe w przypadku profilaktyki emicizumabem w porównaniu z profilaktyką FVIII w różnych horyzontach czasowych, odpowiednio: <b>97 159 USD</b> w porównaniu z <b>331 610 USD</b> po roku; <b>603 146 USD</b> w porównaniu z <b>1 459 496</b> po 5 latach; i <b>15 238 072 USD</b> w porównaniu z <b>22 820 281 USD</b> w dożywotnim horyzoncie życia.</li> <li>•Podobnie koszty pośrednie w dożywotnim horyzoncie życia były niższe w przypadku emicizumabu (<b>138 436 USD</b>) w porównaniu z profilaktyką FVIII (<b>312 204 USD</b>).</li> </ul> <p><u>Deterministyczna analiza wrażliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Wyniki ekonomiczne były uzależnione od stopy dyskontowej, schematów dawkowania i leczenia po pojawieniu się inhibitora.</li> <li>•Wśród wszystkich przetestowanych danych wejściowych i scenariuszy profilaktyka emicizumabem pozwoliła zaoszczędzić od <b>2 388 783 USD</b> do <b>21 411 060 USD</b> w porównaniu z profilaktyką FVIII.</li> <li>•W horyzoncie dożywotnim profilaktyka emicizumabem pozostawała opcją generującą oszczędności, a wyniki były odporne na zmiany danych wejściowych i scenariuszy modelu.</li> <li>•Zastosowanie długo działającego FVIII zamiast krótkodziałającego FVIII przyniosło dodatkowe oszczędności (<b>9 695 476 USD</b>).</li> </ul>
Kragh 2022 (UK)	<p><b>Populacja:</b> pacjenci (mężczyźni) ≥12 lat z hemofilią A bez inhibitorów</p> <p><b>Komparator:</b> rekombinowane białko fuzyjne czynnika FVIII Fc, efmoroktokog alfa (rFVIII Fc)</p> <p><b>Stopa dyskontowa:</b> 0,035 (0-0,5)</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> elastyczny – od 1 roku dożywotnio (71 lat)</p> <p><b>Typ analizy:</b> analiza efektywności kosztów (ang. Cost effectiveness analysis, CEA)</p> <p><b>Źródło danych wejściowych do modelu:</b> Badania A-LONG i ASPIRE</p> <p><b>Koszt jednostkowy leku:</b></p>	<p>•Porównanie kosztów profilaktyki rFVIII Fc vs EMI.</p>	<p><u>Wyniki ekonomiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Zindywidualizowana profilaktyka rFVIII Fc w porównaniu z EMI podawanym raz w tygodniu wiązała się z niższymi kosztami, większą liczbą QALY i mniejszą liczbą krwawień, więc była to terapia <b>dominująca</b> (ICER).</li> <li>•Przy <b>23,23 LY</b> całkowity koszt leczenia rFVIII Fc wyniósł <b>5 978 424 GBP</b> w porównaniu z <b>10 593 306 GBP</b> w przypadku EMI, co odzwierciedla niższy koszt rFVIII Fc.</li> </ul>

<sup>12</sup> Liczba wyników = 48; Search: ("emicizumab"[Supplementary Concept] OR "emicizumab"[All Fields] OR ("emicizumab"[Supplementary Concept] OR "emicizumab"[All Fields] OR "hemlibra"[All Fields])) AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]).

	<p>EMI: 80,51 GBP za mg FVIII: 0,85 GBP za j.m <i>*Średni kurs funta szterlinga wynosi: 1 GBP = 5,2280 PLN [zgodnie z <a href="https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html">https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html</a> Tabela nr 103/A/NBP/2023 z dnia 2023- 05-30]</i></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•W tym samym okresie łączna liczba <b>QALY</b> wyniosła <b>15 497</b> i <b>15 483</b>, a łączna liczba krwawień z dyskontem 42 140 i 44 340 odpowiednio dla rFVIIIc i EMI.</li> </ul> <p><u>Deterministyczna analiza wrażliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•W przypadku analizy scenariuszy zindywidualizowana profilaktyka rFVIIIc była również opłacalna w porównaniu z profilaktyką EMI podawaną co 2 tyg. lub co 4 tyg.</li> <li>•Dla wszystkich badanych wartości dominującą strategią była profilaktyka rFVIIIc, co skutkowało niższymi kosztami całkowitymi i większą liczbą QALY w porównaniu z EMI.</li> <li>•Zindywidualizowana profilaktyka rFVIIIc była opłacalna w stosunku do EMI w około 99,4% symulacji i była dominującą strategią w 55,3% symulacji.</li> </ul>
Yu 2022 (Kanada)	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z ciężką hemofilią A, średni wiek: 21,6-26,4 lat. <b>Komparator:</b> czynnik VIII (FVIII) o standardowym okresie działania (SHL) i o przedłużonym okresie działania (EHL) <b>Stopa dyskontowa:</b> roczna stopa 1,5% <b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni <b>Perspektywa analizy:</b> płatnika publicznego <b>Typ analizy:</b> analiza użyteczności kosztów (ang. Cost utility analysis, CUA) <b>Źródło danych wejściowych do modelu:</b> Kanadyjski Rejestr Zaburzeń Krwotocznych (ang. CBDR, Canadian Bleeding Disorders Registry), badanie HAVEN 3, założenia własne i opinie ekspertów (przy braku danych potwierdzających) <b>Koszt jednostkowy leku:</b> EMI: 162,57 CAD za mg SHL FVIII: 2,77 CAD za j.m EHL FVIII: 3,68 CAD za j.m <i>*Średni kurs dolara kanadyjskiego wynosi: 1 CAD = 3,1096 PLN [zgodnie z <a href="https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html">https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html</a> Tabela nr 103/A/NBP/2023 z dnia 2023- 05-30]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Porównanie kosztów profilaktyki EMI vs SHL FVIII i EHL FVIII.</li> </ul> <p>Pacjenci, u których doszło do uszkodzenia stawu, ponoszą dodatkowe koszty zabiegu ortopedycznego, z założenia endoprotezoplastyki stawu kolanowego. Przez pozostałą część cykli pacjenci, u których wystąpiły uszkodzenia stawów, ponieśli koszty związane z fizjoterapią, konsultacjami lekarskimi i badaniami laboratoryjnymi.</p>	<p><u>Wyniki ekonomiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Najtańszą i najskuteczniejszą opcją był emicizumab, całkowity koszt i użyteczność na osobę dla SHL FVIII, EHL FVIII i EMI wyniosły odpowiednio: <b>39,8 mln CAD i 41,10 QALY</b>, <b>54,3 mln CAD i 41,37 QALY</b>, <b>38,8 mln CAD i 41,59 QALY</b>.</li> <li>•Leczenie emicizumabem spowodowało średnio 46 i 25 mniej krwawień w ciągu życia w porównaniu z odpowiednio SHL i EHL FVIII.</li> <li>•Profilaktyka EMI w porównaniu z komparatorami wiązała się z niższymi kosztami, większą liczbą QALY i mniejszą liczbą krwawień, więc terapia EMI <b>zdominowała</b> (ICER) pozostałe dwie opcje leczenia.</li> </ul> <p><u>Analiza wrażliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Największy wpływ miały parametry związane z profilaktycznym leczeniem hemofilii miała użyteczność (jeśli ocena użyteczności EMI była gorsza niż przydatność profilaktyczna dla SHL i EHL, wówczas profilaktyka FVIII byłaby bardziej opłacalną opcją) i koszty jednostkowe leku.</li> <li>•Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że profilaktyka EMI generowała oszczędności (była opłacalna pod względem kosztów) w porównaniu z SHL FVIII i EHL FVIII w 100% z 10 000 symulacji.</li> </ul>

Wyniki wyszukanych prac różnią się od wyników analizy Podmiotu Odpowiedzialnego, przyjęto odmienne techniki analityczne. Należy wskazać, że populacja uwzględniona w odnalezionych analizach ekonomicznych nie odpowiada w pełni omawianej populacji.

### 5.2.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono koszty nominalne stosowania EMI przy uwzględnieniu CHB zaproponowanej przez Podmiot odpowiedzialny bez pozostałych elementów oferty finansowej oraz przedstawiono szacunki i dane odzwierciedlające koszty profilaktyki czynnikiem VIII w Polsce. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Obliczenia własne Agencji

Parametr	Wynik			Źródło / założenia
Średni koszt leczenia pacjenta pediatrycznego	[REDACTED]			[REDACTED]
Średni koszt leczenia pacjenta dorosłego	[REDACTED]			[REDACTED]
Średni koszt ponoszony na pacjenta z ciężką hemofilią A bez inhibitora leczony w ramach Narodowego Programu	<b>Leczenie</b>	<b>2021 [PLN]</b>	<b>2022 [PLN]</b>	Dane NCK Średni koszt ponoszony na pacjenta z ciężką hemofilią A bez inhibitora leczony w ramach kategorii Leczenie ambulatoryjne/domowe - krwawienia/ domowe - profilaktyka
	Leczenie ambulatoryjne	21 357	19 735	
	Leczenie domowe – krwawienia	19 520	18 644	
	Leczenie domowe – profilaktyka	59 122	62 976	
Max roczny koszt leczenia zgodnie z ChPL pacjenta dorosłego	[REDACTED]			[REDACTED]
Średni koszt ponoszony na leczenia pacjenta pediatrycznego	72 735 PLN/rok na pacjenta - koszt FVIII rekombinowanym. 74 216 PLN/rok na pacjenta - koszt łączny leczenia w programie lekowym.			Dane NFZ za 2022 rok Średni koszt ponoszony na leczenia profilaktyczne na pacjenta pediatrycznego w ramach PL B.15.

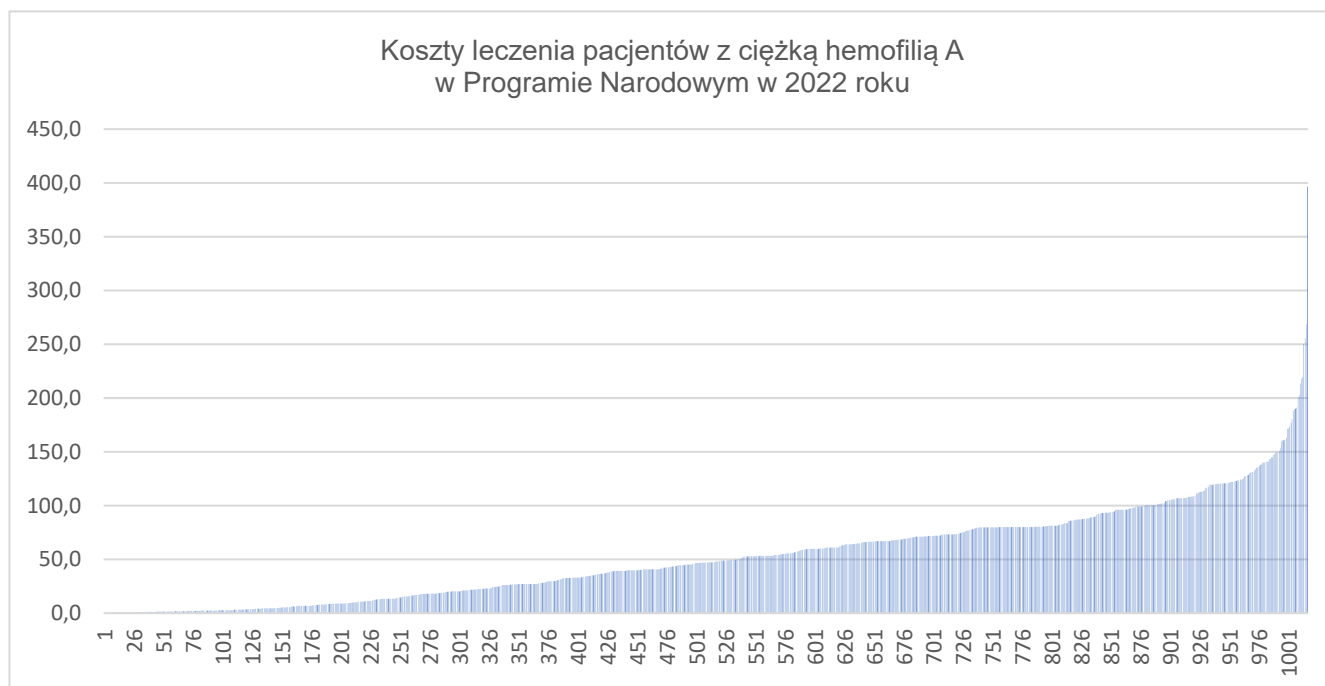
Zgodnie z danymi NCK średni koszt ponoszony na leczenie profilaktyczne domowe pacjenta w Narodowym Programie w 2022 roku wyniósł ok. 63 tys. PLN; natomiast średni koszt ponoszony na leczenie domowe krwawień ogółem wyniósł ok. 18,6 tys. PLN na rok.

Na podstawie danych NFZ z realizacji programu lekowego B.15 można wskazać, że średni koszt leczenia pacjenta pediatrycznego na rok łącznie wynosi ok. 74 tys. PLN (leczenie czynnikiem rekombinowanym).

#### Dodatkowa analiza danych NCK

Zgodnie z danymi NCK za 2022 rok średni koszt czynników ponoszony na pacjenta z ciężką hemofilią A to 53,1 tys. PLN/ Rok (mediana 47,0 tys. PLN/ Rok). Koszt leczenia 13,6% wynosi ponad 100 tys. PLN/rok; koszt leczenia 2,5% pacjentów wynosi ponad 150 tys. PLN/rok; koszt leczenia 0,9% pacjentów wynosi ponad 200 tys. PLN/rok. Maksymalny koszt leczenia pacjenta w 2022 roku wyniósł 396,4 tys. PLN rok.

Rozkład rocznych kosztów leczenia pacjentów w ramach Narodowego Programu w 2022 roku przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 1. Rozkład rocznych kosztów leczenia pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora w ramach Narodowego Programu w 2022 roku – na podstawie danych NCK

### 5.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przedawiono uproszczone szacunki w postaci analizy konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis, CCA) [redacted]

W ramach analizy prawidłowo oszacowano koszt EMI w kontekście zaproponowanej oferty finansowej. W kontekście konsekwencji zdrowotnych przedstawiono jedynie wyniki metaanalizy parametru skuteczności tj. rocznego wskaźnika wszystkich krwawień (ABR) z badań HAVEN 1 z udziałem chorych z hemofilią A z inhibitorem oraz badania HAVEN 3 z udziałem chorych z hemofilią A bez inhibitora. [redacted]

Nie przedstawiono kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla przyjętego w ramach AKL komparatora. Nie przeprowadzono również analizy wrażliwości.

W ramach obliczeń Agencji podjęto próby oszacowania kosztów obecnie stosowanej terapii czynnikiem FVIII. Ze względu na brak danych pozwalających określić szczegółowy profil leczenia pacjentów z omawianej populacji, wskazane wartości mają charakter poglądowy.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego Programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności kosztowej EMI w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu (oraz programu lekowego B.15) we wnioskowanej populacji pacjentów.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

### 6.1. Przedstawienie analizy wpływu na budżet

Podmiot Odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet w postaci oszacowania kosztów ponoszonych na finansowanie EMI oraz kosztów całkowitych różniących w ramach przedłożonej oferty finansowej [redacted] Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przedstawiona w ofercie finansowej liczbę pacjentów określono na podstawie [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto długość horyzontu czasowego zgodną ofertą finansową.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	nd	Ocena dot. finansowania preparatu Hemlibra w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028. finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie odniesiono się.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Nie odniesiono się.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ oraz NCK nie można precyzyjnie określić liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii zgodnie z kryteriami włączenia.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	nd	Ocena dot. finansowania preparatu Hemlibra w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028. finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	nd	Jw.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	nd	Jw.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	Nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

### 6.2.1. Ocena modelu

Podmiot Odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet w postaci oszacowania kosztów ponoszonych na finansowanie EMI oraz kosztów całkowitych różniących w ramach przedłożonej oferty finansowej

\_\_\_\_\_ Nie wykonano analizy wrażliwości.

\_\_\_\_\_ z wartościami liczby pacjentów podanych przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. Na podstawie danych NFZ oraz NCK nie można precyzyjnie określić liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii zgodnie z kryteriami włączenia.

Podmiot Odpowiedzialny wskazał, iż objęcie \_\_\_\_\_

### 6.2.2. Obliczenia własne Agencji

#### Koszty i ilość wydanego aPCC, rFVIIa i FVIII – koszty łącznie

Na podstawie danych NCK można wskazać, że estymowany koszt poniesiony w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A, u których raportowano wystąpienie inhibitora w 2023 roku, na aPCC, rFVIIa jest o 126,59 mln PLN mniejszy, niż koszt ponoszony na aPCC, rFVIIa w 2019 roku. Koszty jednostkowy aPCC i rFVIIa nie uległy zmianie na przestrzeni omawianych lat. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Koszty i ilość wydanego aPCC oraz rFVIIa w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A, u których raportowano wystąpienie inhibitora – na podstawie danych NCK**

Parametr	2019	2020	2021	2022	2023*
Koszt aPCC [mln PLN]	130,29	103,90	60,63	45,03	11,43
Ilość wydanego aPCC [mln j.m.]	34,47	27,49	16,04	11,91	3,03
Koszt FVIIa [mln PLN]	44,00	24,95	18,60	20,31	4,46
Ilość wydanego rFVIIa [mg]	15 492	8 786	6 548	7 150	1 572
<b>Suma kosztów aPCC i rFVIIa [mln PLN]</b>	<b>174,29</b>	<b>128,85</b>	<b>79,23</b>	<b>65,33</b>	<b>15,90</b>
Koszty koncentratu czynnika VIII osoczopochodnego [mln PLN]	6,58	3,77	2,71	2,35	0,59
Ilość wydanego koncentratu czynnika VIII osoczopochodnego [mln j.m.]	17,49	13,52	12,26	10,68	2,25
Koszty koncentratu czynnika VIII rekombinowanego [mln PLN]	1,49	0,63	0,40	0,44	0,18
Ilość wydanego koncentratu czynnika VIII rekombinowanego [j.m. PLN]	1,97	1,14	0,88	0,95	0,40
<b>Suma kosztów FVIII [mln PLN]</b>	<b>8,08</b>	<b>4,40</b>	<b>3,11</b>	<b>2,79</b>	<b>0,77</b>
<b>Suma kosztów aPCC, rFVIIa i FVIII [mln PLN]</b>	<b>182,37</b>	<b>133,25</b>	<b>82,34</b>	<b>68,12</b>	<b>16,67</b>
<b>Różnica kosztów aPCC i rFVIIa vs 2019 rok [mln PLN]</b>	-	-45,44	-95,06	-108,96	-126,59**
<b>Różnica kosztów aPCC, rFVIIa i FVIII [mln PLN]</b>	-	-49,12	-100,03	-114,25	-132,36**

\*Dane za styczeń-kwiecień 2023.

\*\*Estymacja na podstawie oszacowanych oszczędności w skali miesiąca dla dostępnych danych z 2023 roku

W przypadku uwzględnienia dodatkowo kosztów ponoszonych na finansowanie FVIII można wskazać, że estymowany koszt poniesiony w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A, u których raportowano wystąpienie inhibitora w 2023 roku, na aPCC, rFVIIa i FVIII jest o 132,36 mln PLN mniejszy, niż koszt ponoszony na aPCC, rFVIIa i FVIII w 2019 roku. Koszt jednostkowy ponoszony przez NCK na FVIII uległ zmniejszeniu na przestrzeni omawianych lat, [REDACTED]

Analiza kosztów 1 rok przed i 1 rok po rozpoczęciu leczenia emicizumabem pacjentów z ciężką hemofilią A z inhibitorem

[REDACTED] Poniżej zestawiono koszty oszacowane na podstawie otrzymanych danych NCK oraz NFZ.

**Tabela 41. Analiza kosztów 1 rok przed i 1 rok po rozpoczęciu leczenia emicizumabem pacjentów z ciężką hemofilią A z inhibitorem – na podstawie danych NCK i NFZ**

Parametr	1 rok przed podaniem EMI	1 rok po podaniu EMI	Różnica między porównywanymi okresami
Koszt koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC [PLN]	87 796 170,00	861 840,00	-86 934 330,00
Koszt koncentratu czynnika VIII [PLN]	2 298 858,70	1 392 750,50	-906 108,20
Koszt koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa [PLN]	36 965 440,00	2 601 440,00	-34 364 000,00
Koszt koncentrat rekombinowanego czynnika VIII [PLN]	993 989,63	40 824,00	-953 165,63
Liczba udzielonych świadczeń	1409	903	-506,00
Wartość udzielonych świadczeń [PLN]	561 060,00	333 999,00	-227 061,00
<b>Suma końcowa PLN [mln PLN]</b>	<b>128,62</b>	<b>5,23</b>	<b>-123,38</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 6.3. Komentarz Agencji

Podmiot Odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet w postaci oszacowania kosztów ponoszonych na finansowanie EMI oraz kosztów całkowitych różniących w ramach przedłożonej oferty finansowej

Podmiot Odpowiedzialny wskazał, iż objęcie [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie analizy danych NCK oraz NFZ można wskazać, że dotychczasowe leczenie pacjentów z ciężką hemofilią A z inhibitorem [REDACTED]

[REDACTED]



## 7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) w leczeniu pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 04.05.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Hemlibra, emicizumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2019), dwie rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2020 i ZIN 2020) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG w 2019 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2019 roku wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi oraz że Hemlibra zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo CADTH 2020 i ZIN 2020 zaleca się, aby koszty leczenia emicizumabem nie przekraczały kosztów leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII.

Niemiecki IQWIG wskazał w 2019 roku na brak udowodnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII, ostatecznie we wrześniu 2019 roku G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w powyższym wskazaniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b></p> <p>Kanadyjski Komitet ekspertów ds. produktów białek osocza CADTH (Canadian Plasma Protein Product Expert Committee, CPEC) zaleca, aby emicizumab był refundowany w leczeniu pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII) tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci z ciężką hemofilią A (wewnętrzny poziom FVIII &lt; 1%), którzy są kandydatami do rutynowej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniom lub zmniejszenia częstości epizodów krwawień.</p> <p><u>Warunki przepisywania leku:</u></p> <p>Pacjenci muszą być pod opieką hematologa z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu hemofilii A.</p> <p><u>Warunki finansowe:</u></p> <p>Koszt emicizumabu dla płatnika publicznego nie powinien przekraczać kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego leczenia pacjentów najmniej kosztowną substytucją FVIII, która jest refundowana w leczeniu profilaktycznym pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów FVIII.</p>
ZIN 2020	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b></p> <p>ZIN zaleca włączenie emicizumabu do pakietu podstawowego tylko wtedy, gdy koszty leczenia są co najwyżej równe kosztom profilaktyki czynnikiem VIII. Rekomendacja ZIN dot. stosowania emicizumabu (Hemlibra) w zapobiegawczym leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów.</p> <p>W rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów emicizumab jest co najmniej tak samo skuteczny jak obecna standardowa terapia FVIII bez wykazania wzrostu ilości działań niepożądanych. Podskórne podawanie emicizumabu (1x/tydzień, 1x/2 tyg. lub 1x/4 tyg.) jest wygodniejsze i może być korzystne</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>dla pacjentów z historią problemów z dostępem żylnym lub którzy nie są w stanie prowadzić regularnej profilaktyki dożylną czynnikiem VIII (dowolne 2-3 dni lub co 3-5 dni).</p> <p>Ponieważ nie wyrażono preferencji co do tego, czy emicizumab jest lepszy niż czynnik VIII we wspomnianym wskazaniu, nie przeprowadzono analizy opłacalności. Przeprowadzenie analizy opłacalności nie ma żadnej wartości dodanej, ponieważ nie ma różnicy w efekcie leczenia. ZIN uważa, że analiza wpływu na budżet jest wystarczająca do określenia różnicy w kosztach między tymi dwoma terapiami.</p> <p>Zaletą emicizumabu jest większa łatwość użycia niż obecnie stosowana standardowa opieka. Ponieważ dobrze funkcjonujące leczenie jest już dostępne dla tej populacji pacjentów, nie uzasadnia to dodatkowych kosztów, a tym samym zwiększenia całkowitego wpływu na budżet.</p>
HAS 2019	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji w profilaktyce zapobiegania epizodom krwawień u chorych na ciężką postać hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII &lt; 1%) bez inhibitorów czynnika VIII. Hemlibra może być stosowana we wszystkich przedziałach wiekowych.</p> <p><u>Zakres poprawy terapeutycznej:</u></p> <p>Niewielka poprawa terapeutyczna w leczeniu hemofilii A.</p> <p><u>Rola w ścieżce leczenia:</u></p> <p>Emicizumab (Hemlibra) jest leczeniem profilaktycznym pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką wrodzoną hemofilią A bez inhibitora. Stanowi alternatywę dla koncentratów czynnika VIII.</p> <p><u>Korzyści dla zdrowia publicznego:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkość hemofilii A i jej niską częstość występowania (choroba rzadka),</li> <li>• potrzebę medyczną częściowo zaspokojoną przez koncentraty czynnika VIII,</li> <li>• zaspokojenie częściowej odpowiedzi na zidentyfikowaną potrzebę medyczną (oczekiwany dodatkowy wpływ na chorobowość i jakość życia w porównaniu z koncentratami czynnika VIII),</li> <li>• potencjalny wpływ na organizację opieki medycznej przy mniejszych nakładach związanych z podaniem leku,</li> </ul> <p>Komitet uważa, że faktyczne korzyści ze stosowania produktu Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi.</p> <p><u>Kliniczna wartość dodana:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne wykazujące istotną klinicznie skuteczność produktu Hemlibra w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów w wieku powyżej 12 lat bez inhibitora w porównaniu z brakiem profilaktyki,</li> <li>• brak badań przeprowadzonych u dzieci z ciężką postacią hemofilii A w wieku poniżej 12 lat bez inhibitora, dla których profilaktyka jest leczeniem referencyjnym,</li> <li>• brak wykazania większej skuteczności niż profilaktyka czynnikiem VIII,</li> <li>• oczekiwaną istotną poprawę jakości życia dzięki zmniejszeniu obciążenia terapeutycznego profilaktyki w porównaniu z FVIII oraz w świetle częściowo zaspokojonej potrzeby medycznej,</li> </ul> <p>Komitet Przejrzystości uważa, że Hemlibra zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII.</p>
IQWiG 2019	<p>Ocena korzyści dotyczyła następującego obszaru zastosowania:</p> <p><u>Wskazanie:</u></p> <p>Rutynowa profilaktyka krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII.</p> <p><u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u></p> <p>Preparaty osocza lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII stosowane jako rutynowa profilaktyka.</p> <p><u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u></p> <p>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</p> <p>O dodatkowej korzyści ostatecznie decyduje G-BA.</p> <p>G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w powyższym wskazaniu<sup>13</sup>.</p>

CADTH - Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ZIN - Zorginstituut Nederland.

<sup>13</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05\\_AM-RL-XII\\_Emicizumab\\_D-426\\_Banz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05_AM-RL-XII_Emicizumab_D-426_Banz.pdf) [dostęp: 05.05.2023 r.]

## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.01.2023, znak DLT.405.1.2023.NK (data wpłynięcia do AOTMiT 09.01.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, w przedmiocie oceny zasadności wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” wraz z wskazaniem kryteriów włączenia (w przypadku zasadności włączenia).

Dodatkowo, w przypadku uznania zasadności włączenia, zlecono wskazanie najbardziej predystynowanego dla systemu ochrony zdrowia, z punktu widzenia optymalności, rozwiązania dla subpopulacji pediatrycznej, tj. czy dla wskazanej grupy nie utworzyć dedykowanego programu lekowego, w ramach realizacji procedur medycznych finansowanych ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zgodnie z zapisami modułu 4 przedmiotowego programu polityki zdrowotnej dotyczy on zapewnienia czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Przeznaczenie leków w ramach tego modułu dotyczy pacjentów zgłoszonych do NCK i w ramach wskazań do podania produktu leczniczego zaakceptowanych przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.

Kryterium kwalifikacji do modułu 4 jest spełnianie łącznie dwóch z trzech niżej podanych kryteriów:

1. Wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu.
2. Opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.
3. Dodatkowe kryteria kwalifikacji wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowia.

W załączniku nr 8 programu wskazano szczegółową procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu:

1. W celu dokonania oceny zasadności wprowadzenia nowej terapii, Narodowe Centrum Krwi, na wniosek Przewodniczącego Rady Programu, występuje do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Za analizy uznaje się analizy zgodne z wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
2. Po zaopiniowaniu wniosku o włączenie populacji do nowej terapii (załącznik nr 12 do Programu) oraz otrzymaniu analiz, Przewodniczący Rady przygotowuje pismo do ministra właściwego do spraw zdrowia z prośbą o zlecenie AOTMiT dokonania weryfikacji analiz i wydania opinii dotyczącej zasadności wprowadzenia nowej terapii w oparciu o wykazaną efektywność medyczną i kosztową nowych terapii w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu.
3. W przypadku, gdy nowa terapia dotyczy jednostkowych pacjentów przewidywanych do leczenia lekami sierocymi, a przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego odmówił przygotowania analiz, o których mowa w ust. 2, Przewodniczący Rady Programu może wystąpić do ministra właściwego do spraw zdrowia z prośbą o zlecenie AOTMiT wydania opinii dotyczącej zasadności wprowadzenia nowej terapii w oparciu o: udowodnioną efektywność medyczną w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwość do realizacji w ramach budżetu Programu.
4. Uznanie zasadności wprowadzenia nowej terapii następuje po otrzymaniu pozytywnej opinii AOTMiT.
5. Każde głosowanie Rady Programu w ramach niniejszej procedury wymaga złożenia deklaracji o braku lub ujawnieniu konfliktu interesów, której wzór określa załącznik nr 10 do Programu. W przypadku ujawnienia konfliktu interesów tj. powiązań w okresie ostatnich trzech lat z wytwórcami lub podmiotami odpowiedzialnymi za nową terapię, albo terapię alternatywną (konkurencyjną) z omawianą terapią członek Rady Programu zostaje wyłączone z głosowania. Wyłączenie z głosowania następuje również w przypadku odmowy złożenia deklaracji.

Na podstawie powyższego można wskazać, że nie procedowano zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu. Wraz ze Zleceniem MZ nie przekazano Agencji analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Podmiot odpowiedzialny przekazał Agencji skrócony raport HTA z analizą racjonalizacyjną dla przedmiotowego leku dnia 28.03.2023 r. (tj. po wpłygnięciu Zlecenia MZ do Agencji).

Przekazana analiza nie spełniała wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, o czym Podmiot Odpowiedzialny został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.0.2023 r., znak OT.4220.41.2022.MR.16. W ww. piśmie Agencja poinformowała Podmiot Odpowiedzialny o istotnych brakach zidentyfikowanych w analizie i poproszono o przedłożenie stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.05.2023 r.

### **Problem zdrowotny**

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroby te występują głównie u mężczyzn; kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.. Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <40% normy (lub  $\geq 40\%$ , jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII) – łagodna.

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. rż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej).

### Powikłania:

1. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną niepełnosprawności.
2. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość chorych na ciężką hemofilię A lub B leczonych substytucyjnie przed 1989 r. została zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.

### Leczenie farmakologiczne:

1. Koncentraty osoczopochodnego lub rekombinowanego cz. VIII: wstrzyknięcia i.v.
  - 1) długoterminowe leczenie profilaktyczne regularne: hemofilia A → koncentrat cz. VIII (różne schematy dawkowania);
  - 2) leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną, która może spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi (usuwanie zębów);
  - 3) leczenie krwawień: hemofilia A → koncentrat cz. VIII. Leczenie rozpocznij jak najszybciej, a w razie krwawienia zagrażającego życiu (w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub przewodu pokarmowego) – przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki.

Podanie i.v. 1 IU liofilizowanego koncentratu cz. VIII/kg zwiększa aktywność cz. VIII w osoczu o ~2% normy. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie przeprowadź badanie w kierunku inhibitora cz. VIII. Koncentraty rekombinowanego cz. VIII o przedłużonym czasie działania nie są refundowane w Polsce.

2. Desmopresyna (Minirin): lek z wyboru w łagodnej hemofilii A. Po 3–5 dniach ciągłego leczenia następuje wyczerpanie rezerw tkankowych cz. VIII → rozważ podanie koncentratu cz. VIII.
3. Emicizumab (Hemlibra) – przeciwciało monoklonalne „zastępujące” cz. VIIIa w roli kofaktora; leczenie profilaktyczne w hemofilii A oraz w hemofilii A powikłanej inhibitorem cz. VIII.
4. Leki wspomagające: kwas traneksamowy (Exacyl) w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami, głównie z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych, miejscowe środki hemostatyczne.

### **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Odnaleziono 7 dokumentów, w których omówiono leczenie chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII: wytyczne polskie (PTHiT 2016, PTOiHD 2022), wytyczne światowe (WFH 2020), amerykańskie (3 dokumenty MASAC 2022) oraz brytyjskie (BSH 2020). W pracach PTOiHD 2022 oraz BSH 2020 przedstawiono zalecenia dot. leczenia hemofilii w populacji pediatrycznej.

Podstawą profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii według wszystkich wytycznych jest regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia (terapia substytucyjna), wśród których obecnie w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczo pochodnego czynnika VIII. Wytyczne WFH 2020 zalecają preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. W wytycznych nie wymieniono wprost, które z koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych są preferowane w leczeniu chorych na hemofilię A, jednocześnie w polskich wytycznych PTHiT 216 podkreślono, że ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczo pochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych – zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV. W wytycznych MASAC 2022 zawarto podobne zalecenia – koncentraty rekombinowanego czynnika VIII są zalecanym leczeniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A.

Oceniana technologia medyczna (emicizumab) wymieniana jest w wytycznych PTOiHD 2022, MASAC 2022, WFH 2020 oraz BSH 2020. Według wytycznych PTOiHD 2022 emicizumab wymienia się wśród leków, które należy stosować w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A. W najnowszej wersji wytycznych WFH 2020 emicizumab zaleca się w przypadku pacjentów z ciężkim typem hemofilii A bez inhibitorów w ramach regularnej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniu do stawu oraz samoistnemu i przełomowemu krwawieniu. W wytycznych MASAC 2022 emicizumab jest również wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. W przypadku wytycznych BSH 2020 emicizumab można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Jako technologie alternatywne Podmiot Odpowiedzialny wybrał: brak profilaktyki krwawień oraz koncentraty czynnika krzepnięcia VIII stosowane aktualnie w praktyce klinicznej w Polsce.

W opinii Agencji „Brak profilaktyki krwawień” nie stanowi komparatora dla docelowej populacji pacjentów. Pacjenci są objęci leczeniem, choć nie jest to leczenie optymalne z powodu stanu klinicznego. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów z ciężką hemofilią A należy prowadzić terapię profilaktyczną, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom, które jest finansowane w Polsce. Biorąc pod uwagę szczegółowe kryteria do terapii emicizumabem należy wskazać, że komparatorem powinno być najlepsze leczenie wspomagające, BSC (ang. best supportive care) rozumiane jako: najlepsza możliwa (jednak nieoptymalna) terapia za pomocą rekombinowanego (u dzieci), osoczo pochodnego (u dorosłych) czynnika VIII w postaci m.in.: leczenia profilaktycznego, leczenia epizodycznego, profilaktyki spersonalizowanej, w przypadku nietolerancji zamiana na inny czynnik.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych.

Wnioskowane kryteria włączenia do leczenia emicizumabem są próbą wyodrębnienia populacji pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora, którzy nie są leczeni optymalnie profilaktyką czynnika FVIII lub u których takie leczenie jest utrudnione oraz leczenie te cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby), co m.in. skutkuje obniżoną jakością życia.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki otwartego, randomizowanego badania III fazy Haven 3 z udziałem 152 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku  $\geq 12$  lat i  $> 40$  kg) z ciężką hemofilią A bez inhibitorów FVIII, którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII. Pacjenci otrzymywali podskórnie produkt leczniczy Hemlibra w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie albo w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień (grupy A i D) albo w dawce 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (grupa B) lub nie otrzymywali żadnej profilaktyki (grupa C).

W ramach badania Haven 3 wykazano istotną statystycznie i klinicznie wyższość emicizumabu dla porównania grup A vs C oraz grup B vs C w odniesieniu do odsetka leczonych krwawień, wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych, leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów.

W analizie wewnątrzosobniczej w badaniu klinicznym HAVEN 3 profilaktyka produktem leczniczym Hemlibra spowodowała statystycznie i klinicznie istotną redukcję częstości krwawień w odniesieniu do leczonych krwawień w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami czynnika VIII, udokumentowaną w badaniu nieinterwencyjnym poprzedzającym włączenie do tego badania (grupa D).

Dla punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pacjentów odnotowano wyniki istotne klinicznie, istotne statystycznie oraz nieistotne statystycznie, w zależności od poszczególnych porównań.

W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki jak i w grupie kontrolnej dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI. W badaniu odnotowano wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki, w tym 143 zdarzenia w grupie A, 145 zdarzeń w grupie B, 19 zdarzeń w grupie C oraz 236 zdarzeń w grupie D. Jeden uczestnik z grupy B przerwał leczenie z powodu kilku zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, które badacz uznał za związane ze stosowaniem emicizumabu.

Ogółem w badaniu odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u pojedynczych chorych: 1 (2,8%) chorego w grupie A, 3 (8,6%) chorych w grupie B, 1 (5,6%) chorego w grupie C i 8 (12,7%) chorych w grupie D, ale różnice między grupami A vs C i B vs C nie były istotne statystycznie. U żadnego z chorych nie wykazano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Zgodnie z ChPL Hemlibra najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką produktu leczniczego Hemlibra (niezależnie od wskazania) były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,4%), ból stawów (14,2%) i ból głowy (14,0%).

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań obejmujących populację wnioskowaną, co stanowi istotne ograniczenie analizy (należy wskazać, iż Podmiot Odpowiedzialny przedstawił najlepsze dostępne dowody). W konsekwencji ocenianą interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne”). Wskazane powyżej ograniczenie uniemożliwiają określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) we wnioskowanej populacji. Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego Programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności medycznej emicizumabu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu (oraz programu lekowego B.15) we wnioskowanej populacji pacjentów.

Biorąc pod uwagę charakterystyką produktu leczniczego Hemlibra oraz populacji docelowej, warto wskazać za ankietywanymi ekspertami klinicznymi, że leczenie emicizumabem cechuje w porównaniu do profilaktyki czynnikiem VIII: inna droga podania leku (podanie podskórne vs podanie dożylnie); schemat dawkowania o niższej częstotliwości podań oraz iż, zgodnie z wytycznymi klinicznymi jest to jedyna opcja terapeutyczna możliwa do stosowania u pacjentów z ciężką hemofilia A bez inhibitora, u których optymalna terapia czynnikami VIII nie skutkuje kontrolą choroby.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Podmiot Odpowiedzialny przedstawił analizę ekonomiczną w postaci analizy konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis, CCA) [redacted]

W ramach szacowania kosztów określono roczne zapotrzebowanie na EMI w poszczególnych populacjach chorych z i bez inhibitora na podstawie: dawkowania EMI przedstawionego w ChPL Hemlibra oraz danych NCK dot. średniej masy ciała w poszczególnych grupach wiekowych. Uwzględniając maksymalne kwoty refundacji oraz liczebność populacji zgodne z ofertą finansową, oszacowano koszt stosowania EMI, w przeliczeniu na jednego chorego na rok. [redacted]

Po stronie konsekwencji zdrowotnych przedstawiono wyniki metaanalizy parametru skuteczności tj. rocznego wskaźnika wszystkich krwawień (ABR) z badań HAVEN 1 z udziałem chorych z hemofilią A z inhibitorem oraz badania HAVEN 3 z udziałem chorych z hemofilią A bez inhibitora. Wybór ww. parametru uzasadniono „brakiem badań w pełni odpowiadających populacji docelowej, jak również w związku z przedstawieniem w analizie ekonomicznej efektywnego kosztu EMI (koszt efektywny dla populacji z inhibitorem i bez inhibitora)”.

Nie przedstawiono kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla przyjętego w ramach AKL komparatora. Nie przeprowadzono również analizy wrażliwości.

W ramach obliczeń Agencji podjęto próby oszacowania kosztów obecnie stosowanej terapii czynnikiem FVIII. Ze względu na brak danych pozwalających określić szczegółowy profil leczenia pacjentów z omawianej populacji, wskazane wartości mają charakter poglądowy.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego Programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności

kosztowej EMI w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu (oraz programu lekowego B.15) we wnioskowanej populacji pacjentów.

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

Podmiot Odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet w postaci oszacowania kosztów ponoszonych na finansowanie EMI [REDAKTOWANE] oraz kosztów całkowitych różniących w ramach przedłożonej oferty finansowej [REDAKTOWANE]

Nie wykonano analizy wrażliwości.

[REDAKTOWANE] z wartościami liczby pacjentów podanych przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. Na podstawie danych NFZ oraz NCK nie można precyzyjnie określić liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii zgodnie z kryteriami włączenia.

Podmiot Odpowiedzialny wskazał, iż objęcie [REDAKTOWANE]

Na podstawie analizy danych NCK oraz NFZ można wskazać, że dotychczasowe leczenie pacjentów z ciężką hemofilią A z inhibitorem [REDAKTOWANE]

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2019), dwie rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2020 i ZIN 2020) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2019 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2019 roku wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi oraz że Hemlibra zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo CADTH 2020 i ZIN 2020 zaleca się, aby koszty leczenia emicizumabem nie przekraczały kosztów leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII.

Niemiecki IQWiG wskazał w 2019 roku na brak udowodnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII, ostatecznie we wrześniu 2019 roku G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w powyższym wskazaniu.

## 9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Callaghan 2021</b>	Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, i in. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. <i>Blood</i> . 2021 Apr 22;137(16):2231-2242. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512413/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512413/</a> [dostęp: 18.05.2023 r.]
<b>EMA 2019</b>	EMA, Assessment report Hemlibra. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002, 2019, 1-180. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> [dostęp: 19.05.2023 r.]
<b>Jain 2020</b>	Jain N, Lethagen S. RE: Reyes A, Révil C, Niggli M, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inh bitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2019;35(12):2079-2087. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2020 Jul;36(7):1125-1127. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253943/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253943/</a> [dostęp: 25.05.2023 r.]
<b>Mahlangu 2018</b>	Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, i in. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Aug 30;379(9):811-822. <a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1803550">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1803550</a> [dostęp: 17.05.2023 r.]
<b>Reyes 2019</b>	Reyes A, Révil C, Niggli M, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2019 Dec;35(12):2079-2087. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355677/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355677/</a> [dostęp: 25.05.2023 r.]
<b>Skinner 2021</b>	Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, i in. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. <i>Haemophilia</i> . 2021 Sep;27(5):854-865. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171159/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171159/</a> [dostęp: 17.05.2023 r.]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>BSH 2020</b>	Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et all. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, <i>British Journal of Haematology</i> , 2020,190,684–695. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16704">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16704</a> [dostęp: 05.05.2023 r.]
<b>CADTH 2020</b>	Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health. CADTH Reimbursement Recommendation. Emicizumab (Hemlibra) Notice of Final Recommendation. Version: 1.0. December 21, 2020. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%2023%2C%202020_for%20posting.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%2023%2C%202020_for%20posting.pdf</a> [dostęp: 05.05.2023 r.]
<b>HAS 2019</b>	Haute Autorité de Santé. Emicizumab Hemlibra 30 mg/ml, solution for injection Hemlibra 150 mg/ml, solution for injection. New indication. Transparency Committee Opinion 02 October 2019. <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/hemlibra_summary_ct17765.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/hemlibra_summary_ct17765.pdf</a> [dostęp: 04.05.2023 r.]
<b>IQWiG 2019</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A19-26. Version: 1.0. Stand: 13.06.2019 <a href="https://www.iqwig.de/download/a19-26_emicizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/a19-26_emicizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf</a> [dostęp: 05.05.2023 r.]
<b>MASAC 2022</b>	Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (Revised March 2022). MASAC Document #272 <a href="https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/272_Treatment.pdf">https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/272_Treatment.pdf</a> [dostęp: 05.05.2023 r.]
<b>MASAC 2022</b>	Medical and Scientific Advisory Council. Recommendations on the use and management of emicizumab-kxwh (Hemlibra) for hemophilia A with and without inhibitors. MASAC Document #268 <a href="https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268_Emicizumab.pdf">https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268_Emicizumab.pdf</a> [dostęp: 05.05.2023 r.]
<b>MASAC 2022</b>	Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning prophylaxis for hemophilia A and B with and without inhibitors. MASAC Document #267 <a href="https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267_Prophylaxis.pdf">https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267_Prophylaxis.pdf</a> [dostęp: 05.05.2023 r.]
<b>PTHiT 2016</b>	Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., i inn. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). <i>Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii, Acta Haematologica Polonica</i> , vol. 47, iss. 2, 2016, s. 86-114. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581416300093">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581416300093</a> [dostęp: 05.05.2023 r.]
<b>PTOIH 2022</b>	Łaguna P., Młynarski W., Urasiński T., Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <i>Przegląd Pediatryczny</i> vol. 51, no. 1, s. 41-54. <a href="https://ptohd.pl/postepowanie-u-dzieci-i-mlodziezy-z-hemofilia-a-lub-b-rekomendacje-polskiego-towarzystwa-onkologii-i-hematologii-dzieciecej/">https://ptohd.pl/postepowanie-u-dzieci-i-mlodziezy-z-hemofilia-a-lub-b-rekomendacje-polskiego-towarzystwa-onkologii-i-hematologii-dzieciecej/</a> [dostęp: 05.05.2023 r.]
<b>WFH 2020</b>	Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et all. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. <i>Haemophilia</i> . 2020;26(Suppl 6):1–158. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046</a> [dostęp: 05.05.2023 r.], polskie tłumaczenie: <a href="https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1623.pdf">https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1623.pdf</a> [dostęp: 05.05.2023 r.]
<b>ZIN 2020</b>	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies emicizumab (Hemlibra®). 17 februari 2020 <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-emicizumab-hemlibra/Pakketadvies+emicizumab+%28Hemlibra%C2%AE%29.pdf">https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-emicizumab-hemlibra/Pakketadvies+emicizumab+%28Hemlibra%C2%AE%29.pdf</a> [dostęp: 05.05.2023 r.]



## Pozostałe publikacje

<b>ChPL Advate</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Advate. Ostatnia aktualizacja 15.12.2022 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advate-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advate-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 01.06.2023 r.]
<b>ChPL Hemlibra</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Heml bra. Ostatnia aktualizacja 07.05.2023 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/heml bra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/heml bra-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 10.05.2023 r.]
<b>ChPL Octanate</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Octanate.. <a href="https://rejistrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejistrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp: 01.06.2023 r.]
<b>EMA 2019</b>	EMA, Assessment report Hemlibra. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002, 2019, 1-180. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> [dostęp: 19.05.2023 r.]
<b>Kragh 2022</b>	Kragh N, Tytula A, Pochopien M, et al. Cost-effectiveness of recombinant factor VIII Fc versus emicizumab for prophylaxis in adults and adolescents with haemophilia A without inhibitors in the UK. Eur J Haematol. 2023;110:262–270. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10107896/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10107896/</a> [dostęp: 30.05.2023 r.]
<b>Narodowy Program</b>	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023. Aktualizacja 20.05.2023 r. <a href="https://www.gov.pl/attachment/64991d9d-41d0-46c1-be27-f789d1aac14">https://www.gov.pl/attachment/64991d9d-41d0-46c1-be27-f789d1aac14</a> [dostęp: 29.05.2023 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
<b>Yu 2022 (Kanada)</b>	Yu JK, Wong WWL, Keepanasseril A, et al. Cost-utility analysis of emicizumab for the treatment of severe hemophilia A patients in Canada. Haemophilia. 2023;29:488–497. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.14723">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.14723</a> [dostęp: 30.05.2023 r.]
<b>Zhou 2020</b>	Zhou ZY, Raimundo K, Patel AM, et al. Model of Short- and Long-Term Outcomes of Emicizumab Prophylaxis Treatment for Persons with Hemophilia A. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(9):1109-20. <a href="https://www.imcp.org/doi/10.18553/imcp.2020.19406">https://www.imcp.org/doi/10.18553/imcp.2020.19406</a> [dostęp: 30.05.2023 r.]

## 10. Załączniki

1. Skrócony raport HTA z analizą racjonalizacyjną „Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII” (wersja 1.1), MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, maj 2023.
2. Uzupełnienia analiz względem braków zidentyfikowanych w odpowiedzi na pismo OT.4220.41.2022.MR.16.

### 10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 02.05.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	emicizumab	507
#2	Heml bra	510
#3	emicizumab-kxwh	507
#4	ACE910	517
#5	ACE-910	507
#6	ACE 910	507
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	520
#8	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR (("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract])	1 702 791
#9	("systematic"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract] OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys"[Title/Abstract] OR "meta analiz"[Title/Abstract] OR "meta analyt"[Title/Abstract] OR "metaanalys"[Title/Abstract] OR "metaanaliz"[Title/Abstract] OR "metaanaliz"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	838 774
#10	#7 AND #8	58
#11	#7 AND #9	30
#12	#10 OR #11	84

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 02.05.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp emicizumab/	1 665
#2	emicizumab kxwh.ab,kw,ti.	19

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	ace 910.ab,kw,ti.	8
#4	ace910.ab,kw,ti.	128
#5	ch 5534262.ab,kw,ti.	0
#6	ch5534262.ab,kw,ti.	0
#7	hemlibra.ab,kw,ti.	151
#8	rg 6013.ab,kw,ti.	0
#9	rg6013.ab,kw,ti.	0
#10	ro 5534262.ab,kw,ti.	0
#11	ro5534262.ab,kw,ti.	0
#12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1 797
#13	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	3 563 863
#14	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	1 563 355
#15	12 and 13	350
#16	12 and 14	64
#17	15 or 16	386

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 02.05.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(emicizumab):ti,ab,kw	80
#2	(Hemlibra):ti,ab,kw	4
#3	(emicizumab-kxwh):ti,ab,kw	0
#4	(ACE910):ti,ab,kw	16
#5	(ACE-910):ti,ab,kw	2
#6	(ACE 910):ti,ab,kw	10
#7	(ro 5534262):ti,ab,kw	2
#8	(ro5534262):ti,ab,kw	4
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	90

## 10.2. Refundowane technologie medyczne

Tabela 46. Szczegółowe informacje nt. substancji oraz warunków refundacji refundowanych w ramach programu lekowego B.15 [Obwieszczenie MZ]

Lp.	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
158	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU	05909991246488	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2592,00	2721,60	2721,60	bezpłatny	0
159	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU	05909991246495	2022-01-01		3888,00	4082,40	4082,40	bezpłatny	0
160	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU	05909991246501	2022-01-01		5184,00	5443,20	5443,20	bezpłatny	0
161	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	05909991246457	2022-01-01		648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0
162	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU	05909991246518	2022-01-01		7776,00	8164,80	8164,80	bezpłatny	0
163	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	05909991246464	2022-01-01		1296,00	1360,80	1360,80	bezpłatny	0
215	Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m.	05909991213695	2022-11-01	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1846,80	1939,14	1939,14	bezpłatny	0
216	Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	05909991213688	2022-11-01		923,40	969,57	969,57	bezpłatny	0

Lp.	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
217	Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol.	05909990573615	2022-07-01		1360,80	1428,84	1428,84	bezpłatny	0
218	Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 250 IU FVIII/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiol.	05909990573554	2022-07-01		340,20	357,21	357,21	bezpłatny	0
219	Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 500 IU FVIII/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiol.	05909990573561	2022-07-01		680,40	714,42	714,42	bezpłatny	0
220	Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 1 000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	05909990825349	2022-07-01		1846,80	1939,14	1939,14	bezpłatny	0
221	Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	05909990825301	2022-07-01		461,70	484,79	484,79	bezpłatny	0
222	Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	05909990825332	2022-07-01		923,40	969,57	969,57	bezpłatny	0
324	Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	05909991326111	2022-09-01		1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombine	2268,00	2381,40	2381,40	bezpłatny
325	Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	05909991326128	2022-09-01	3402,00		3572,10	3572,10	bezpłatny	0
326	Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	05909991326135	2022-09-01	4536,00		4762,80	4762,80	bezpłatny	0

Lp.	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
327	Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	05909991326098	2022-09-01		567,00	595,35	595,35	bezpłatny	0
328	Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2500 j.m.	05909991326142	2022-09-01		5670,00	5953,50	5953,50	bezpłatny	0
329	Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	05909991326159	2022-09-01		6804,00	7144,20	7144,20	bezpłatny	0
330	Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	05909991326104	2022-09-01		1134,00	1190,70	1190,70	bezpłatny	0
347	Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. (250 j.m./ml)	05909990819515	2021-11-01		2592,00	2721,60	2721,60	bezpłatny	0
348	Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. (500 j.m./ml)	05909990010554	2021-11-01		5184,00	5443,20	5443,20	bezpłatny	0
349	Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. (62,5 j.m./ml)	05909990819317	2021-11-01		648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0
350	Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. (125 j.m./ml)	05909990819416	2021-11-01		1296,00	1360,80	1360,80	bezpłatny	0
381	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	05909990224340	2022-07-01		2667,60	2800,98	2778,30	bezpłatny	0

Lp.	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
382	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	05909990224357	2022-01-01		4001,40	4201,47	4167,45	bezpłatny	0
383	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	05909990697441	2022-01-01		5335,20	5601,96	5556,60	bezpłatny	0
384	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	05909990224302	2022-01-01		666,90	700,25	694,58	bezpłatny	0
385	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	05909990697458	2022-01-01		8002,80	8402,94	8334,90	bezpłatny	0
386	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	05909990224333	2022-01-01		1333,80	1400,49	1389,15	bezpłatny	0
497	Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	00642621067125	2023-05-01		2646,00	2778,30	2778,30	bezpłatny	0
498	Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	00642621067132	2023-05-01		5292,00	5556,60	5556,60	bezpłatny	0
499	Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	00642621067101	2023-05-01		661,50	694,58	694,58	bezpłatny	0
500	Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	00642621067118	2023-05-01		1323,00	1389,15	1389,15	bezpłatny	0

Lp.	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
525	Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	05909991211936	2022-03-01		2570,40	2698,92	2698,92	bezpłatny	0
526	Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	05909991211943	2022-03-01		5140,80	5397,84	5397,84	bezpłatny	0
527	Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	05909991211912	2022-03-01		642,60	674,73	674,73	bezpłatny	0
528	Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	05909991211929	2022-03-01		1285,20	1349,46	1349,46	bezpłatny	0
592	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	05909991203399	2023-01-01		2505,60	2630,88	2630,88	bezpłatny	0
593	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	05909991203405	2023-01-01		3758,40	3946,32	3946,32	bezpłatny	0
594	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	05909991203412	2023-01-01		5011,20	5261,76	5261,76	bezpłatny	0
595	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	05909991203375	2023-01-01		626,40	657,72	657,72	bezpłatny	0
596	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	05909991203429	2023-01-01		7516,80	7892,64	7892,64	bezpłatny	0



Lp.	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
597	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	05909991203382	2023-01-01		1252,80	1315,44	1315,44	bezpłatny	0

**CHB** – cena hurtowa brutto; **PO** – poziom odpłatności; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; **WLF** – wysokość limitu finansowania