



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ocena zasadności włączenia koncentratu czynnika X do leczenia chorych z niedoborem czynnika X

w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej
„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię
i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”

Opracowanie nr: OT.4320.35.2019

Data ukończenia: 21.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FFP	świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma)
FXD, F10D	niedobór czynnika X
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
Narodowy Program, NPLH	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023
NCK	Narodowe Centrum Krwi
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCC	koncentrat czynników zespołu protrombiny (ang. prothrombin complex concentrate);
pdFX	koncentrat ludzkiego X czynnika krzepnięcia krwi
RCKiK	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
Technologia	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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Informacje ze zlecenia.....	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem decyzyjny	8
3.1. Technologia wnioskowana	8
3.1.1. Informacje podstawowe	8
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	8
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	8
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	9
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	9
3.1.2.3. Wnioskowane wskazanie.....	10
3.1.2.4. Ocena analityków Agencji.....	10
3.3. Problem zdrowotny.....	11
3.4. Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	15
3.6. Refundowane technologie medyczne	17
3.7. Technologie alternatywne	18
3.7.1. Charakterystyka interwencji alternatywnej	18
4. Ocena skuteczności klinicznej w stosunku do leków dotychczas stosowanych.....	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Agencji.....	21
4.1.1. Kryteria włączenia/wykluczenia do przeglądu systematycznego	21
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego Agencji	22
4.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Agencji – skuteczność i bezpieczeństwo koncentratu czynnika X	22
4.1.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Agencji – skuteczność i bezpieczeństwo koncentratu czynnika X	25
4.1.3. Ograniczenia badań i przeglądu systematycznego Agencji	25
4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.3.1. Wyniki przeglądu systematycznego.....	26
4.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności - koncentrat czynnika X.....	26
4.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa - koncentrat czynnika X.....	32
4.3.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa - PCC	35
4.3.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	37

4.3.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	37
4.3.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.4.	Komentarz Agencji	41
5.	Możliwość realizacji w ramach budżetu Programu.....	42
6.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	45
7.	Kluczowe informacje i wnioski	46
8.	Źródła.....	48
9.	Załączniki.....	50
9.1.	Strategie wyszukiwania publikacji - pdfX	50
9.2.	Strategie wyszukiwania publikacji - PCC	51

1. Informacje ze zlecenia

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.12.2019
OIPPZ.078.2.2019.KP

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 włączenia koncentratu czynnika X do leczenia chorych z niedoborem czynnika X, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023
-

Oceniana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Coagadex (ludzki X czynnik krzepnięcia krwi), 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - Coagadex (ludzki X czynnik krzepnięcia krwi) 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

▪ Oceniane wskazanie:

w leczeniu chorych z niedoborem czynnika X w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023

Podmiot odpowiedzialny:

BPL Bioproducts Laboratory GmbH
Dornhofstraße 34,
63263 Neu-Isenburg
Niemcy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.12.2019, znak OIPZ.078.2.2019.KP (data wpływu do AOTMiT 17.12.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.) w przedmiocie włączenia koncentratu czynnika X do leczenia chorych z niedoborem czynnika X, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 w oparciu o ocenę skuteczności klinicznej w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwości realizacji w ramach budżetu Programu.

Zgodnie ze zleceniem MZ, podmiot odpowiedzialny odmówił przygotowania analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej terapii, argumentując, że niedobór czynnika X jest chorobą sierocą, docelowa populacja do stosowania leku jest bardzo mała i w wybranych krajach poddany leczeniu jest zaledwie jeden pacjent. Podmiot odpowiedzialny poinformował, że pomimo przeprowadzenia stosownego badania klinicznego dotyczącego bardzo małej populacji i wykazania efektywności i bezpieczeństwa leku, nie jest w stanie przekazać wnioskowanych danych, w szczególności odnoszących się do aspektów ekonomicznych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coagadex (ludzki X czynnik krzepnięcia krwi), 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; ▪ Coagadex (ludzki X czynnik krzepnięcia krwi) 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Kod ATC	B02BD13 (leki przeciwkrwotoczne, witamina K i inne leki hemostatyczne, czynnik krzepnięcia X)
Substancja czynna	ludzki czynnik krzepnięcia X
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych z niedoborem czynnik X.
Dawkowanie	<p>Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu rzadkich zaburzeń krzepnięcia.</p> <p>Dawkowanie i czas trwania leczenia zależą od ciężkości niedoboru czynnik X (tj. wyjściowego poziomu czynnika X u pacjenta), lokalizacji i stopnia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Ścisłe kontrolowanie terapii zastępczej jest szczególnie ważne w przypadkach poważnych zabiegów chirurgicznych lub epizodów krwawienia zagrażających życiu.</p> <p>Nie należy podawać dawki większej niż 60 j.m./kg na dobę w żadnej grupie wiekowej.</p> <p>U dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oczekiwany szczytowy wzrost poziomu czynnika X in vivo wyrażony w j.m./dl (lub % normy) można oszacować za pomocą następującego wzoru:</p> <p>Dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika X (j.m.) (j.m./dl lub % normy) x 0,5 LUB</p> <p>Zwiększenie poziomu czynnika X (j.m./dl lub % normy) = [dawka całkowita (j.m.)/masa ciała (kg)] x 2</p> <p>W poniższych przykładach przyjęto, że wyjściowy poziom czynnika X pacjenta wynosi <1 j.m./dl:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dawka 2000 j.m. produktu leczniczego Coagadex podana pacjentowi o masie 70 kg powinna prowadzić do szczytowego wzrostu poziomu czynnika X po wlewie $2000 \times \frac{[2 \text{ j.m./dl}]/[j.m./kg]}{[70 \text{ kg}]} = 57 \text{ j.m./dl}$ (tj. 57% normy) 2. U pacjenta o masie 70 kg wymagany jest szczytowy poziom czynnika X wynoszący 90% normy. <p>W takiej sytuacji właściwa dawka wyniesie:</p> $70 \text{ kg} \times 90 \text{ j.m./dl} / \left\{ \frac{[2 \text{ j.m./dl}]}{[j.m./kg]} \right\} = 3150 \text{ j.m.}$ <p>Dawkę i częstość podawania należy uzależnić od indywidualnej odpowiedzi klinicznej. U pacjentów mogą występować różne odpowiedzi farmakokinetyczne (np. okres półtrwania, odzysk in vivo) oraz kliniczne na produkt leczniczy Coagadex. Choć dawkę można oszacować za pomocą obliczeń zamieszczonych powyżej, gdy tylko jest to możliwe, należy wykonywać odpowiednie badania laboratoryjne, takie jak seryjne oznaczenia czynnika X, jako podstawę do regulacji dawki.</p>
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Czynnik X to nieaktywny proenzym, który może zostać aktywowany przez czynnik IXa (przez szlak wewnątrzpochodny) lub przez czynnik VIIa (przez szlak zewnątrzpochodny). Czynnik X ulega konwersji z formy nieczynnej do czynnej (czynnika Xa) przez odcięcie 52-aminokwasowego peptydu od łańcucha ciężkiego. Czynnik Xa wiąże się z czynnikiem Va na powierzchni fosfolipidowej tworząc kompleks protrombinazy, aktywujący protrombinę do trombin w obecności jonów wapnia. Następnie trombina działa na rozpuszczalny fibrynogen i czynnik XIII, tworząc usieciowany skrzep fibrynowy.

Źródło: ChPL Coagadex, Zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 marzec 2016, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Coagadex jest wskazany w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia oraz w postępowaniu okołoperacyjnym u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X. Produkt Coagadex jest wskazany we wszystkich grupach wiekowych.
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Coagadex

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Coagadex.

3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

W ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.

Planowane interwencje, Zadania RCKiK: Wdrażanie nowo rejestrowanych leków, emicizumabu, rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII oraz czynników krzepnięcia o przedłużonym w uzasadnionych przypadkach w ramach budżetu Programu.

- Z uwagi na spodziewane przez środowisko ekspertów w zakresie leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych, rejestracje i wejście na rynek nowych produktów leczniczych, dopuszcza się modyfikację Programu przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Rada Programu będzie monitorowała rejestrację nowych terapii i ich wejście na rynek, a następnie w razie zasadności, będzie proponowała ministrowi właściwemu do spraw zdrowia, modyfikację Programu. Modyfikacja Programu będzie odbywała się w ramach środków przeznaczonych na Program, a wprowadzenie nowych leków będzie odbywało się poprzez zmniejszenie wolumenu produktów leczniczych dotychczas stosowanych. Rozwiązanie to pozwoli na wprowadzenie konkurencyjności pomiędzy produktami leczniczymi dotychczas stosowanymi, a nowymi.
- Warunkiem modyfikacji Programu będzie wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej w ramach możliwości budżetu Programu, przy stosowaniu nowo zarejestrowanych terapii wobec dotychczas dostępnych w Programie koncentratów czynników krzepnięcia i desmopresyny. Aktualizacja Programu w tym zakresie będzie przedmiotem opinii AOTMiT.

Źródła finansowania: Program zostanie sfinansowany z budżetu będącego w dyspozycji Ministra Zdrowia z części 46 – Zdrowie, działu – 851 – Ochrona zdrowia, rozdziału 85149 – Programy polityki zdrowotnej.

Koszty całkowite interwencji na poszczególne lata wynoszą w 2019 r.: 284 690 000 PLN; w 2020 r.: 318 851 000 PLN, w 2021 r.: 354 134 000 PLN, w 2022 r. 372 034 000 PLN, w 2023 r. 384 334 000 PLN.

Źródło: Narodowy Program

3.1.2.3. Wnioskowane wskazanie

Tabela 3. Wnioskowane wskazanie

<p>Wskazanie zgodne ze zleceniem MZ</p>	<p>Leczenie chorych z niedoborem czynnika X w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej oraz kryteria wyłączenia z programu polityki zdrowotnej</p>	<p><u>Moduł 4</u> Zapewnienie produktów emicizumab (z wyłączeniem modułu 4a), wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII, 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 trzech kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zgłoszenie pacjentów do Rady Programu – nie dotyczy wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII do nabytej hemofilii A, 2. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu. 3. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku. <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niepotwierdzenie się efektywności medycznej lub kosztowej wobec dotychczas stosowanych produktów leczniczych, 2. zgon, 3. ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytego Zespołu von Willebranda), 4. wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie

3.1.2.4. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowe zlecenie realizowane jest na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.), czyli w ramach innych zadań zleconych Agencji przez ministra właściwego do spraw zdrowia. W zleceniu MZ wskazano, iż opinię Agencji należy wydać w oparciu „o ocenę skuteczności klinicznej w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwości realizacji w ramach budżetu Programu”.

Zgodnie z zapisami załącznika nr 8 Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 dot. procedury wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu pkt. 3 takie kryteria należy brać pod uwagę w przypadku, gdy „nowa terapia dotyczy jednostkowych pacjentów, a przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego odmówił przygotowania analiz”.

Biorąc pod uwagę wskazanie przedstawione w Zleceniu MZ w niniejszym raporcie rozpatrywano wskazanie pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Coagadex, tj.: w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia oraz w postępowaniu okołoperacyjnym u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X. Dodatkowo zgodnie z ChPL Coagadex populacja nie jest ograniczona pod względem wieku.

3.3. Problem zdrowotny

Definicja

Niedobór czynnika X to rzadkie genetyczne zaburzenie krwi, które powoduje, że normalny proces krzepnięcia trwa dłużej niż zwykle. To powoduje, że krwawienie występuje przez dłuższy czas. Czynnikiem X to białko krzepnięcia (zwane także czynnikiem krzepnięcia). Czynnikiem X, który jest wytwarzany (syntetyzowany) w wątrobie, ostatecznie wchodzi w interakcje z innymi czynnikami krzepnięcia i niektórymi komórkami lub substancjami, np. płytkami krwi lub fibrynogenem, aby pomóc w tworzeniu skrzepu. Niedobór czynnika X jest spowodowany zmiennością (mutacją) w genie F10.

Niedobór czynnika X wiąże się z obecnością różnorodnych mutacji genu kodującego ten czynnik, których skutkiem jest synteza nieprawidłowej cząsteczki w prawidłowej lub zmniejszonej ilości. Dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna. U człowieka nie opisano dotąd całkowitego niedoboru czynnika X; u myszy jest on cechą letalną. Istnieje korelacja między aktywnością deficytowego czynnika a nasileniem skazy krwotocznej.

Epidemiologia

Niedobór czynnika X występuje z częstością 1/500 000.

Obraz kliniczny

Przebieg kliniczny skazy w przypadku znacznego niedoboru czynnika X przypomina ciężką postać hemofilii.

Istnieje korelacja pomiędzy aktywnością czynnika X a nasileniem skazy krwotocznej.

Postać ciężka

U pacjentów z aktywnością czynnika X <1% występuje ciężka skaza krwotoczna, podobnie jak w ciężkiej postaci hemofilii.

Wylewy dostawowe występują u ok. 70% chorych, u 16% prowadzą do ciężkiej artropatii. Poza tym stwierdza się:

- krwotoki z nosa
- krwiaki pozaotrzewnowe
- krwotoki wewnątrzczaszkowe
- krwiomocz
- krwotoki z dróg rodnych (ok. 50% kobiet)
- otorbione i uwapnione krwiaki w tkankach miękkich.

Postać łagodna

U pacjentów z aktywnością czynnika X >10% rzadko dochodzi do samoistnych krwawień. Występują powikłania krwotoczne po zabiegach operacyjnych i urazach.

Patogeneza

Skutkiem mutacji jest synteza nieprawidłowej cząsteczki czynnika X w prawidłowej lub zmniejszonej ilości.

Diagnostyka

W podstawowych badaniach układu krzepnięcia stwierdza się:

- wydłużony APTT
- wydłużony czas protrombinowy
- prawidłowy czas trombinowy
- prawidłowy czas krwawienia
- przedłużony czas krzepnięcia indukowany rocieńczonym jadem dabo i łańcuszkowej (dRVVT – dilute Russell's viper venom time), gdyż jad bezpośrednio aktywuje czynnik X.

Stopień wydłużenia APTT i PT zależy od rodzaju użytej do oznaczania tromboplastyny.

Rozpoznanie potwierdza obniżona aktywność czynnika X. W niektórych zaburzeniach jakościowych zastosowanie testu z substratem chromogennym może dać wynik fałszywie dodatni.

Leczenie

W leczeniu łagodnych i umiarkowanych krwawień stosuje się FFP w dawce 15–20 ml/kg mc., a następnie 3-6 ml/kg mc. co 24 godziny ($t_{1/2}$ czynnika X wynosi ok. 40 h). Wskazane jest uzyskanie wzrostu aktywności czynnika X w osoczu do 10–15%. W przypadku ciężkich krwawień, urazów lub leczenia operacyjnego docelową aktywność czynnika X, wynoszącą około 50%, można uzyskać po przetoczeniu zawierającego ten czynnik PCC w dawce 20–30 j./kg mc. co 24 godziny. Ze względu na obecność śladowych ilości aktywnych czynników krzepnięcia w preparacie i możliwość kumulacji czynników, których nie brakuje w osoczu pacjenta, stosowanie PCC może się wiązać z ryzykiem powikłań zakrzepowych, dlatego aktywność czynnika X w osoczu nie powinna przekraczać 50%. Wysoko oczyszczony koncentrat czynnika X wchodzi do praktyki klinicznej.

Leczenie zależy od stopnia nasilenia krwawienia.

Postać łagodna i umiarkowana

W leczeniu łagodnych i umiarkowanych krwawień stosuje się świeżo mrożone osocze w dawce początkowej 15-20 ml/kg, a następnie 3-6 ml/kg co 24 h ($T_{1/2}$ czynnika X ok. 40 h).

Wskazane jest uzyskanie wzrostu aktywności czynnika X w osoczu do 10-15%.

Postać ciężka

W przypadku ciężkich krwawień, urazów lub leczenia operacyjnego należy uzyskać aktywność czynnika X ok. 50%. Osiąga się to przetoczeniem koncentratu czynników zespołu protrombiny zawierającego czynnik X. Preparat podaje się w dawce 20-30 j./kg co 24 h.

Preparat ze względu na zawartość śladowej ilości aktywnych czynników krzepnięcia zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowych. Dlatego należy podawać go w dawce, która nie spowoduje wzrostu aktywności czynnika X powyżej 50%.

Źródło: Zawilska 2011

3.4. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 liczba pacjentów z niedoborem czynnika X wg danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii wynosi 25.

W treści programu wskazano, iż wg opinii ekspertów najbardziej optymalnym źródłem danych epidemiologicznych, pokrywającym się w dużej części z mierzoną w perspektywie kilkuletniej zgłaszalności do „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” jest baza danych prowadzona przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.


Tabela 4. Liczba pacjentów z niedoborem czynnika X wg danych Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023

Rodzaj skazy krwotocznej	Liczba pacjentów	Źródło
Niedobór czynnika X	25	Baza danych prowadzona przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (stan na marzec 2018 roku)

Eksperci kliniczni

Tabela 5. Epidemiologia populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej finansowaniem	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Starszy asystent, Oddział Hematologii, Klinika Hematologia UM w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika	Leczenie i profilaktyka epizodów krwawień oraz w postępowaniu okołoperacyjnym u pacjentów z dziedzicznym	25	Ok. 1	100%	Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2019-2023

	niedoborem czynnika X				
	<p>Liczba chorych obecnie w Polsce: 28 osób zarejestrowanych w bazie IHIT (01.2017) – trzeba założyć pewne niedorejestrowanie (brak formalnego rejestru centralnego). W Ośrodku Leczenia Hemofilii W Krakowie (dorośli pacjenci): 9 osób, z czego realnie profilaktyki wymaga 1 osoba, a leczenia „na żądanie” 2-3 osoby. W ośrodku dziecięcym w Krakowie jest w opiece 2 dzieci z ciężkim niedoborem cz. X – to te, dla których złożone są wnioski o Coagadex (załączam uzasadnienie wniosków).</p> <p>Liczba nowych przypadków: zapadalność 1-2/500 000 wg piśmiennictwa, jednak chorych wymagających leczenia czynnikiem X w Polsce realnie przybywa najwyżej kilku – niestety brak rejestru (można jednak łatwo zebrać takie dane w pediatrycznych Ośrodkach Leczenia Hemofilii).</p>				

3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia rekomendacji i wytycznych klinicznych przeszukano następujące źródła:

- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- PubMed z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących jednostki chorobowej i rodzaju publikacji;

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- American Society of Hematology (ASH);
- European Hematology Association (EHA);
- Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, <https://hemostaza.edu.pl/>;
- National Hemophilia Foundation (NHF);
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT);
- The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Poszukiwano rekomendacji opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat, wyszukiwanie przeprowadzono 30.11.2020 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 prac dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu niedoboru czynnika X (3 dokumenty wydane przez organizacje/stowarzyszenia: MASAC 2020, RCOG 2017, BCSH 2014 oraz 3 publikacje opracowane przez ekspertów klinicznych: Menegatti 2019, Jain 2018, Zawilska 2011).

We wszystkich odnalezionych wytycznych opublikowanych po dacie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Coagadex (16.03.2016 r., EMA) zaleca się stosowanie koncentratu ludzkiego X czynnika krzepnięcia krwi (pdFX) jako opcji terapeutycznej w terapii pacjentów z niedoborem czynnika X. W pracy Jain 2018 wskazano, że pdFX jest lekiem zalecanym w I linii leczenia niedoboru czynnika X, w pracy Menegatti 2019 wskazano, iż pdFX jest preferowanym preparatem stosowanym w leczeniu kobiet w czasie ciąży oraz porodu.

We wszystkich wytycznych (oprócz pracy MASAC 2020 dotyczącej nowo rejestrowanych produktów leczniczych) wskazuje się na możliwość stosowania PCC i FFP/SD-FFP (oprócz RCOG 2017) jako opcji terapeutycznych w leczeniu niedoboru czynnika X.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
MASAC 2020 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> National Hemophilia Foundation.	Zalecenia MASAC dotyczą produktów zarejestrowanych w leczeniu hemofilii i innych zaburzeń krwawienia. <u>Leczenie pacjentów z rzadkimi, wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, niedobór czynnika X:</u> Koncentrat osoczo pochodnego czynnika X. Koncentrat czynnika X jest koncentratem otrzymany z osocza, zatwierdzonym w USA do leczenia niedoboru czynnika X. Jest poddawany trzem etapom usuwania wirusów: rozpuszczalnikiem/detergentem, nanofiltracją i suszeniem w temperaturze 80°C przez 72 godziny.
Menegatti 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów.	Praca dotyczy leczenia rzadkich niedoborów czynników innych niż hemofilia. Niedobór czynnika X jest jednym z najpoważniejszych rzadkich niedoborów czynników, a pacjenci z niskim poziomem aktywności czynnika mogą wykazywać ciężkie objawy krwawienia we wczesnym okresie życia, w tym krwawienie z kłuta pępka, do OUN lub przewodu pokarmowego, często mogą występować krwawienia do stawów i krwiaki. Oprócz FFP i PCC, szeroko stosowanych w przeszłości, obecnie dostępne są 2 różne koncentraty, które ułatwiają profilaktykę: zamrożony koncentrat FIX/X z określoną zawartością FIX/X i nowy,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>o wysokiej czystości i silnym działaniu, specjalnie oznakowany, koncentrat czynnika X pochodzący z ludzkiego osocza, który niedawno uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w USA i UE.</p> <p>Okres półtrwania w osoczu, docelowe poziomy terapeutyczne, dostępne leczenie i dawki terapeutyczne: Biologiczny okres półtrwania czynnika X: 40-60 h; poziom minimalny (ang. trough levels): 10%-20%, >40%.</p> <p><u>Dostępne opcje terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FFP (preferowane osocze poddane inaktywacji wirusów); dawka na żądane: 10-20 ml/kg; dawka stosowana w profilaktyce długookresowej: „-“; • PCC; dawka na żądane: 20-30 IU/kg; dawka stosowana w profilaktyce długookresowej: 20-40 IU/kg 2 razy w tyg.; • pd-FX/FIX; dawka na żądane: 10-20 IU/kg; dawka stosowana w profilaktyce długookresowej: 20 IU/kg/tyg.; • pd-FX; dawka na żądane: 10-20 IU/kg; dawka stosowana w profilaktyce długookresowej: 25 IU/tyg. <p><u>Zalecane docelowe poziomy minimalne na potrzeby poważnych zabiegów chirurgicznych:</u> Należy utrzymać poziom czynnika X na poziomie >20%-30%.</p> <p>PCC: 20-30 IU/kg przed operacją i dalsze 10-20 IU/kg/24 godz., jeśli wymagane lub FFP (preferowane osocze poddane inaktywacji wirusów): 15-25 ml/kg/24 godz.;</p> <p>pd-FX: dane dotyczące 4 poważnych i 3 mniejszych zabiegów opublikowano w Escobar et al.[#]</p> <p><u>Zalecenia i sugestie dotyczące leczenia kobiet:</u> Pacjentki z ciężkim niedoborem czynnika X są zwykle najbardziej dotkniętymi osobami z rzadkimi niedoborami czynników, dlatego mogą odnieść korzyści z terapii zastępczej w czasie ciąży oraz porodu, aby zminimalizować ryzyko powikłań krwotocznych; należy użyć produktu zawierającego FX w celu utrzymania poziomu FX >30%-40%; preferowany jest oczyszczony, specyficzny czynnik X.</p>
	<p>[#]Escobar MA, Auerswald G, Austin S, Huang JN, Norton M, Millar CM. Experience of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency undergoing surgery. Haemophilia. 2016;22(5):713-720.</p>
<p>Jain 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji.</p>	<p>Praca dotyczy leczenia rzadkich niedoborów czynników.</p> <p>Produkty zastępujące czynniki dostępne w Stanach Zjednoczonych i na całym świecie do leczenia lub zapobiegania krwawieniom, niedobór czynnika X:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia - Coagadex (Bio Products Laboratory), zawartość - pd-FX; • II linia leczenia – FFP. <p>Niedobór czynnika X i nasilenie choroby: poważne: <10%; umiarkowane: 10–40%; łagodne: >40%.</p> <p><u>Leczenie krwawień:</u> Biologiczny okres półtrwania czynnika X: 40-60 h; Požadany poziom czynnika X: niewielkie krwawienie - 20%, poważne krwawienie - >40%.</p> <p>Dawkowanie leków na żądanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pd-FX (20-30 IU/kg); • pd-PCC (20–30 IU/kg); • SD-FFP (10–20 ml/kg). <p><u>Zalecenia dotyczące długotrwałej profilaktyki:</u> Požadany poziom czynnika X: 10–20%.</p> <p>Dawkowanie: pd-FX: 20-40 IU/kg 2 razy na tyg.</p>
<p>RCOG 2017 (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku wrodzonych skaz krwotocznych u kobiet w ciąży*.</p> <p><u>Ciężki niedobór czynnika X.</u></p> <p>W przypadku porodu drogą pochwową u kobiety, u której odnotowano krwawienia w wywiadzie i aktywność czynnika X mniejszą od 0,3 IU/ml w III trymestrze ciąży bądź istnieje konieczność wykonania cięcia cesarskiego, niezbędne jest podanie PCC w dawce 20–40 IU/kg mc. (lub koncentratu czynnika X, jeśli jest dostępny) w celu osiągnięcia aktywności czynnika X powyżej 0,4 IU/ml. Należy rozważyć dalsze podawanie PCC w dawce 10–20 IU/kg mc. Raz na dobę, aby utrzymać aktywność czynnika X powyżej 0,3 IU/ml co najmniej przez 3 dni. U kobiet, u których występowały nawracające krwawienia lub powikłania ciążowe, można rozważyć profilaktykę przedporodową z użyciem PCC w dawce 20–30 IU/kg mc., 2–3 razy w tygodniu, aby utrzymać docelową aktywność czynnika X powyżej 0,01 IU/ml.</p>
	<p>*tłumaczenie zaczerpnięto z: https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/rcog/198984.wrodzone-skazy-krwotoczne-u-kobiet-w-ciazy-cz3 [dostęp: 01.12.2020 r.]</p>
<p>BCSH 2014 (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> BCSH, Autorzy przedstawili oświadczenia</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia rzadkich zaburzeń krzepnięcia.</p> <p><u>Niedobór czynnika X. Leczenie, rekomendacje*:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku łagodnego krwawienia lub drobnego zabiegu chirurgicznego w FXD należy rozważyć kwas traneksamowy 15–20 mg/kg lub 1 g cztery razy na dobę w monoterapii (2C).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
dot. konfliktu interesów (do wglądu).	2. W przypadku ciężkiego krwawienia lub poważnego zabiegu chirurgicznego w F10D należy rozważyć PCC 20-30 (FIX) IU/kg z dalszym PCC 10–20 (FIX) IU/kg w razie potrzeby w odstępach 24-godzinnych, dostosowanym do utrzymania aktywności FX > 0,2 IU/ml (2C). 3. SD-FFP 15–25 ml/kg jest alternatywą, jeśli PCC jest niedostępny. Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać koncentrat FX (2C). 4. Rozważ długoterminową profilaktykę w przypadkach z ciężkim krwawieniem w wywiadzie osobistym lub rodzinnym lub z aktywnością FX <0,02 IU/ml, stosując PCC 20–30 IU/kg dwa lub trzy razy w tygodniu, dostosowaną do utrzymania minimalnej aktywności FX > 0,01 i aktywności FX > 0,02 IU/ml u dzieci (2C). 5. Do porodu u kobiet z aktywnością FX < 0,3 IU/ml w trzecim trymestrze ciąży, u których w wywiadzie wystąpiły krwawienia i u wszystkich kobiet, które wymagają cesarskiego cięcia, rozważ PCC 20-40 IU/kg, aby osiągnąć aktywność FX > 0,4 IU/ml. Rozważ dalsze PCC 10-20 IU/kg raz dziennie, aby utrzymać aktywność FX > 0,3 IU/ml przez co najmniej 3 dni (2C).
*Siła zaleceń i jakość dowodów są przedstawione w formacie GRADE.	
Zawilska 2011 (Polska) Źródło finansowania: Brak informacji.	Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia. <u>Niedobór czynnika X, Leczenie:</u> W leczeniu łagodnych i umiarkowanych krwawień stosuje się FFP w dawce 15-20 ml/kg mc., a następnie 3-6 ml/kg mc. co 24 godziny (t _{1/2} czynnika X wynosi ok. 40 h). Wskazane jest uzyskanie wzrostu aktywności czynnika X w osoczu do 10-15%. W przypadku ciężkich krwawień, urazów lub leczenia operacyjnego docelową aktywność czynnika X, wynoszącą około 50%, można uzyskać po przetoczeniu zawierającego ten czynnik PCC w dawce 20-30 j./kg mc. co 24 godziny. Ze względu na obecność śladowych ilości aktywnych czynników krzepnięcia w preparacie i możliwość kumulacji czynników, których nie brakuje w osoczu pacjenta, stosowanie PCC może się wiązać z ryzykiem powikłań zakrzepowych, dlatego aktywność czynnika X w osoczu nie powinna przekraczać 50%. Wysoko oczyszczony koncentrat czynnika X wchodzi do praktyki klinicznej.

BCSH – British Committee for Standards in Haematology; **FFP** – świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma); **FXD, F10D** – niedobór czynnika X; **HTRS** - Hemostasis and Thrombosis Research Society of North America; **MASAC** - Medical and Scientific Advisory Council; **PCC** - koncentrat czynników zespołu protrombiny (ang. prothrombin complex concentrate); **RCOG** - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; **SD-FFP** - FFP z osoczem metodą rozpuszczalnik-detergent (ang. Solvent-detergent)

3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymało dwie odpowiedzi – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski						
Starszy asystent, Oddział Hematologii, Klinika Hematologia UM w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika						
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Schemat dawkowania	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia finansowaniem ocenianej technologii				
Świeżo mrożone osocze	Nie znam tych danych	0%	15-20 ml/kg w bolusie i w zależności od sytuacji klinicznej 3-6 ml/kg co 24 godz.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Opcja najtańsza ale najmniej skuteczna. Nadaje się do leczenia krwawień łagodnych i umiarkowanych.
Koncentrat czynników zespołu protrombiny	Nie znam tych danych	0%	20-40 j.m./kg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Opcja skuteczna stosowana w leczeniu ciężkich krwawień i do osłony zabiegów operacyjnych, nie pozbawiona działań niepożądanych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski						
Starszy asystent, Oddział Hematologii, Klinika Hematologia UM w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika						
Osczopochodny koncentrat czynnik X	0%	100%	Leczenie krwawień >12 r.ż.: 25 j.m./kg, <12 r.ż. 30 j.m./kg	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Opcja najbardziej skuteczna i bezpieczna. Leczenie z wyboru ciężkich krwawień, profilaktyka
<p>Obecne leczenie: koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC, nazwy jak wyżej) - /Octaplex, Prothromplex, Beriplex/, jednak wówczas pacjent dostaje w nadmiarze niepotrzebne mu czynniki krzepnięcia (II, VII, IX), przez co ryzyko zakrzepowe rośnie. Podobnie jest w przypadku osocza (skuteczność mniejsza niż PCC, ryzyko zakrzepowe większe).</p> <p>Oczywiście wytyczne, które Państwo bez trudu znajdziecie, zalecają stosowanie jak najbardziej oczyszczonych koncentratów czynników (załączam np. Blood 2019). Załączam również polskie wytyczne postępowania w rzadkich skazach osoczowych 2011 (w toku aktualizacja – Grupa ds. Hemostazy PTHiT).</p>						

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Starszy asystent, Oddział Hematologii, Klinika Hematologia UM w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Przetoczenie świeżo mrożonego osocza może wiązać się z ostrymi reakcjami poprzetoczeniowymi jak: gorączka z dreszczami, odczyny alergiczne i rzadko anafilaktyczne. Istnieje możliwość przeniesienia cząstek zakaźnych. Po przetoczeniu osocza może wystąpić zagrażający życiu zespół TRALI a w przypadku podania dużej objętości osocza objawy przeciążenia krążenia.</p> <p>Świeżo mrożone osocze nie jest właściwym lekiem w sytuacji nagłej u pacjenta z niedoborem czynnika X kiedy należy uzupełnić brakujący czynnik krzepnięcia jak najszybciej np. dla zahamowania krwawienia zagrażającego życiu, ze względu na konieczność dobrania preparatu o zgodnej grupie krwi, długą procedurę rozmrażania, czas potrzebny do przetoczenia dużej objętości osocza i niskie stężenie czynnika X.</p> <p>Koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC) zwiększa ryzyko wystąpienia powłok zakrzepowo-zatorowych ponieważ oprócz czynnika X zawiera inne czynniki krzepnięcia (czynnik II, czynnik IX i w niektórych preparatach czynnik VII).</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Uruchomienie w Polsce sieci Ośrodków leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Leczenie koncentratem czynnik X powinno odbywać się pod nadzorem lekarza hematologa, który ma doświadczenie w leczeniu chorych na wrodzone skazy krwotoczne. Pacjenci z ciężkim fenotypem skazy powinni być objęci leczeniem domowym co wymaga odpowiedniej edukacji i przeszkolenia w zakresie samodzielnego podawania czynnik X do żyły odwodowej.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem finansowaniem ocenianej technologii?	Podanie koncentratu czynnik X niezgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, w tym pacjentom z nabytym niedoborem czynnika X, izolowanym np. w amyloidozie lub skojarzonem np. w chorobach wątroby, niedoborze witaminy K. Nadzór nad leczeniem lekarza hematologa z doświadczeniem w leczeniu skaz krwotocznych, wydana pacjentowi karta postępowania oraz rejestracja pacjenta w RCKiK powinny zapobiegać takim sytuacjom.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Chorzy z umiarkowanym i ciężkim wrodzonym niedoborem czynnika X (aktywność czynnika X <5% normy) z ciężkim fenotypem skazy.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie. Wszyscy chorzy z wrodzonym niedoborem czynnika X mogą mieć wskazania do stosowania koncentratu czynnika X. Chorzy z łagodną postacią niedoboru czynnika X będą potrzebować przetoczenia koncentratu czynnika X do osłony zabiegów chirurgicznych, w tym ekstrakcji zębów oraz do leczenia krwawień pourazowych a u kobiet w wieku rozrodczym do osłony porodu i hamowania nadmiernych krwawień miesięczkowych.
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.) inne niż ww., które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	Liesner R, Akanezi C, Norton M, Payne J. Haemophilia. 2018 Nov;24(6):941-949. Spiliopoulos D, Kadir RA. Haemophilia. 2019 Mar;25(2):195-204 Kulkarni R, James AH, Norton M, Shapiro A.J Thromb Haemost. 2018 May;16(5):849-857

Inne uwagi	<p>Wrodzony niedobór czynnika X to bardzo rzadka skaza krwotoczna występująca z częstością 1:500 000 – 1:1 000 000. Nie można wykluczyć, że rzeczywista liczba przypadków wrodzonego niedoboru czynnika X w Polsce jest większa, zwłaszcza postaci łagodnych. Może to być związane z nie rozpoznaniem łagodnych przypadków lub nie raportowaniem ich do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Na podstawie częstości występowania tej skazy na świecie w Polsce powinno być 38-76 przypadków wrodzonego niedoboru czynnika X.</p> <p>Dostęp do koncentratu czynnika X jest niezwykle ważny dla chorych z wrodzonym niedoborem tego czynnika krzepnięcia. Dane z piśmiennictwa wskazują, że leczenie koncentratem czynnika X jest bardzo skuteczne i bezpieczne. Stosowanie koncentratu czynnika X usprawni leczenie krwawień samoistnych i pourazowych również dzięki możliwości leczenia domowego.</p>
[REDACTED]	
<p>„Coagadex byłby stosowany profilaktycznie (regularnie, raz na 1-2 tygodnie, bezterminowo) u chorych z ciężkim przebiegiem skazy oraz doraźnie (na żądanie, tzn. do krwawień i operacji) u wszystkich chorych z niedoborem czynnika X, przy czym należy zaznaczyć, że niektórzy (zwłaszcza ci, u których niedobór cz. X jest niewielki) nigdy nie będą wymagać leczenia czynnikiem X. Realnie obecnie Coagadexu używałoby kilkunastu chorych w Polsce, z czego kilku profilaktycznie.</p> <p>Dane na temat rzeczywistego zapotrzebowania na czynnik X w ostatnich latach można oszacować na podstawie danych z NCK (zadając pytanie o zużycie koncentratów czynników protrombiny /Octaplex, Prothromplex, Beriplex/ we wskazaniu: wrodzony niedobór cz. X oraz wrodzony skojarzony niedobór cz. X i VII).</p> <p>Kliniczne punkty końcowe: w przypadku profilaktyki brak krwawień lub zmniejszenie ich liczby. W przypadku leczenia na żądanie: skuteczność leczenia krwawienia (do mięśnia, stawu lub innego) + uniknięcie krwotoku po operacji/zabiegu.”</p> <p>„Podsumowując, leczenie będzie dotyczyło pojedynczych pacjentów w Polsce, którzy są obecnie pozbawieni dostępu do koncentratu brakującego czynnika (w przeciwieństwie do chorych na inne wrodzone osoczowe skazy krwotoczne, znacznie częstsze, którzy taki dostęp mają).”</p>	

3.6. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.11.2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 88), obecnie na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych brak jest finansowanych ze środków publicznych w Polsce koncentratów stosowanych w leczeniu chorych z niedoborem czynnika X.

Chorzy z rozpoznaniem wrodzonych lub nabytych skaz krwotocznych (w tym z niedoborem czynnika X) objęci są Narodowym Programem Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Konkretnie preparaty dostępne w ramach programu polityki zdrowotnej wybierane są na drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia.

3.7. Technologie alternatywne

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez Agencję

Komparator	Uzasadnienie
<p>PCC (koncentrat ludzkich czynników zespołu protrombiny):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Octaplex • Prothromplex • Beriplex 	<p>Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w populacji pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika X wskazuje się na możliwość stosowania PCC i FFP/SD-FFP.</p> <p>Eksperti ankietowani przez Agencję wskazali jako aktualnie stosowane technologie medyczne PCC i FFP (Prof. Dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski) oraz wyłącznie PCC – produkty lecznicze Octaplex, Prothromplex i Beriplex [redacted]. Produkty lecznicze Octaplex, Prothromplex, Beriplex w swoim składzie zawierają ludzki czynnik krzepnięcia II, VII, IX oraz X.</p> <p>Produkt Coagadex jest wskazany w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia oraz w postępowaniu okołoperacyjnym u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X. Natomiast ww. produkty mają zbieżne zarejestrowane wskazania do stosowania, tzn.: leczenie krwawień i zapobieganie krwawieniom podczas zabiegów operacyjnych u pacjentów z nabytym niedoborem czynników krzepnięcia kompleksu protrombiny, takim jak niedobór spowodowany leczeniem antagonistami witaminy K lub w przypadku przedawkowania antagonistów witaminy K, gdy wymagane jest szybkie wyrównanie niedoboru oraz <u>leczenie krwawień i zapobieganie krwawieniom podczas zabiegów operacyjnych we wrodzonych niedoborach czynników krzepnięcia II i X zależnych od witaminy K, gdy oczyszczony produkt danego czynnika krzepnięcia nie jest dostępny.</u></p> <p>W warunkach polskich leczenie pacjentów z niedoborem czynnika X, w tym z wrodzonym niedoborem czynnika X finansowane jest głównie w ramach programu Ministra Zdrowia (aktualnie na lata 2019–2023).</p> <p>W związku z powyższym zasadnym jest porównanie produktu leczniczego Coagadex z terapią za pomocą PCC, ponieważ jest to terapia zalecana przez wytyczne kliniczne, wskazana przez ekspertów klinicznych oraz finansowana w Polsce przez płatnika publicznego w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne</p>

3.7.1. Charakterystyka interwencji alternatywnej

Na podstawie wyników trzech ostatnich przetargów na koncentrat czynników zespołu protrombiny realizowanych poprzez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia określono, iż obecnie stosowany jest w Polsce koncentrat (PCC) firmy Shire Polska sp. z o.o. (produkt leczniczy Prothromplex Total NF).

Poniżej przedstawiono charakterystykę interwencji alternatywnej na podstawie ChPL Prothromplex Total NF. Skupiono się na wskazaniu: „Leczenie krwotoków lub profilaktyka krwawień okołoperacyjnych we wrodzonym niedoborze czynników krzepnięcia”

Nazwa produktu leczniczego

Prothromplex Total NF, 600 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Skład jakościowy i ilościowy

Substancja czynna: zespół protrombiny ludzkiej

Prothromplex Total NF jest proszkiem do sporządzania roztworu do podawania dożylnego. Każda fiolka zawiera nominalnie podaną poniżej liczbę jednostek międzynarodowych (j.m.) ludzkich czynników krzepnięcia.

Zawartość w fiolce:

- Ludzki czynnik krzepnięcia II: 480 – 900 j.m.;
- Ludzki czynnik krzepnięcia VII: 500 j.m.;
- Ludzki czynnik krzepnięcia IX: 600 j.m.;
- Ludzki czynnik krzepnięcia X: 600 j.m.

Wskazania do stosowania

- Leczenie krwawień lub profilaktyka krwawień okołoperacyjnych w nabytym niedoborze czynników zespołu protrombiny, tj. spowodowanym przez leczenie antagonistami witaminy K lub ich przedawkowaniem, w przypadku gdy konieczne jest szybkie wyrównanie tego niedoboru.
- Leczenie krwotoków lub profilaktyka krwawień okołoperacyjnych we wrodzonym niedoborze czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, gdy produkty pojedynczych oczyszczonych czynników nie są dostępne.

- Prothromplex Total NF jest wskazany do stosowania u dorosłych. Dane pediatryczne są niewystarczające, aby zalecać podawanie Prothromplex Total NF u dzieci.

Dawkowanie

Krwawienia lub profilaktyka krwawień okołoperacyjnych we wrodzonym niedoborze któregośkolwiek z czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, gdy koncentrat specyficznego czynnika nie jest dostępny:

Wymagana do leczenia dawka obliczana jest na podstawie danych empirycznych, wskazujących, że około 1 j.m. czynnika IX na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o około 0,015 j.m./ml; i 1 j.m. czynnika VII na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika VII w osoczu o około 0,024 j.m./ml. Jedna j.m. czynnika II lub X na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika II lub X w osoczu o około 0,021 j.m./ml.

Wymagana dawka jest ustalana za pomocą następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost aktywności czynnika X (j.m./ml) x 60

gdzie 60 (ml/kg) jest odwrotnością szacowanej wartości odzysku. Jeśli znana jest indywidualna wartość odzysku, to należy użyć jej do obliczeń.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Prothromplex Total NF u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt należy podawać powoli dożylnie. Zaleca się, aby szybkość podawania nie przekraczała 2 ml na minutę (60 j.m./min).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stwierdzona alergia na heparynę lub małopłytkowość indukowana heparyną w wywiadzie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Podczas leczenia pacjentów z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia, koncentratami ludzkich czynników zespołu protrombiny, w tym Prothromplex Total NF, istnieje ryzyko zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), zwłaszcza podczas podawania wielokrotnego.

Podczas stosowania produktu Prothromplex Total NF odnotowywano incydenty zakrzepowo-zatorowe naczyń tętniczych i żylnych, w tym zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy (np. udar), zator tętnicy płucnej, a także DIC.

Ryzyko to może być większe podczas leczenia wybiórczego niedoboru czynnika VII, ponieważ inne czynniki krzepnięcia zależne od witaminy K, z dłuższymi okresami półtrwania, mogą ulegać akumulacji do poziomów znacząco przekraczających normę. Pacjentów przyjmujących koncentraty czynników zespołu protrombiny należy uważnie obserwować w kierunku oznak i objawów wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub zakrzepicy. Z uwagi na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, należy prowadzić ściśle monitorowanie zwłaszcza podczas podawania koncentratów ludzkich czynników zespołu protrombiny:

- pacjentom z chorobą wieńcową w wywiadzie,
- pacjentom z chorobami wątroby,
- pacjentom w okresie przed- i pooperacyjnym,
- noworodkom lub,
- innym pacjentom z ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

W każdym z wymienionych przypadków należy rozważyć potencjalne korzyści leczenia i ryzyko powikłań.

Bezpieczeństwo przeciwwirusowe

Standardowe środki zapobiegania zakażeniom związanym ze zastosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku obecności swoistych markerów zakażenia oraz włączenie do procesu wytwarzania etapów skutecznej inaktywacji/usuwania wirusów. Pomimo tego nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza.

Heparyna

Heparyna może wywoływać reakcje alergiczne i obniżać liczbę komórek krwi, co może wpłynąć na układ krzepnięcia krwi. Pacjenci, u których wcześniej wystąpiły reakcje alergiczne wywołane heparyną, powinni unikać stosowania leków zawierających heparynę.

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających danych, aby zalecać podawanie Prothromplex Total NF u dzieci.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty zespołu protrombiny ludzkiej neutralizują skutki leczenia antagonistami witaminy K. Nie przeprowadzono badań interakcji.

Wpływ na wyniki badań biologicznych

Wykonując testy krzepnięcia, które są wrażliwe na heparynę, u pacjentów otrzymujących duże dawki zespołu protrombiny ludzkiej, należy brać pod uwagę zawartość heparyny w podawanym produkcie.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wpływ produktu Prothromplex Total NF na płodność nie został oceniony w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania zespołu protrombiny ludzkiej u kobiet w ciąży i w okresie laktacji nie zostało ustalone. Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania Prothromplex Total NF u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Badania na zwierzętach nie pozwalają na ocenę wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój dziecka po urodzeniu. Dlatego też Prothromplex Total NF powinien być stosowany u kobiet w ciąży i w okresie laktacji wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Leczenie zastępcze koncentratami zespołu protrombiny ludzkiej, w tym Prothromplex Total NF, mające na celu uzupełnienie niedoborów czynników, może prowadzić do wytworzenia krążących inhibitorów jednego lub więcej czynników krzepnięcia. Pojawienie się tych inhibitorów przejawia się niedostateczną odpowiedzią kliniczną. Po podaniu zespołu protrombiny ludzkiej istnieje ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowo.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynniki krzepnięcia krwi IX, II, VII i X w połączeniu. Kod ATC: B02BD01.

Czynniki krzepnięcia II, VII, IX i X, które są syntetyzowane w wątrobie przy udziale witaminy K, powszechnie nazywane są czynnikami zespołu protrombiny.

Podanie koncentratu ludzkich czynników zespołu protrombiny prowadzi do wzrostu poziomów czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K w osoczu i czasowo koryguje zaburzenia krzepnięcia u pacjentów z niedoborem jednego lub kilku z tych czynników.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ludzkie czynniki zespołu protrombiny (zawarte w koncentracie) są naturalnymi składnikami ludzkiego osocza i działają jak czynniki endogenne. Badanie toksyczności pojedynczej dawki nie ma znaczenia, gdyż większe dawki powodują przeciążenie układu krążenia. Badanie toksyczności wielokrotnych dawek na zwierzętach jest niemożliwe do wykonania z powodu powstawania przeciwciał przeciwko obcemu białku, co interferuje z wynikami dalszych testów.

Ponieważ ludzkie czynniki krzepnięcia nie są postrzegane jako rakotwórcze ani mutagenne, nie uznano za konieczne przeprowadzania badań doświadczalnych w tym zakresie, zwłaszcza na osobnikach innych gatunków.

4. Ocena skuteczności klinicznej w stosunku do leków dotychczas stosowanych

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Agencji

4.1.1. Kryteria włączenia/wykluczenia do przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania leku Coagadex (ludzki X czynnik krzepnięcia krwi) w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia oraz w postępowaniu okołoperacyjnym u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X wykonano przeszukanie w bazach informacji medycznej: MEDLINE (via PubMed), Embase i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.11.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego - pdFX

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z dziedzicznym niedoborem czynnika X	Inne niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Coagadex, ludzki X czynnik krzepnięcia krwi	
Komparator	PCC - dla badań dwuramiennych	
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne Badania, w których nie raportowano danych dotyczących sukcesu terapeutycznego zastosowanego leczenia.
Typ badań	W pierwszej kolejności wyszukiwano opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy) oraz badania RCT w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych lub RCT do analizy włączane były dowody naukowe pochodzące z niższego poziomu wiarygodności	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski. Opisy przypadków, serie przypadków, listy do redakcji, abstrakty konferencyjne. Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania PCC (koncentrat ludzkich czynników zespołu protrombiny) w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia oraz w postępowaniu okołoperacyjnym u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X wykonano przeszukanie w bazach informacji medycznej: MEDLINE (via PubMed), Embase i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.12.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.2 niniejszego opracowania.

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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego - PCC

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z dziedzicznym niedoborem czynnika X	Inne niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	PCC - koncentrat ludzkich czynników zespołu protrombiny	
Komparator	pdFX - dla badań dwuramiennych	
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne Badania, w których nie raportowano danych dotyczących sukcesu terapeutycznego zastosowanego leczenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	W pierwszej kolejności wyszukiwano opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy) oraz badania RCT w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych lub RCT do analizy włączane były dowody naukowe pochodzące z niższego poziomu wiarygodności	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski. Opisy przypadków, serie przypadków (gdy N<5 pacjentów), listy do redakcji, abstrakty konferencyjne. Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.

4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego Agencji

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania pierwotne, prospektywne: Ten 01 (Austin 2016), Ten 02 (Liesner 2018) oraz Escobar 2016. Dodatkowo włączono dwie analizy post-hoc badania Ten 01 (Kulkarni 2018, Oner 2018). Agencja odnalazła także jedną retrospektywną serię przypadków (Zimowski 2020), której wyniki zostały przedstawione w rozdziale 4.2.2.1. niniejszego raportu.

Do przeglądu dla komparatora - PCC włączono 3 przeglądy systematyczne (Bannow 2018, Spiliopoulos 2019, Todd 2009) oraz serię przypadków (Karabel 2013). Wyniki zostały przedstawione w rozdziale 4.2.1.3 niniejszego raportu.

4.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Agencji – skuteczność i bezpieczeństwo koncentratu czynnika X

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Agencji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Ten 01 Austin 2016, NCT00930176 <u>Źródło finansowania:</u> Bio Products Laboratory	Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie prospektywne III fazy. Liczba ośrodków: 14 ośrodków (USA, Niemcy, Hiszpania, Turcja, Wielka Brytania) Liczba ramion: 1; Randomizacja: nie; Zaślepienie: nie; Interwencja badana: Koncentrat czynnika X (standardowa dawka: 25 jμg/kg podana podczas wizyty początkowej (pierwsza ocena farmakokinetyki - PK) i podczas ponownej oceny PK. Lek podawany także w celu leczenia krwawienia lub profilaktyki. Podtyp wg AOTMIT: IID Okres obserwacji: od lutego 2010 r. do października 2013 r. Liczba pacjentów: 16	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥12 lat • Pisemna zgoda (w przypadku pacjentów wieku 12-17 lat pisemna zgoda pacjenta oraz opiekuna prawnego) • Umiarkowany lub ciężki wrodzony niedobór czynnika X • Pacjenci obecnie leczeni świeżo mrożonym osoczem (FFP), koncentratem kompleksu protrombiny (PCC) lub koncentratem czynnika IX/X • Pacjenci z min. jednym krwawieniem samoistnym lub miesiączkowym w trakcie ostatnich 12 miesięcy, które wymagało leczenia koncentratem FFP, PCC lub czynnikiem IX/X oraz nowo zdiagnozowani pacjenci, którzy zgłoszą się do szpitala z krwawieniem. • Musiało minąć co najmniej 7 dni, a najlepiej 10-14 dni od infuzji koncentratu FFP, PCC lub czynnika IX/X w momencie wizyty początkowej. • Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego - HCG. Pacjenci aktywni seksualnie, muszą stosować antykoncepcję, stosując metodę o udowodnionej niezawodności przez cały czas trwania badania. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Krwawienie podczas wizyty w celu oceny farmakokinetyki. • Trombocytopenia. • Pacjenci z klinicznie istotną chorobą wątroby. • Inna koagulopatia lub trombofilia. 	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Wartość odzysku przyrostowego / inkrementalna poprawa IR (na początku badania i po 6 miesiącach w ciągu pierwszych 60 minut po podaniu); • Czas półtrwania/działania (half-life); • Parametry farmakokinetyczne; • Bezpieczeństwo (AEs).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzono lub podejrzewano nadwrażliwość na badany produkt leczniczy lub jego substancje pomocnicze. • Nadużywanie leków lub narkotyków w ciągu ostatnich 12 miesięcy. • Pacjent, który w przeszłości wykazał się zawodnością i brakiem współpracy. • Aktualny lub przeszły udział w innym badaniu w ciągu ostatnich 30 dni, z wyjątkiem badania nad chirurgią BPL FX - Protokół Ten03. W takich przypadkach uczestnicy powinni ukończyć wizytę końcową badania przed lub w dniu wizyty przesiewowej w celu przeprowadzenia tego badania. • Kobiety w ciąży lub karmiące. • Osoby planujące dłuższą niż 4 tygodnie nieobecność w lokalizacji ośrodka badawczego między wizytą przesiewową a powtórą oceną farmakokinetyki. 	
<p>Ten 02 Liesner 2018, NCT01721681 <u>Źródło finansowania:</u> Bio Products Laboratory</p>	<p>Prospektywne, wielośrodkowe, badanie kliniczne fazy 3, przeprowadzone metodą próby otwartej (Wielka Brytania)</p> <p>Liczba ramion: 1</p> <p>Randomizacja: nie</p> <p>Zaślepienie: nie</p> <p>Liczba pacjentów: 9 (n=8 ciężki niedobór czynnika X; n=1 umiarkowany niedobór czynn ka X)</p> <p>Interwencja:</p> <p>Profilaktyka epizodów krwawienia:</p> <p>Wizyta nr 1: bolus pdFX 50 IU/kg m.c., po czym określono przyrostowy stopień poprawy (ang. incremental recovery, IR).</p> <p>Wizyta nr 2: po 48-72 godz. Podanie drugiej dawki</p> <p>Wizyta nr 3: 9-28 dzień</p> <p>Wizyta nr 4: 29-42 dzień</p> <p>Wizyta nr 5: zakończenie badania, ≥50 dni ekspozycji oraz ≥26 tyg. od wizyty nr 1 podano ponownie bolus pdFX 50 IU/kg m.c., aby oszacować 30-minutowy IR.</p> <p>Rutynowa profilaktyka (pomiędzy wizytami): 40-50 IU/kg m.c. dwa razy w tyg. Częstotliwość dawkowania i wielkość dawki były ustalane indywidualnie do 6 tyg. badania, aby utrzymać poziom aktywności czynn ka X powyżej 5 IU/dL.</p> <p>Nieplanowane wizyty były dopuszczalne w celu leczenia krwawień oraz dostosowania dawki pdFX, jeżeli poziom czynn ka X spadł poniżej 5 IU/dL.</p> <p>Następnie schemat dawkowania pozostawał niezmienny, z wyjątkiem konieczności dostosowania ze względu spadek poziomu czynnika X poniżej 5 IU/dL.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci poniżej 12 rż.; • Diagnoza umiarkowanego lub poważnego dziedzicznego niedoboru czynn ka X określonego na podstawie poziom aktywności czynnika X <5 IU/dL (dla najniższego zarejestrowanego oznaczenia); • Pisemne wyrażenie zgody na udział w badaniu opiekuna dziecka; • Historia poważnego krwawienia lub mutacja genu F10 warunkująca fenotyp z występującymi ciężkimi krwawieniami. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia występowania inhibitora przeciwko czynnikowi X; • Trombocytopenia lub inna koagulopatia; • Klinicznie istotna choroba nerek lub wątroby; • Dzieci z nadwrażliwością na badany produkt leczniczy lub substancje pomocnicze w nim zawarte; • Dzieci z historią nieobowiązkowości i niekooperacji; • Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni; • Dzieci, które mają w planach ponad 4-tygodniową nieobecność w ośrodku prowadzącym badanie 	<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efektywność leczenia profilaktycznego w redukcji lub zapobieganiu krwawieniom przez okres 26 tyg. <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba krwawień na miesiąc; • Dawka całkowita i liczba infuzji; • Średnia dawka na pacjenta; • Średnia miesięczna dawka; • Liczba infuzji na pacjenta; • IR podczas wizyty nr 1 i na koniec badania; • Poziom czynnika X podczas zaplanowanych i niezaplanowanych wizyt. <p>Bezpieczeństwo</p> <p>I i II-rzędowe PK określono dla populacji per protocol (≥50 dni ekspozycji i ≥26 tyg. leczenia). Bezpieczeństwo określono dla populacji ITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawek pdFX).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Maksymalną dawkę czynnika określono na poziomie 60 IU/kg m.c., minimalny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosił 48 godz.</p> <p>Zalecano, aby maksymalny poziom aktywności czynnika X po podaniu leku nie przekraczał 120 IU/dL.</p> <p>Leczenie niewielkich krwawień: pdFX 25 IU/kg m.c., pojedyncza dawka.</p> <p>Leczenie poważnych krwawień: pdFX 50 IU/kg m.c. podawane do uzyskania kontroli krwawienia na podstawie poziomu czynnika X oraz obrazu klinicznego.</p> <p>Zezwalano na prewencyjne podanie czynnika przed ćwiczeniami lub rehabilitacją stawów (40-50 IU/kg m.c.) lub przed zabiegami chirurgicznymi.</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IID</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy (26 tyg.).</p>		
<p>Escobar 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Bio Products Laboratory</p>	<p>Do analizy włączono pacjentów z dwóch wieloośrodkowych, nierandomizowanych, otwartych badań prospektywnych III fazy (NCT00930176 – Ten 01; NCT01086852 – Ten 03, badania tego nie ukończono ze względu na problemy z włączeniem wymaganej liczby pacjentów)</p> <p>Liczba ramion: 1;</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Interwencja badana: Koncentrat czynnika X. Pacjenci otrzymali wlew pdFX mający na celu podniesienie poziomu FX: C w osoczu do 70–90 IU/dL na 1–4 godziny przed zabiegiem chirurgicznym. Po operacji infuzje pdFX podawano tak często, jak było to konieczne do utrzymania FX w osoczu: C \geq 50 IU/dL. Dopuszczalna była maksymalna indywidualna dawka 60 IU/kg. Pacjentów wypisywano ze szpitala, gdy uznano, że nie są narażeni na ryzyko znacznego krwawienia z powodu operacji, a ostatnie dawki pdFX mogły być podawane w domu. W przypadku każdego pacjenta wypisanego wcześniej, wszystkie oceny przeprowadzone przy wypisie powtórzono po ostatniej dawce pdFX. Maksymalny czas trwania leczenia wynosił 21 dni.</p> <p>Okres obserwacji: od maja 2010 r. do stycznia 2014 r.</p> <p>Liczba pacjentów: 5 (7 zabiegów)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek \geq12 lat • Pisemna zgoda (w przypadku pacjentów wieku 12-17 lat pisemna zgoda pacjenta oraz opiekuna prawnego) • Łagodny do ciężkiego wrodzony niedobór czynnika X (FX:C < 20 IU/L) • Pacjenci z historią nietypowego krwawienia, spontanicznego lub po operacji lub urazie, w przypadku braku leczenia produktem zawierającym FX <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia rozwoju inhibitora FX lub dodatni wynik na obecność inhibitora FX w czasie badania • Małopłytkowość • Klinicznie istotna choroba nerek lub wątroby • Koagulopatia lub rozpoznana trombofilia 	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba epizodów krwawienia • Utrata krwi podczas zabiegu • Konieczność transfuzji • Zmiany poziomu hemoglobiny • Rozwój inhibitora FX • Profil bezpieczeństwa (AEs)

4.1.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Agencji – skuteczność i bezpieczeństwo koncentratu czynnika X

Agencja dokonała oceny jakości badań włączonych do analizy za pomocą skali NICE. Jakość badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Jakość badań włączonych do przeglądu wg skali NICE

Kategorie	Ten01, Austin 2016	Ten 02, Liesner 2018	Escobar 2016
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1
SUMA	7/8	7/8	7/8

4.1.3. Ograniczenia badań i przeglądu systematycznego Agencji

Ograniczenia analizy klinicznej:

- Brak randomizowanych badań dotyczących stosowania koncentratu czynnika X oraz PCC we wnioskowanej populacji.
- Nie odnaleziono badań porównawczych. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa koncentratu czynnika X pochodziły z badań jednoramiennych, które uniemożliwiają porównawczą analizę wyników.
- Włączona seria przypadków dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa PCC dotyczy tylko ułamka pacjentów rzeczywiście leczonych.
- Dane z analiz post-hoc należy interpretować z dużą ostrożnością.
- Niewielka populacja włączona w badaniach, ze względu na bardzo rzadki charakter choroby.
- Nie odnaleziono danych dla skuteczności praktycznej koncentratu czynnika X.

4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.3.1. Wyniki przeglądu systematycznego

4.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności - koncentrat czynnika X

Wyniki badania Ten 01 (Austin 2016, clinical trials NCT00930176, ChPL Coagadex)

Ten 01 to wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie prospektywne III fazy. Do badania włączono 16 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawki pdFX (koncentrat czynnika X). Mediana wieku pacjentów wynosiła 20 lat (przedział 12-58 lat), 6 badanych (37,5%) miało ≤ 18 lat, a kobiet w grupie badanej było 10 (62,6%). Na początku badania 2 osoby zostały zakwalifikowane jako mające umiarkowany niedobór czynnika X (FX:C ≥ 1 ale < 5 $\mu\text{m/dl}$), a 14 pacjentów miało ciężki niedobór (FX:C < 1 $\mu\text{m/dl}$). Przed włączeniem do badania u pacjentów występowały epizody krwawienia przypisywane samoistnemu krwawieniu ($n = 14$), krwotokom miesięczkowym ($n = 7$), urazom ($n = 6$) i nieznanym przyczynom ($n = 4$). Wcześniejsze terapie obejmowały zastępcze koncentraty wieloczynnikowe ($n = 15$), FFP ($n = 14$) i inne produkty krwiopochodne ($n = 12$). Spośród 16 pacjentów włączonych do badania, 15 (93,8%) ukończyło badanie. Krótco po miesięcznej wizycie, jeden pacjent zmarł z powodu obustronnego zapalenia płuc powikłanego zakażeniem szpitalnym, które badacz uznał za niezwiązane z pdFX.

Charakterystyka badanych punktów końcowych w badaniu Ten 01:

Wartość odzysku przyrostowego / Inkrementalna poprawa: szczytowy wzrost poziomu czynnika X w osoczu ($\mu\text{m/dl}$), mierzony 15, 30 i 60 minut po podaniu leku, podzielony przez dawkę ($\mu\text{m/kg}$).

Czas półtrwania/działania (half-life): podana wartość jest średnią z 31 wyników: 16 wyników z wizyty początkowej + 15 dla powtórnej oceny farmakokinetyki.

Parametry farmakokinetyczne: przy każdej ocenie, próbki krwi pobierano przed podaniem dawki i przy 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 24, 48, 72, 96, 120 i 144 godziny po podaniu. Przed każdą oceną PK badani mieli minimum 7-dniowe wmywanie dowolnego produktu zawierającego FX.

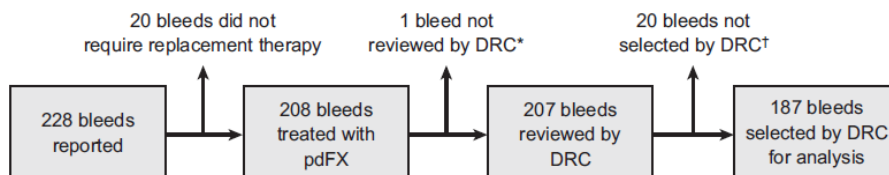


Fig. 1. Bleeding episodes reported, treated with pdFX, and analysed. DRC, data review committee; pdFX, factor X concentrate. *Bleed not reviewed by the DRC before database lock. †Excluded due to insufficient information and/or protocol deviations.

Rysunek 1. Epizody krwawienia pacjentów w badaniu Ten01 na podstawie publikacji Austin 2016.

U 16 badanych pacjentów wystąpiło 228 krwawień (zakres: 1–59 na pacjenta; 0–3,5 na pacjenta/miesiąc). Spośród nich 20 krwawień nie wymagało zmiany terapii.

Spośród 208 epizodów krwawienia leczonych za pomocą produktu Coagadex, 187 epizodów u 15 uczestników zostało ocenionych pod kątem skuteczności.

W trakcie badania 16 pacjentów otrzymało 468 wlewów pdFX. Spośród nich 242 podano w celu leczenia krwawień, 184 podano jako środek zapobiegawczy (w tym 57 wlewów podanych jako rutynowa profilaktyka dla 2 pacjentów), a 42 podano w celu oceny farmakokinetyki, oceny partii i jako pokrycie hemostatyczne podczas zabiegów chirurgicznych. Ogółem średnia liczba infuzji wynosiła 26,6 na pacjenta (SD 28,73; mediana 17,5; zakres 3–111), przy średniej miesięcznej 2,1 (SD 2,54; mediana 1,1; zakres 0,1– 9.3) infuzji/pacjenta.

Tabela 14. Charakterystyka epizodów krwawienia pacjentów leczonych pdFX

Parametr	Liczba krwawień (%)
Typ krwawienia	
Ukryte	110 (58,8)
Menstruacja	61 (32,6)
Jawne	16 (8,6)
Lokalizacja krwawienia	

Błona śluzowa	73 (39,0)
Stawy	63 (33,7)
Mięśnie	26 (13,9)
Rana	4 (2,1)
Inne*	21 (11,2)
Powód krwawienia	
Spontaniczne	79 (42,2)
Menstruacja	61 (32,6)
Uraz	47 (25,1)
Nasilenie krwawienia	
Poważny	98 (52,4)
Drobny	88 (47,1)
Brak oceny	1 (0,5)

* Obejmuje wstrząs mózgu, stopę, czoło, rękę, nerkę, lewe przedramię, obszar łędźwiowy, prawe ramię, podskórne i kciuk.

98 epizodów (52,4%) stanowiły poważne epizody krwawienia, a 88 (47,1%) stanowiły drobne epizody krwawienia (jedno krwawienie nie zostało ocenione).

Tabela 15. Skala ocen skuteczności pdFX (oceniana przez badanego)

Odpowiedź na leczenie (ocena skuteczności)	Krwawienia jawne	Krwawienia ukryte	Krwawienia menstruacyjne
Doskonała	Krwawienie ustało w ciągu 12 godzin po podaniu pdFX, wymagana tylko 1 dawka	Wymagana była 1 lub 2 dawki pdFX, mniej niż 48 godzin przerwy między dawkami	Wymagana była 1 lub 2 dawki pdFX w mniej niż 48 godzin przerwy między dawkami
Dobra	Krwawienie ustało w ciągu 24 godzin po podaniu pierwszej dawki pdFX, przy czym wymagana była 1 lub 2 dawki	Wymagane były 3 dawki pdFX, mniej niż 48 godzin między pierwszą a ostatnią dawką	Wymagane były 2 dawki pdFX, więcej niż 48 godzin między pierwszą a ostatnią dawką
Słaba	Krwawienie ustało później niż 24 godziny po podaniu pierwszej dawki pdFX lub wymagane były więcej niż 2 dawki pdFX lub pdFX w ogóle nie działał	Wymagane były więcej niż 3 dawki pdFX w dowolnych ramach czasowych lub pdFX w ogóle nie działał	Wymagane były więcej niż 2 dawki pdFX lub krwawienia nie można było utrzymać na możliwym do opanowania poziomie
Nieemożliwa do oceny	Pacjent nie przyjął żadnej dawki pdFX z powodu tego krwawienia lub przed przyjęciem dawki pdFX z powodu tego krwawienia, pacjent przyjął dawkę świeżo mrożonego osocza, koncentratu kompleksu protrombiny lub koncentrat czynnik IX/X		

pdFX – koncentrat czynnika X (factor X concentrate)

Tabela 16. Wskaźnik powodzenia leczenia epizodów krwawienia pacjentów leczonych pdFX

Odpowiedź na leczenie na 1 krwawienie	Liczba krwawień (%)	
	Ocena badanego (n=187)	Ocena badacza (n=42)*
Sukces terapeutyczny**	184 (98,4)	41 (97,6)
Doskonała	170 (90,9)	37 (88,1)
Dobra	14 (7,5)	4 (9,5)
Słaba	2 (1,1)	1 (2,4)
Nieemożliwa do oceny	1 (0,5)	0

* Badacze ocenili skuteczność krwawień u 10 pacjentów, którzy odwiedzili ośrodek badawczy w celu klinicznej oceny krwawienia.

** Definiowany jako doskonała lub dobra odpowiedź.

Produkt Coagadex został uznany za dobry (7,5%) lub doskonały (90,9%) w leczeniu 98% epizodów krwawienia. Spośród 10 pacjentów, którzy odwiedzili ośrodek badawczy w celu oceny klinicznej 42 krwawień, 97,6% krwawień zostało uznanych przez badaczy za zakończone sukcesem terapeutycznym. Badacze ocenili ogólną skuteczność pdFX u 15 osób, które ukończyły badanie, jako doskonałą u 12 pacjentów (80%) i dobrą u trzech pacjentów (20%).

Spośród 187 epizodów krwawienia w analizie skuteczności 155 krwawień (82,9%) zostało wyleczonych za pomocą jednego wlewu, 28 krwawień (15%) za pomocą dwóch wlewów, 3 krwawienia (1,6%) za pomocą trzech wlewów, a 1 krwawienie (0,5%) za pomocą czterech wlewów. Średnia wielkość dawki na wlew i dawka całkowita produktu Coagadex wyniosły odpowiednio 25,4 j.m./kg (SD, 2.4) i 30,4 j.m./kg (SD, 12.4; mediana, 25.0; IQR 24.4–26.7). Cztery epizody krwawienia u dwóch uczestników uznane zostały za niepowodzenie leczenia.

Zalecana dawka 25 j.m./kg produktu Coagadex w celu leczenia krwawienia była utrzymywana w trakcie badania dla 14 z 16 uczestników. Dwaj pozostali uczestnicy otrzymywali dawki do 30 j.m./kg i 33 j.m./kg.

W ramach postępowania prewencyjnego podano w sumie 184 wlewy produktu Coagadex. Dwóch uczestników otrzymywało rutynową profilaktykę. Jeden uczestnik, w wieku 58 lat, otrzymywał dawkę 28 j.m./kg raz w tygodniu przez 8 tygodni, a następnie 25 j.m./kg co 2 tygodnie przez ponad 5 miesięcy. Drugi uczestnik, w wieku 22 lat, otrzymywał dawkę 24,6 j.m./kg raz w tygodniu przez 8,5 miesiąca. Żaden z uczestników nie miał krwawień w tych okresach.

Dodatkowo w wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje Kulkarni 2018 oraz Oner 2018 dotyczące analizy post-hoc badania Ten01. Poniżej przedstawiono ich skróty opis.

Kulkarni 2018

Celem analizy post-hoc badania Ten01 była ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa i skuteczności koncentratu czynnika X (pdFX) u kobiet i dziewcząt z dziedzicznym niedoborem czynnika X. Z 16 pacjentów włączonych do badania Ten01, 10 to były kobiety w wieku 14–58 lat (mediana 25.5 lat), które otrzymały w sumie 267 infuzji koncentratu czynnika X. Średnie miesięczne infuzje na pacjenta były wyższe wśród kobiet i dziewcząt (2,48) niż wśród mężczyzn i chłopców (1,62). 132 epizody krwawień w populacji kobiet były leczone pdFX z 98% skutecznością. Wśród 142 zdarzeń niepożądanych u kobiet, najczęściej występującym był ból głowy. Wniosek z niniejszej analizy post-hoc jest zbieżny z badaniem głównym: koncentrat czynnika X jest dobrze tolerowany i skuteczny. Dodatkowo mimo, że kobiety i dziewczęta miały inne objawy i miejsca krwawienia niż mężczyźni i chłopcy, profil farmakokinetyczny był porównywalny.

Oner 2018

Celem analizy post-hoc badania Ten01 była ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa i skuteczności koncentratu czynnika X (pdFX) w populacji tureckiej z dziedzicznym niedoborem czynnika X. Z 16 włączonych do badania pacjentów, 6 było pacjentów tureckich. W tej populacji 60,7% krwawień było niewielkich. Do leczenia każdego krwawienia stosowano średnio 1,03 infuzji, a średnia całkowita dawka na jedno krwawienie wynosiła 25,38 j.m./kg. Pacjenci tureccy ocenili skuteczność pdFX jako doskonałą lub dobrą dla wszystkich 84 ocenianych krwawień. Badacze ocenili ogólną skuteczność pdFX jako doskonałą lub dobrą dla wszystkich badanych. W tej populacji odnotowano 51 zdarzeń niepożądanych, z czego 96% było o nasileniu łagodnym/umiarkowanym. Jedno zdarzenie niepożądane (ból w miejscu infuzji) było prawdopodobnie związane z pdFX. Wniosek z niniejszej analizy post-hoc jest zbieżny z badaniem głównym: leczenie koncentratem czynnika X jest bezpieczne i skuteczne.

Wyniki badania Ten 02 (Liesner 2018, NCT01721681, ChPL Coagadex)

Dziewięciu pacjentów ukończyło 11 cykli leczenia, w tym 2 pacjentów, którzy mieli 50 dni ekspozycji, ale zostali omyłkowo wycofani z badania przed zakończeniem 26 tygodni leczenia. Tych 2 osobników poddano ponownemu badaniu przesiewowemu i ukończyli drugi cykl leczenia zgodny z protokołem.

Średnia wieku wynosiła 7,3 lat (zakres 2,6 do 11,9). U ośmiorga dzieci występował ciężki niedobór czynnika X, a u dziewiętego uczestnika występował niedobór umiarkowany. Czworo dzieci było w wieku od 0 do 5 lat, a pięcioro w wieku od 6 do 11 lat. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Podstawowe cechy demograficzne i kliniczne – badanie Ten 02

Pacjent nr	Wiek	Płeć	Masa ciała [kg]	Typ niedoboru czynnika X	Poziom czynnika X w czasie diagnozy [IU/dL]	Najniższy odnotowany poziom czynnika X [IU/dL]	Czas od diagnozy [lata]
Pacjenci w wieku 0-5 lat							
1	3,2	K	15,1	Ciężki	1	1	3,22
2	2,7	K	12,3	Ciężki	5	2	2,67
3	3,6	M	14,2	Ciężki	1	1	3,64

4	2,6	M	12,6	Umiarkowany	2	2	2,54
Pacjenci w wieku 6-11 lat							
5	10,2	K	18,7	Ciężki	4	4	10,23
6	8,5	M	35,2	Ciężki	1	1	8,55
7	11,3	M	46,3	Ciężki	1,7	2	11,00
8	11,9	K	41,5	Ciężki	2	1	11,88
9	11,8	K	46,4	Ciężki	1	1	11,66

Przed przystąpieniem do badania 3 osoby otrzymały pdFX w ramach „programu współczucia” (ang. compassionate use). Wszyscy uczestnicy byli poddani terapii zastępczej w momencie włączenia do badania i otrzymywali rutynowe leczenie profilaktyczne w roku poprzedzającym włączenie do badania; 8 osób było leczonych innymi koncentratami zastępującymi czynnik, 5 było leczonych FFP, a 2 pacjentów było leczonych innymi produktami krwiopochodnymi. Na początku badania oceniono, że wszyscy pacjenci są narażeni na niskie ryzyko krwawienia. Podczas badania nie przeprowadzono żadnych interwencji chirurgicznych.

Łącznie podano 537 profilaktycznych wlewów (średnia 59,7 na pacjenta, zakres [47-65]). Średnia dawka całkowita (\pm SD) wyniosła $2\ 302,4 \pm 542,9$ IU/kg m.c. Biorąc powyższe pod uwagę średnia dawka profilaktyczna na pacjenta wynosiła 38,76 IU/kg m.c. (mediana 39,60 IU/kg m.c. [18,0-47,3 IU/kg m.c.], podawana średnio co $3,1 \pm 0,5$ dnia [2-8 dni]). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Profilaktyczne zastosowanie pdFX u poszczególnych pacjentów - badanie Ten 02

Pacjent nr	Planowana dawka profilaktyczna	Całkowita liczba profilaktycznych podań pdFX	Rzeczywisty czas pomiędzy kolejnymi podaniami dawki średnia [zakres]	Rzeczywista dawka średnia IU/kg m.c., [zakres]	Liczba krwawień
Pacjenci w wieku 0-5 lat					
1	44,0 IU/kg m.c. co 3 dni	60	3,0 [3-3]	43,23 [42,1-44,0]	1
2	38,6 IU/kg m.c. co 3 dni	61	3,0 [3-3]	38,37 [38,0-38,6]	0
3	33,5 IU/kg m.c. co 3 dni	60	3,1 [3-4]	32,69 [31,3-42,8]	0
4	47,6 IU/kg m.c. 2 razy na tyg.	58	3,1 [3-7]	46,25 [40,3-48,4]	0
Pacjenci w wieku 6-11 lat					
5	50,8 IU/kg m.c. co 3 dni	63	3,0 [2-4]	47,34 [40,1-50,1]	0
6	40,5 IU/kg m.c. 3 razy w tyg.	65	2,8 [2-7]	39,60 [38,0-40,5]	5
7	41,0 IU/kg m.c. co 3 dni	61	3,0 [3-3]	39,45 [34,9-41,0]	0
8	43,4 IU/kg m.c. co 4 dni	47	4,1 [4-8]	43,93 [43,4-44,6]	4
9	18,1 IU/kg m.c. co 3 dni	62	3,0 [2-4]	18,00 [16,2-18,1]	0
Łącznie		537	3,1 \pm 0,5 [2-8]	38,76 \pm 9,0 [18,0-47,3]	10

Średnia dawka profilaktyczna u czworga dzieci w wieku poniżej 6 lat była nieznacznie wyższe niż dla starszych dzieci i wynosiła 40,1 IU/kg m.c. [32,7-46,2 IU/kg m.c.]. Dla dzieci w wieku 6-11 lat średnia dawka profilaktyczna wyniosła 37,7 [18,0-47, 3 IU/kg m.c.].

Średni czas pomiędzy kolejnymi podaniami u młodszych i starszych pacjentów był podobny w obydwu grupach i wyniósł odpowiednio 3,0 i 3,2 dni. Mediana odstępów między dawkowaniem u wszystkich dzieci wynosiła 3 dni [2-8 dni]. W horyzoncie jednego miesiąca pacjenci otrzymali średnio $9,3 \pm 1,0$ infuzji i łączna dawkę $358 \pm 79,8$ IU/kg m.c. [173-426 IU/kg m.c.]

W trakcie profilaktyki u sześciorga dzieci (66,7%) nie wystąpiły krwawienia. U trojga dzieci (33,3%) – u jednego w grupie wiekowej od 0 do 5 lat i dwojga w grupie wiekowej od 6 do 11 lat - wystąpiło łącznie 10 krwawień (6 niewielkich krwawień, 3 poważne krwawienia i jedno, dla którego nie odnotowano istotności). Były to epizody krwawienia z nosa lub pourazowe lub miesiączkowe. Średnia liczba krwawień na pacjenta na miesiąc wyniosła $0,53 \pm 0,34$.

Dla 6 krwawień zarejestrowano czas ich trwania. Czas krwawienia wyniósł od 10 do 90 minut w 2 przypadkach samoistnych krwawień z nosa oraz do 120-144 godzin w 4 przypadkach krwawienia miesiączkowego. Spośród tych 10 krwawień 4 krwawienia (3 poważne, 1 mniejsze) u 2 pacjentów (oba w wieku 6-11 lat) leczono za pomocą pdFX. Każde krwawienie leczono pojedynczym wlewem pdFX ($35,3 \pm 7,2$ IU/kg m.c.; [24,6-40,5 IU/kg m.c.]).

W leczeniu 2 z tych poważnych krwawień zarówno badacze, jak i rodzice / opiekunowie ocenili skuteczność pdFX jako doskonałą¹; trzecie poważne krwawienie nie było leczone ani oceniane w ośrodku badawczym, a rodzic/opiekun badanego nie określił tego faktu jako błąd. Jednak badacz ocenił ogólną skuteczność pdFX u tego pacjenta jako doskonałą.

W populacji zgodnej z protokołem średnie minimalne poziom czynnika X wzrósł z 7,9 IU/dL podczas badania przesiewowego do 11,1 IU/dL podczas piątej wizyty (zakres średniego poziomu czynnika X: 6,1-12,3 IU/dL). Po wizycie nr 4 wszyscy uczestnicy badania utrzymywali najniższe poziomy czynnika X powyżej 5 IU/dL.

Wyniki badania Escobar 2016

Do analizy włączono pacjentów z dwóch wieloośrodkowych, nierandomizowanych, otwartych badań prospektywnych III fazy (NCT00930176 – Ten 01; NCT01086852 – Ten 03, badania tego nie ukończono ze względu na problemy z włączeniem wymaganej liczby pacjentów). Pacjenci otrzymali wlew pdFX mający na celu podniesienie poziomu FX: C w osoczu do 70–90 IU/dL na 1–4 godziny przed zabiegiem chirurgicznym. Po operacji infuzje pdFX podawano tak często, jak było to konieczne do utrzymania FX w osoczu: C \geq 50 IU/dL. Dopuszczalna była maksymalna indywidualna dawka 60 IU/kg. Pacjentów wypisywano ze szpitala, gdy uznano, że nie są narażeni na ryzyko znacznego krwawienia z powodu operacji, a ostatnie dawki pdFX mogły być podawane w domu. W przypadku każdego pacjenta wypisanego wcześniej, wszystkie oceny przeprowadzone przy wypisie powtórzono po ostatniej dawce pdFX. Maksymalny czas trwania leczenia wynosił 21 dni.

Do analizy włączono pięciu pacjentów, którzy przeszli w sumie siedem zabiegów chirurgicznych. Spośród pięciu włączonych pacjentów czterech było mężczyznami, mediana wieku wynosiła 35 lat (zakres 14–59), a mediana masy ciała 78,4 kg (zakres 58,4–90,0). Dwóch pacjentów miało ciężki niedobór FX (podstawowe FX w osoczu: C $<$ 1 IU/dL), jeden miał umiarkowany niedobór FX (C \geq 1 i $<$ 5 IU/dL), a dwóch miało łagodny niedobór FX (C 6 IU/dL i 8 IU/dL). Obaj pacjenci z łagodnym niedoborem FX (pacjenci 1 i 2) mieli w wywiadzie krwawienie po zabiegach chirurgicznych, chorobę wieńcową (CAD) i nadciśnienie. Pacjent 1 otrzymywał profilaktyczną terapię zastępczą podczas wcześniejszych zabiegów inwazyjnych i miał w wywiadzie niewydolność zastawki aortalnej, zamknięcie tętnicy wieńcowej, zawał mięśnia sercowego, dysfunkcję rozkurczową, szmer skurczowy i hiperlipidemię. Pacjent 2 miał historię hipercholesterolemii. Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim niedoborem FX (pacjenci 3, 4 i 5) mieli historię samoistnego krwawienia, ale nie mieli żadnej innej historii medycznej związanej z leczeniem pdFX.

Z siedmiu wykonanych operacji cztery zostały określone jako duże (pacjent 1 – proteza prawego i lewego kolana; pacjent 2 - potrójny bypasz tętnic wieńcowych i ekstrakcja 6 zębów), a trzy jako małe (pacjent 3 i 4 – ekstrakcja jednego zęba; pacjent 5 – ekstrakcja dwóch zębów). Pacjent 5 został wykluczony z analizy skuteczności, ponieważ dawka pdFX podana w celu leczenia krwawienia dzień przed zabiegiem spowodowała osoczowe FX: C $>$ 20 IU/dL bezpośrednio przed dawką przedoperacyjną.

W przypadku wszystkich siedmiu operacji nie wymagano transfuzji krwi (w tym krwinek czerwonych ani płytek krwi). W przypadku pięciu z sześciu procedur analizowanych pod kątem skuteczności utrata krwi była „zgodna z oczekiwaniami”, w pozostałym zabiegu (bypasz tętnic wieńcowych) utrata krwi była „mniejsza niż oczekiwano” u typowego pacjenta bez zaburzenia krzepnięcia, poddawanego tej samej operacji. We wszystkich procedurach badacz i niezależna komisja ocenili skuteczność pdFX w zapobieganiu krwawieniom i uzyskaniu hemostazy jako „doskonałą” (parametry podobne jak u osób bez zaburzeń krzepnięcia).

Ponieważ procedura dla pacjenta 5 została wykluczona z analizy skuteczności, jej ocena jako „doskonała” została oparta na faktycznej utracie krwi podczas operacji (100 ml) w porównaniu z oczekiwaną (300 ml), wymaganie transfuzji krwi (brak), liczby epizodów krwawienia pooperacyjnego z miejsc operacyjnych lub niechirurgicznych (krwawienie ustabilizowało się pod koniec zabiegu, ale pacjent nadal wytwarzał ślinę zabarwioną krwią przez kolejne 6,25 h) oraz zmiany poziomu hemoglobiny (przed operacją), pooperacyjne i końcowe stężenie hemoglobiny wynosiło odpowiednio 12,7, 11,1 i 11,5 g/dL). Należy zauważyć, że zabieg ten był znacznie bardziej inwazyjny niż rutynowa ekstrakcja zęba ze względu na wymagane usunięcie korzeni zębowych z kości, w efekcie badany wymagał znieczulenia dożylnego i intubacji. W sześciu procedurach analizowanych pod kątem skuteczności mediana przedoperacyjnej dawki pdFX wynosiła 48,85 IU/kg (zakres 30,88–54,41), a mediana IR dla przedoperacyjnego wlewu pdFX wynosiła 2,21 IU/dL 1 na IU/kg (zakres, 1,67–2,34), co skutkuje stężeniami FX: C w osoczu na poziomie 73–134 IU/dL. W czterech dużych zabiegach chirurgicznych mediana 13 wlewów pdFX (zakres 2–15; obejmuje dawki przedoperacyjne) była podawana na zabieg, przy medianie dawki na wlew 16,1 IU/kg (zakres, 10,1–22,3), a mediana całkowitej podanej dawki 180,7 IU/kg (zakres 44,6–210,1). W dwóch mniejszych zabiegach chirurgicznych analizowanych pod kątem skuteczności, mediana wlewów wyniosła

¹ Doskonała, tj.: W okresie badania nie wystąpiły żadne małe ani duże krwawienia lub obserwowano niższą częstotliwość krwawień niż oczekiwana na podstawie historii leczenia/leczenia pacjenta

2,5 (zakres 1–4) na zabieg, przy medianie dawki na infuzję 41,5 IU/kg (zakres, 32–51), a mediana całkowitej dawki wyniosła 89,2 IU/kg (zakres 51,4–127). Podczas operacji nie podawano żadnych dodatkowych wlewów pdFX ani nie podawano jednocześnie innych produktów zawierających FX. Kwas traneksamowy był stosowany jako dodatek do terapii pdFX u wszystkich z wyjątkiem pacjenta 4. Pacjenci 1 i 2 przyjmowali aspirynę rutynowo jako profilaktyka przeciwzakrzepowa w CAD. Pacjent 2 otrzymał dodatkową okołochirurgiczną profilaktykę przeciwzakrzepową z powodu potrójnego bypasowania tętnic wieńcowych, otrzymując heparynę (15 000 jednostek) w dniu zabiegu, tinzaparynę (4 500 jednostek) następnego dnia oraz zwiększoną dawkę aspiryny (150–300 mg) od dnia operacji do zakończenia badania. Pacjent 1 został wypisany ze szpitala wcześniej, a pozostali pacjenci zostali wypisani po ostatnim wlewie pdFX.

Pomimo niższych poziomów FX: C obserwowanych u pacjentów 1 i 2, hemostaza była utrzymywana podczas i po każdej operacji. Pacjenci 1 (endoprotezoplastyka lewego kolana), 3 i 5 otrzymali dawki przedoperacyjne oparte na opublikowanym wówczas ogólnym FX IR wynoszącym 1,5 IU/dL na IU/kg. Rzeczywiste IR u tych pacjentów przekraczały 1,5 IU/dL na IU/kg, co skutkowało przedoperacyjnymi poziomami FX: C w osoczu, które były znacznie powyżej nominalnego normalnego poziomu 100 IU/dL, pomimo tego nie zgłoszono żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa.

4.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa - koncentrat czynnika X

Wyniki badania Ten 01 (Austin 2016, clinical trials NCT00930176, ChPL Coagadex)

Łącznie w badaniu Ten01 odnotowano 173 zdarzeń (zgodnie z clinical trials NCT00930176, zgodnie z publikacją Austin 2016 było 176 zdarzeń) niepożądanych w obserwowanej populacji.

Tabela 19. Poważne zdarzenia niepożądane – badanie Ten 01 [NCT00930176]

Lokalizacja		Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń
Razem		6/16 (37,5%)	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Anemia	2/16 (12,5%)	4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zapalenie błony śluzowej żołądka	1/16 (6,25%)	1
Infekcje i zarażenia	Zapalenie płuc	1/16 (6,25%)	1
	Zakażenie szpitalne	1/16 (6,25%)	1
	Ropień zęba	1/16 (6,25%)	1
	Wrzody żołądka wywołane przez Helicobacter	1/16 (6,25%)	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Krwotok po zabiegu	1/16 (6,25%)	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	1/16 (6,25%)	1
	Krwotok do mięśni	1/16 (6,25%)	1
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenie	1/16 (6,25%)	1
Zaburzenia układu rozrodczego	Bóle menstruacyjne	1/16 (6,25%)	1
	Menorrhagia	1/16 (6,25%)	1

W badaniu Ten01 odnotowano poważne zdarzenia niepożądane łącznie u 6 pacjentów (37,5%). Najczęściej występującym poważnym zdarzeniem niepożądanym była anemia, którą zarejestrowano u 2 pacjentów (12,5%).

Tabela 20. Inne zdarzenia niepożądane na podstawie – badanie Ten 01 [NCT00930176]

Lokalizacja		Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń
Razem		15/16 (93,75%)	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Anemia z niedoboru żelaza	1/16 (6,25%)	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ból w nadbrzuszu	1/16 (6,25%)	1
	Zaparcia	1/16 (6,25%)	2
	Biegunka	1/16 (6,25%)	1
	Choroba refluksowa przełyku	2/16 (12,50%)	2
	Zapalenie dziąseł	1/16 (6,25%)	1
	Nudności	2/16 (12,50%)	6
	Odynophagia	1/16 (6,25%)	3
	Ból zęba	1/16 (6,25%)	1
	Wymioty	2/16 (12,50%)	2
Zaburzenia ogólne	Zmęczenie	1/16 (6,25%)	2
	Rumień w miejscu infuzji	1/16 (6,25%)	2
	Ból w miejscu infuzji	1/16 (6,25%)	1
	Złe samopoczucie	1/16 (6,25%)	2
	Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	1/16 (6,25%)	1
	Obrzęk obwodowy	1/16 (6,25%)	2
	Gorączka	1/16 (6,25%)	2
	Obrzęk	1/16 (6,25%)	1
	Wrzód	2/16 (12,50%)	2
Krwik w miejscu nakłucia naczynia	1/16 (6,25%)	1	
Zaburzenia układu immunologicznego	Pokrzywka	1/16 (6,25%)	2
Infekcje i zarażenia	Zapalenie oskrzeli	1/16 (6,25%)	1
	Zapalenie pęcherza	2/16 (12,50%)	2
	Infekcja grzybicza	1/16 (6,25%)	1

	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	7/16 (43,75%)	11
	Infekcja jamy ustnej	1/16 (6,25%)	1
	Zapalenie kości i szpiku	1/16 (6,25%)	1
	Zapalenie ucha środkowego	2/16 (12,50%)	2
	Infekcja dróg oddechowych	1/16 (6,25%)	1
	Infekcja zęba	1/16 (6,25%)	1
	Infekcja górnych dróg oddechowych	4/16 (25%)	9
	Zakażenie dróg moczowych	1/16 (6,25%)	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Kontuzja	1/16 (6,25%)	2
	Upadek	1/16 (6,25%)	1
	Uraz głowy	1/16 (6,25%)	1
	Uraz stawów	2/16 (12,50%)	2
	Oparzenie termiczne	1/16 (6,25%)	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przeciążenie płynami	1/16 (6,25%)	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	5/16 (31,25%)	14
	Ból pleców	6/16 (37,50%)	10
	Ból w pachwinie	1/16 (6,25%)	1
	Sztywność stawów	1/16 (6,25%)	1
	Skurcze mięśni	2/16 (12,50%)	2
	Ból mięśniowo-szkieletowy	3/16 (18,75%)	3
	Sztywność mięśniowo-szkieletowa	1/16 (6,25%)	1
	Ból mięśni	2/16 (12,50%)	2
	Ból szyi	1/16 (6,25%)	4
	Choroba zwyrodnieniowa stawów	1/16 (6,25%)	1
	Ból kończyn	6/16 (37,50%)	8
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	1/16 (6,25%)	1
	Ból głowy	8/16 (50%)	14
	Migrena	1/16 (6,25%)	2
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	1/16 (6,25%)	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Kamica nerkowa	1/16 (6,25%)	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	1/16 (6,25%)	1
	Duszność	1/16 (6,25%)	1
	Zatkany nos	1/16 (6,25%)	1
	Ból jamy ustnej i gardła	1/16 (6,25%)	1
	Tachypnoea	1/16 (6,25%)	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	1/16 (6,25%)	2
	Alergiczne zapalenie skóry	1/16 (6,25%)	1
	Świąd	1/16 (6,25%)	1
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak	1/16 (6,25%)	2
	Niedociśnienie	4/16 (25%)	4

W badaniu Ten01 odnotowano inne zdarzenia niepożądane łącznie u 15 pacjentów (93,75%). Najczęściej występującym innym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy u 8 pacjentów (50%), odnotowano 14 zdarzeń, spośród których pięciu badanych zgłosiło pojedyncze zdarzenie, dwóch pacjentów zgłosiło dwa, a jeden pacjent zgłosił 5 zdarzeń. Wszystkie 14 przypadków bólu głowy było łagodne i żadne nie zostało uznano jako związane z badanym lekiem.

Dodatkowo często występujące AEs to: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła u 7 pacjentów (43,75%) oraz ból pleców i ból kończyn u 6 pacjentów (37,5%).

Sześć zdarzeń niepożądanych (3,4% wszystkich zdarzeń) u dwóch pacjentów zostało uznane przez badacza za prawdopodobnie związane z pdFX. Jeden pacjent zgłosił dwa razy zmęczenie, dwa przypadki rumienia w miejscu infuzji i jeden przypadek bólu pleców, natomiast drugi pacjent zgłosił jeden przypadek bólu w miejscu infuzji przed podaniem dawki. Zdarzenia te miały łagodne nasilenie, z wyjątkiem jednego przypadku umiarkowanego zmęczenia. Częstotliwość zgłaszania innych zdarzeń niepożądanych wyniosła 5%

Wyniki badania Ten 02 (Liesner 2018)

W ciągu 665 dni ekspozycji w populacji objętej analizą bezpieczeństwa, łącznie odnotowano 28 AE u 8 (88,9%) uczestników badania, z których żadnego nie uznano za związanego z leczeniem pdFX. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej,

Tabela 21. Raportowane zdarzenia całkowite – badanie Ten 02

Zdarzenie niepożądane (AE)	Pacjenci N=9, n (%)	Zdarzenia N=28, n (%)
Jakiegokolwiek AE	8	28 (100)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	3 (33,3)	4 (14,3)
Gorączka	3 (33,3)	4 (14,3)
Kaszel	3 (33,3)	3 (10,7)
Ból kończyny	2 (22,2)	3 (10,7)
Infekcja wirusowa	2 (22,2)	2 (7,1)
Zmniejszony apetyt	1 (11,1)	2 (7,1)
Inne*	5 (55,6)	10 ((35,7)

*Obejmuje zdarzenia niepożądane związane z bolesnym miesiączkowaniem, bólem głowy, podwyższeniem temperatury i bielactwem (każde wystąpiło raz u jednego pacjenta) oraz anemią, nosicielstwem chorób bakteryjnych, grypą, letargiem, zakażeniem dolnych dróg oddechowych i nieżytem nosa (każde wystąpiło raz u tego samego pacjenta).

Wszystkie zgłoszone AE miały nasilenie łagodne (26/28; 92,9%) lub umiarkowane (2/28; 7,1%). U jednego pacjenta wystąpiły 2 poważne AE (zakażenie dolnych dróg oddechowych i grypa) wymagające hospitalizacji; żadnego poważnego AE nie uznano za związanego z leczeniem pdFX i oba ustąpiły. Podczas badania nie odnotowano żadnego zgonu, ani innych poważnych zdarzeń niepożądanych.

W trakcie badania nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian w czynnościach życiowych, badaniach fizykalnych ani pomiarach laboratoryjnych, a także nie zaobserwowano dowodów na rozwój inhibitora FX. Ponadto nie zgłaszano reakcji w miejscu infuzji, niezależnie od drogi podania (urządzenie do centralnego dostępu żylnego, n = 6; indywidualne infuzje, n = 3).

Wyniki badania Escobar 2016

W badaniu odnotowano łącznie 31 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w okresie okołoperacyjnym, żadne nie zostało uznane za związane z badanym lekiem bądź jako reakcja nadwrażliwości. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń zakrzepowych ani innych dowodów aktywacji krzepnięcia. Wystąpiły dwa poważne zdarzenia niepożądane. Pacjent 4 doświadczył ropnia zęba, który rozpoczął się przed hospitalizacją w celu usunięcia zęba i został uznany za niezwiązany z leczeniem pdFX. Pacjent 5 był hospitalizowany przez noc z powodu krwawienia po złożonej procedurze wymagającej znieczulenia dożylnego i intubacji w celu usunięcia dwóch zębów. Krwawienie uznano za związane z zabiegiem, a nie z leczeniem pdFX, dla którego skuteczność hemostatyczna została oceniona przez badacza i DRK jako doskonała.

Po zabiegu u pacjenta 5 zaobserwowano spadek hematokrytu do poziomu minimalnego wynoszącego 32%, jednak badacz nie uznał tego za wystarczająco istotne, aby zaklasyfikować go jako zdarzenie niepożądane. Po operacji stężenie hemoglobiny spadło poniżej dolnej granicy normy u pacjentów 1 (każdy zabieg – protezy obu kolan), 2 (przeszczep pomostowania tętnic wieńcowych) i 5 (ekstrakcja 2 zębów), jednak żaden z poziomów nie został uznany przez badacza za klinicznie istotny. Nie zaobserwowano żadnych innych istotnych klinicznie trendów w parametrach hematologicznych ani chemii klinicznej. Wszystkie wyniki dla inhibitora były ujemne, nie wykryto serokonwersji wirusowych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (zdarzenia niepożądane stanowiące $\geq 5\%$ wszystkich zdarzeń niepożądanych).

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane stanowiące $\geq 5\%$ wszystkich zdarzeń niepożądanych – Escobar 2016.

Zdarzenie niepożądane (AE)	Pacjenci (%); N=5	Procedury (%); N=7	Zdarzenia (%); N=31
Zaparcie	2 (40)	3 (43)	3 (10)
Niestrawność	2 (40)	3 (43)	3 (10)
Nudności	1 (20)	2 (29)	2 (7)
Obrzęk obwodowy	1 (20)	2 (29)	2 (7)
Ból w czasie zabiegu	1 (20)	2 (29)	2 (7)
Dyskomfort po zabiegu	1 (20)	1 (14)	2 (7)

4.3.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa - PCC

Bannow 2018

Cel: Przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący leczenia i zapobiegania krwawieniom okołoporodowym u kobiet z wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Metodyka: Autorzy przeglądu zrobili przegląd literatury za pomocą bazy MEDLINE. Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu odpowiednich terminów Medical Subject Headings (MeSH) dla każdego dziedzicznego zaburzenia w połączeniu z wyszukiwaniem słów kluczowych (ciąża, poród, krwotok poporodowy). Selekcję publikacji przeprowadzono na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji. Istotne dane zostały wyekstrahowane. Ze względu na brak badań interwencyjnych włączono badania obserwacyjne kohortowe i serie przypadków.

Wyniki: W badaniu retrospektywnym i przeglądzie literatury odnotowano, że w 11 przypadkach ciąży u pacjentek z ciężkim niedoborem czynnika X, 9 miało powikłania przy porodzie lub u 8 pacjentek bezpośrednio po porodzie ze względu na nadmierne krwawienie pomimo terapii zastępczej. W innym przeglądzie literatury odnotowano łącznie 24 ciąży u 15 kobiet. Dwie kobiety w okresie ciąży stosowały profilaktykę, zaczynając już od 6 tygodnia w przypadku powikłań krwotocznych. Objawy zostały opanowane, ale nie zostały rozwiązane. Profilaktykę zastępczą zastosowano przed porodem u 15 z 24 kobiet z ciężkim niedoborem czynnika X i tylko u dwóch zgłoszono nieprawidłowe krwawienia. Profilaktyka obejmowała FFP w pięciu przypadkach, PCC w dziewięciu i nieznanego źródła czynnika w jednym. Zagrożający życiu PPH (krwotok poporodowy) stwierdzono u dwóch z trzech kobiet, które nie otrzymały profilaktyki zastępczej. Poziomy docelowe nie zostały jasno określone w tych badaniach.

Wnioski: Według autorów przeglądu, wydaje się, że profilaktyka może być korzystna u kobiet w ciąży, ale optymalny próg jest niejasny i wysokiej jakości. Brak jest danych prospektywnych. Obecnie dostępny jest koncentrat czynnika X, ale nie odnotowano jego zastosowania w ciąży.

Todd 2009

Cel: Przegląd literatury dotyczący długoterminowej profilaktyki w rzadkich, dziedzicznych niedoborach czynników krzepnięcia.

Metodyka: Autorzy przeglądu wykonali wyszukiwanie w bazie MEDLINE, od 195 r. do października 2008 r. przy użyciu haseł wyszukiwania: profilaktyka w połączeniu z rzadkimi wrodzonymi niedoborami czynników krzepnięcia. Zidentyfikowane artykuły podczas wyszukiwania poddano selekcji pod kątem stosowania długoterminowego w przeciwieństwie do profilaktyki krótkotrwałej lub chirurgicznej. Wyekstrahowano istotne dane. Język publikacji ograniczono do: angielskiego, francuskiego, niemieckiego i japońskiego. Nie odnaleziono badań RCT ani porównawczych. Oprócz dwóch wielośrodkowych, prospektywnych badań profilaktyki niedoboru FXIII, zidentyfikowane publikacje to opisy przypadku lub serie przypadków. Rekomendacje wg GRADE.

Wyniki: Do przeglądu odnośnie niedoboru czynnika X włączono 12 opisów i serii przypadków, w tym 23 pacjentów. 21 pacjentów otrzymało PCC, jeden pacjent był leczony produktem Danazol, a jeden FFP. W jednym przypadku, pacjent z wyjściową wartością FX 4,4 j.m./dl i „częstym” krwawieniem było kontrolowane przez 1-2 jednostki FFP na tydzień przez 4 lata, następnie pacjent zaczął otrzymywać produkt Danazol 600 mg dziennie, zmniejszając do 400 mg po wystąpieniu zaburzeń czynności wątroby. FX wzrósł do 30% po roku, a podanie FFP zostało wstrzymane bez dalszego krwawienia. Przerwanie terapii lekiem Danazol wiązało się z ponownym pojawieniem się problemów z krwawieniem, chociaż poziom FX pacjenta w tym czasie nie został określony. W jednej serii przypadków, 2 dzieci otrzymywało PCC (1 dwa razy w tygodniu i 2 raz w tygodniu). Spontaniczne krwawienie występowało tylko przy schematach raz w tygodniu, co wymagało zwiększenia profilaktyki do dwóch razy w tygodniu u jednego dziecka. W innej serii przypadków kontrola krwawienia wymagała podania 2-3 razy w tygodniu PCC. Ogółem u 17 pacjentów otrzymujących profilaktycznie PCC 2-3 razy w tygodniu, 4 pacjentów miało jakiegokolwiek problemy z krwawieniem. Natomiast każdy z 12 pacjentów otrzymujących profilaktykę raz w tygodniu lub rzadziej miał problemy krwotoczne, więc u niektórych z nich częstość dawkowania została zwiększona. Trzech pacjentów zmarło z powodu ICH podczas profilaktyki PCC (2 otrzymywało raz w tygodniu). Najniższa zgłaszana częstość dawkowania to trzy razy w miesiącu, dwie osoby z takim dawkowaniem doznały „uciążliwego” krwotoku. Nie ma doniesień o rozwoju inhibitorów u pacjentów otrzymujących długoterminową profilaktykę PCC. Jedynym zgłoszonym powikłaniem zakrzepowym była niewielka skrzeplina.

Wnioski: Profilaktyka PCC w związku z niedoborem czynnika X wydaje się bezpieczna i skuteczna. Należy to wziąć pod uwagę u osób z ciężkimi krwawieniami (stopień rekomendacji: 2C). Nie ma wystarczających danych odnośnie FFP i produktu Danazol.

Karabel 2013 (seria przypadków)

Liczba pacjentów: 15 (7 kobiet, 8 mężczyzn), w tym 11 otrzymało PCC

Metodyka: Autorzy publikacji ocenili retrospektywnie akta 15 pacjentów, u których zdiagnozowano niedobór czynnika X w ciągu ostatnich 4 lat. Następnie z każdym pacjentem rozmawiał lekarz (nt. objawów, komplikacji).

Forma leczenia: PCC z dodatkiem heparyny (KASKADIL)

Wyniki: PCC był preferowany u 11 (73,3%) pacjentów otrzymujących profilaktykę. Nie odnotowano żadnych komplikacji podczas stosowania PCC. Jedna osoba miała nawracające krwawienie śródczaszkowe pomimo początkowej terapii 1-2 razy w tygodniu, dlatego zwiększono częstość podania do 3 razy w tygodniu i pacjent nie ma objawów przez ostatnie 4 miesiące. W jednym przypadku wystąpił krwotok podpajęczynówkowy, a w jednym krwawienie z przewodu pokarmowego, pomimo początkowej profilaktyki raz w tygodniu, dlatego zwiększono częstość podania do dwóch razy w tygodniu i nie wystąpiły żadne objawy odpowiednio w ciągu 8 miesięcy i 3 miesięcy. W pozostałych przypadkach nie było objawów podczas profilaktyki PCC raz w tygodniu.

Wniosek: PCC z dodatkiem heparyny (KASKADIL) może być bezpiecznie stosowany w skutecznej profilaktyce pacjentów z niedoborem czynnika X.

Dodatkowo odnaleziono przegląd systematyczny Spilipoulous 2019 włączający badania, w których stosowano m.in. PCC oraz czynnik X, wyniki zostały przedstawione w rozdziale 4.2.2.1.

4.3.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo w wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono publikację Zimowski 2020 (retrospektywna seria przypadków). Poniżej przedstawiono główne wyniki.

Zimowski 2020

Cel: Szczegółowe omówienie klinicznego zastosowania koncentratu czynnika X (pdFX) u noworodków i niemowląt z niedoborem czynnika X (FXD).

Metodyka: Retrospektywna seria przypadków 4 noworodków z umiarkowanym i ciężkim niedoborem czynnika X leczonych koncentratem czynnika X w 4 instytucjach (USA). W poszczególnych instytucjach przeprowadzono wyszukiwanie w elektronicznej dokumentacji medycznej w celu zidentyfikowania pacjentów w wieku 0-36 miesięcy z umiarkowanym lub ciężkim niedoborem czynnika X (FX: $C \leq 5$ j.m./dl), którzy byli leczeni pdFX od 1 stycznia 2016 r. do 30 listopada 2019 r.

Wyniki: U wszystkich badanych pacjentów odnotowano ciężkie krwawienie w pierwszym tygodniu życia. Po leczeniu ostrego krwawienia, rozpoczynano leczenie profilaktyczne pdFX średnio po 29 dniach życia w dawce 69 j.m./kg co 48 godzin. Wartość odzysku przyrostowego (IR) u 3 niemowląt wynosiła średnio 1,42 j.m./dl na j.m./kg (min-max: 1,06-1,67 j.m./dl na j.m./kg). U jednego pacjenta wystąpiły powikłania zakrzepowe w przebiegu sepsy. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 26,5 miesiąca, u żadnego pacjenta nie wystąpiły epizody krwawienia śródcyklicznego. Badanie potwierdza stosowanie pdFX u noworodków i niemowląt. Autorzy badania sugerują, że możliwe jest stosowanie większego dawkowania pdFX 70-80 j.m./kg co 48 godzin, w oparciu o najmniejszą dostępną wielkość fiołki.

Wnioski: Ze względu na zmienność IR, przy ustalaniu dawkowania w tej grupie wiekowej należy uważnie monitorować aktywność czynnika X.

W ramach wyszukiwania dla PCC odnaleziono przegląd systematyczny włączający badania, w których stosowano m.in. czynnik X.

Spilipoulous 2019

Cel: Przegląd systematyczny mający na celu zbadanie problemów ginekologicznych i powikłań położniczych u kobiet z wrodzonym niedoborem czynnika X.

Metodyka: Autorzy wykonali przegląd w bazach: PUBMED, MEDLINE i EMBASE od 1960 do 2018 roku przy użyciu haseł wyszukiwania: wrodzony niedobór czynnika X i kobieta lub ciąża. Nie ustalono ograniczeń językowych. Do przeglądu włączono 49 publikacji (opisy przypadku i serie przypadków). Autorzy przeglądu wyszukiwali z publikacji informacji szczególnie o: poronieniach, krwawieniach w ciąży, okres ciąży w momencie krwawienia/poronienia, stosowanie leczenia profilaktycznego przed i w trakcie ciąży, rodzaj porodu, leczenie hemostatyczne podczas porodu, okres ciąży w momencie porodu, obecność krwotoku poporodowego i powikłań, a także informacje dotyczące noworodków.

Wyniki: Ogółem zidentyfikowano 332 kobiety, 30 kobiet w 30 opisach przypadków i 302 kobiety w 19 seriach przypadków. Obfite krwawienie miesięczkowe było częstym objawem epizodów krwawienia, odnotowane łącznie u 72/284 kobiet (25%). 46/72 (64%) kobiet wymagało produktów krwiopochodnych (35 świeżo mrożonego osocza (FFP), 2 koncentratów kompleksu protrombiny (PCC) i 9 koncentratów FX) i 7/72 (10%) przypadków wymagało transfuzji krwi. Łącznie do przeglądu włączono 19 kobiet (30 przypadków ciąży). 4 ciąży zakończyły się poronieniem, ale tylko w jednym przypadku zastosowano leczenie profilaktyczne (koncentrat czynnika X). Krwawienie z dróg rodnych podczas ciąży odnotowano u 4 pacjentek. We wszystkich przypadkach podawano PCC w celu opanowania krwawienia i kontynuowano jako profilaktykę po krwawieniu. W żadnym przypadku nie doszło do poronienia, ale w dwóch przypadkach miał miejsce poród przedwczesny w 25 i 34 tygodniu, z czego dziecko urodzone w 25 tygodniu nie przeżyło. W czterech przypadkach odnotowano inne objawy krwawienia w czasie ciąży, w tym krwiomocz, krwawienie z nosa, wylew krwi do stawów i krwawienie z błon śluzowych. Leczenie tych przypadków obejmowało podanie FFP w dwóch przypadkach oraz PCC w dwóch przypadkach. Profilaktykę stosowano w okresie prenatalnym u 7 kobiet (w tym 4 przypadki opisane wyżej). W trzech przypadkach zastosowano profilaktykę od wczesnej ciąży (pdFX – 1 pacjentka, ale poroniła, PCC – 1 pacjentka, nie podano informacji w trzecim przypadku, obie urodziły zgodnie z terminem). 17 przypadków ciąży nie było

objętych profilaktyką w okresie ciąży (2 kobiety poroniły, 6 kobiet urodziło przed terminem, 2 noworodki zmarły po porodzie). Profilaktykę stosowano podczas porodu i położu u 14 kobiet, natomiast 16 kobiet nie otrzymało takiego leczenia. W ośmiu ciążach PCC stosowano profilaktycznie (z dawkami od 1500 do 2000 j.m. 2/3 x tydzień w 3 przypadkach). FFP podawano profilaktycznie w trzech przypadkach i pdFX w dwóch przypadkach, a w jednym przypadku nie określono używanego produktu.

Wnioski: Kobiety z niedoborem czynnika X są narażone na zwiększone ryzyko obfitego krwawienia podczas miesiączki i owulacji, a także komplikacji w ciąży i krwotoku poporodowego. W zapobieganiu i leczeniu tych powikłań konieczna jest współpraca w wielodyscyplinarnym zespole (ginekolog, perinatolog i hematolog).

4.3.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Coagadex):

- Najczęstsze działania niepożądane:

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ból pleców, rumień w miejscu infuzji, zmęczenie i ból w miejscu infuzji.

Nie stwierdzono działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Działaniami niepożądanymi, które występowały z największą częstotliwością, były rumień w miejscu podania wlewu, ból w miejscu podania wlewu, zmęczenie i ból pleców.

Reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioworuchowy, pieczenie i kłucie w miejscu podania wlewu, dreszcze, zaczerwienienie, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwowano rzadko przy leczeniu hemofilii innego typu, lecz mogą one w pewnych przypadkach rozwinąć się w ciężką reakcję anafilaktyczną (w tym wstrząs).

W badaniach klinicznych dotyczących produktu Coagadex nie zgłoszono reakcji nadwrażliwości, reakcji alergicznych ani anafilaktycznych.

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Obizur

Nadwrażliwość

Możliwe jest występowanie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego, włącznie ze wstrząsem anafilaktycznym. Produkt leczniczy Coagadex zawiera śladowe ilości białek ludzkich innych niż czynnik X. Pacjentów należy poinformować o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, takich jak obrzęk naczynioworuchowy, stan zapalny w miejscu podania wlewu (np. pieczenie, kłucie, rumień), dreszcze, kaszel, zawroty głowy, gorączka, zaczerwienienie, uogólniona pokrzywka, ból głowy, pokrzywka, spadek ciśnienia, apatia, bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, świąd, wysypka, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech. Pacjentów należy poinstruować, by w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów natychmiast przerwali stosowanie produktu i skontaktowali się z lekarzem. W razie wstrząsu należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych w zakresie leczenia wstrząsów.

Inhibitory

Powstawanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnik X jest możliwym powikłaniem w leczeniu osób z niedoborem czynnika X.

Zasadniczo wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym Coagadex powinni być ściśle monitorowani pod kątem powstawania inhibitorów przez stosowanie właściwej obserwacji klinicznej i testów laboratoryjnych. Jeśli nie uzyskuje się oczekiwanego poziomu aktywności czynnika X lub jeśli krwawienia nie udaje się kontrolować oczekiwaną dawką należy przeprowadzić oznaczenie stężenia inhibitora czynnika X.

Czynniki zakaźne

Standardowe środki zapobiegające zakażeniom w wyniku stosowania produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują dobór dawców, kontrolę poszczególnych partii i pul osocza pobranych od dawców w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz włączenie skutecznych kroków mających na celu dezaktywację/usunięcie wirusów. Pomimo tych działań przy podawaniu leków wytworzonych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przekazania czynników zakaźnych. Dotyczy to również wszelkich nieznanymi lub nowo powstających wirusów i innych patogenów.

Podjęte środki uznaje się za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus HIV, HBV i HCV, oraz dla wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B19.

Uzasadnione może być szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B pacjentów, którzy regularnie lub w powtarzanych cyklach otrzymują produkty z czynnikiem X pochodzącym z ludzkiego osocza.

Zdecydowanie zaleca się, by przy każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego Coagadex zapisać nazwę i numer serii produktu w celu powiązania pacjenta z serią produktu.

Zawartość sodu

Coagadex zawiera maksymalnie 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) sodu. Należy uwzględnić to w przypadku pacjentów, których obowiązuje dieta z kontrolą spożycia sodu.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Coagadex opublikowanych na stronach internetowych:

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

URPL, EMA i FDA

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Coagadex.

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Coagadex przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Agencja wzięła pod uwagę brak specjalnych terapii przeciw niedoborowi czynnika X i stwierdziła, że Coagadex jest skuteczny w leczeniu i profilaktyce krwawienia u pacjentów cierpiących na to schorzenie. Działania niepożądane leku Coagadex uznano za możliwe do opanowania i mające nasilenie łagodne lub umiarkowane. Biorąc jednak pod uwagę wyjątkową rzadkość schorzenia, baza danych dotyczących bezpieczeństwa jest niewielka i nie przewiduje się zarejestrowania rzadkich epizodów w trakcie badań klinicznych.

Baza VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase dla leku Coagadex. Najczęściej raportowane działania niepożądane leku Coagadex to: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego i oddechowego.

Tabela 23. Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2
Zaburzenia układu nerwowego	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Nieprawidłowości w wynkach laboratoryjnych	1
Zaburzenia naczyniowe	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia serca	1
Zaburzenia żołądka i jelit	1
Zaburzenia układu immunologicznego	1

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data ostatniej aktualizacji 07.12.2020 r.]

4.4. Komentarz Agencji

Biorąc pod uwagę wskazanie przedstawione w Zleceniu MZ w niniejszym raporcie rozpatrywano wskazanie pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Coagadex, tj.: w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia oraz w postępowaniu okołoperacyjnym u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X. Dodatkowo zgodnie z ChPL Coagadex populacja nie jest ograniczona pod względem wieku.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 badania pierwotne, prospektywne: Ten 01 (Austin 2016), Ten 02 (Liesner 2018) oraz Escobar 2016. Dodatkowo włączono dwie analizy post-hoc badania Ten 01 (Kulkarni 2018, Oner 2018). Agencja odnalazła także jedną retrospektywną serię przypadków (Zimowski 2020).

W wyniku wyszukiwania dla komparatora - PCC odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (Bannow 2018, Spiliopoulos 2019, Todd 2009) oraz serię przypadków (Karabel 2013).

Skuteczność pdFX

Ten 01

Produkt Coagadex został uznany za dobry (7,5%) lub doskonały (90,9%) w leczeniu 98% epizodów krwawienia. Spośród 10 pacjentów, którzy odwiedzili ośrodek badawczy w celu oceny klinicznej 42 krwawień, 97,6% krwawień zostało uznanych przez badaczy za zakończone sukcesem terapeutycznym. Badacze ocenili ogólną skuteczność pdFX u 15 osób, które ukończyły badanie, jako doskonałą u 12 pacjentów (80%) i dobrą u trzech pacjentów (20%).

Spośród 187 epizodów krwawienia w analizie skuteczności 155 krwawień (82,9%) zostało wyleczonych za pomocą jednego wlewu, 28 krwawień (15%) za pomocą dwóch wlewów, 3 krwawienia (1,6%) za pomocą trzech wlewów, a 1 krwawienie (0,5%) za pomocą czterech wlewów. Cztery epizody krwawienia u dwóch uczestników uznane zostały za niepowodzenie leczenia.

Ten 02

W trakcie profilaktyki u sześciorga dzieci (66,7%) nie wystąpiły krwawienia. U trojga dzieci (33,3%) – u jednego w grupie wiekowej od 0 do 5 lat i dwojga w grupie wiekowej od 6 do 11 lat - wystąpiło łącznie 10 krwawień (6 niewielkich krwawień, 3 poważne krwawienia i jedno, dla którego nie odnotowano istotności).

W leczeniu 2 z tych poważnych krwawień zarówno badacze, jak i rodzice / opiekunowie ocenili skuteczność pdFX jako doskonałą; trzecie poważne krwawienie nie było leczone ani oceniane w ośrodku badawczym, a rodzic/opiekun badanego nie określił tego faktu jako błąd. Jednak badacz ocenił ogólną skuteczność pdFX u tego pacjenta jako doskonałą.

Escobar 2016

W przypadku wszystkich siedmiu operacji nie wymagano transfuzji krwi (w tym krwinek czerwonych ani płytek krwi). W przypadku pięciu z sześciu procedur analizowanych pod kątem skuteczności utrata krwi była „zgodna z oczekiwaniami”, w pozostałym zabiegu (bypas tętnic wieńcowych) utrata krwi była „mniejsza niż oczekiwano” u typowego pacjenta bez zaburzenia krzepnięcia, poddawanego tej samej operacji. We wszystkich procedurach badacz i niezależna komisja ocenili skuteczność pdFX w zapobieganiu krwawieniom i uzyskaniu hemostazy jako „doskonałą” (parametry podobne jak u osób bez zaburzeń krzepnięcia).

Bezpieczeństwo pdFX

Ten 01

Łącznie w badaniu Ten01 odnotowano 173 zdarzeń (zgodnie z clinical trials NCT00930176, zgodnie z publikacją Austin 2016 było 176 zdarzeń) niepożądanych w obserwowanej populacji.

Ten 02

W ciągu 665 dni ekspozycji w populacji objętej analizą bezpieczeństwa, łącznie odnotowano 28 AE u 8 (88,9%) uczestników badania, z których żadnego nie uznano za związane z leczeniem pdFX.

Escobar 2016

W badaniu odnotowano łącznie 31 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w okresie okołoperacyjnym (7 procedur), żadne nie zostało uznane za związane z badanym lekiem bądź jako reakcja nadwrażliwości. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń zakrzepowych ani innych dowodów aktywacji krzepnięcia.

Skuteczność i bezpieczeństwo PCC

Zgodnie z odnalezionymi publikacjami dla PCC: profilaktyka PCC w związku z niedoborem czynnika X wydaje się bezpieczna i skuteczna, także u kobiet w ciąży, jednak brak jest danych prospektywnych.

5. Możliwość realizacji w ramach budżetu Programu

Zgodnie ze zleceniem MZ, podmiot odpowiedzialny odmówił przygotowania analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej terapii, argumentując, że niedobór czynnika X jest chorobą sierocą, docelowa populacja do stosowania leku jest bardzo mała i w wybranych krajach poddany leczeniu jest zaledwie jeden pacjent. Tym samym wykonana analiza ma charakter poglądowy, ponieważ Agencji nie dostarczono informacji dot. rzeczywistej ceny jednostkowej produktu leczniczego Coagadex.

W toku prac nad opracowaniem Agencja wystąpiła do NCK (pismo nr OT.4320.35.2019.MR.2 z dnia 13.11.2020) z prośbą o przekazanie danych nt. liczby pacjentów, zastosowanych schematów leczenia, liczby podań czynnika, ilości wykorzystanego czynnika, oraz kosztów z nimi związanych u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X. Do dnia zakończenia prac nad raportem Agencji nie przekazano ww. danych.

W zleceniu MZ wskazano, iż opinię Agencji należy wydać w oparciu „o ocenę skuteczności klinicznej w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwości realizacji w ramach budżetu Programu”. Należy pamiętać, iż budżet Narodowego Programu jest budżetem zamkniętym. Koszty całkowite interwencji na poszczególne lata przedstawiono w rozdziale 3.1.2.1. „Wnioskowany sposób finansowania”.

Metodyka i dane źródłowe

Biorąc pod uwagę znaczne braki danych źródłowych tj. kosztów jednostkowych pdFX oraz informacji kosztowych na temat obecnie stosowanych koncentratów w rozważanej jednostce chorobowej (wymaganych do oszacowania kosztów scenariusza istniejącego), w niniejszym raporcie zestawiono oszacowane całkowite koszty ponoszone na PCC w ramach Narodowego Programu z oszacowanymi, na podstawie dostępnych danych, kosztami leczenia pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika X za pomocą pdFX.

Zużycie czynników

Całkowitą liczbę jednostek PCC na rok (uwzględniono dane za 2021 rok) zużywanych w ramach Programu Narodowego autorzy programu określili na 1 200 000 j.m. Należy wskazać, że PCC jest również zakupywany w celu leczenia innych jednostek chorobowych, zgodnie z modułem nr 1 programu i ChPL Prothromplex Total NF, wymagających podania czynnika II, VII, IX i X.

Ilość stosowanego pdFX w leczeniu pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X określono na podstawie całkowitych dawek oraz masy ciała pacjentów prezentowanych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu (Liesner 2018 - leczenie profilaktyczne dzieci, Austin 2016 - leczenie na żądanie i krótkoterminowa profilaktyka osób powyżej 12 rż.).

Dodatkowo oszacowano całkowitą ilość pdFX stosowaną podczas zabiegów chirurgicznych małych i dużych na podstawie pracy Escobar 2016, w którym uczestniczyli pacjenci w wieku od 14 do 59 lat. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Dane wejściowe – zużycie czynników

Parametr	Ilość zużywanego czynnika [IU]		Źródło
PCC			
Liczba jednostek PCC na rok 2021	1 200 000		Narodowy Program
pdFX			
Całkowita dawka na rok na pacjenta, dzieci <12 rż, leczenie profilaktyczne	115 657,87		Szacunki Agencji na podstawie Liesner 2018
Całkowita dawka na rok na pacjenta, pacjenci >=12 rż, leczenie na żądanie i krótkoterminowa profilaktyka	45 807		Szacunki Agencji na podstawie: Austin 2016
Całkowita dawka na zabieg	Mały zabieg	6 300,49	Szacunki Agencji na podstawie: Escobar 2016
	Duży zabieg	12 859,00	

Koszty

Koszty jednostkowe PCC określono na podstawie wyników przetargów przeprowadzanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia. Wyniki trzech ostatnio przeprowadzonych przetargów

wskazują, iż cena jednostkowa PCC jest stabilna, dlatego w analizie uwzględniono wyniki najbardziej aktualnego przetargu².

Ustalenie ceny jednostkowej pdFX było utrudnione. Wykonano niesystematyczne wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki www.google.pl uwzględniając hasła: [„coagadax”+”price”] oraz [„coagadax”+”cost”]. Odnaleziono trzy źródła kosztu leku Coagadex, które uwzględniono w niniejszej analizie. Ceny podane w walutach obcych (funt szterling oraz dolar amerykański przeliczono na PLN uwzględniając kursy średnie walut obcych NBP na dzień 09.12.2020 r.³). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Dane wejściowe – koszty czynników

Parametr	Koszt [PLN/IU]	Źródło
PCC	0,90	Wyniki przetargu ZZP-212/20
pdFX	4,4094	https://www.blinkhealth.com/coagadex [dostęp: 09.12.2020 r.]
	20,7014	NHS England, https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/commissioning-policy-human-coagulation-factor/user_uploads/human-coagulation-impact-assessment.pdf [dostęp: 09.12.2020 r.]
	18,5668	Medicaid Data Warehouse, https://www.health.ny.gov/health_care/medicaid/redesign/2017/docs/2017-03-06_ndc.pdf [dostęp: 09.12.2020 r.]

Populacja

Całkowitą liczbę pacjentów w Polsce z populacji docelowej określono na podstawie danych Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (przedstawionych w rozdziale 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”), tj. 25 pacjentów. Następnie na podstawie danych dla regionu Kraków, przedstawionych przez eksperta klinicznego [redacted] określono odsetek dorosłych pacjentów wymagających leczenia na żądanie + profilaktyki (4/11 – 36%, przyjęto, iż opowiada im populacja pracy Austin 2016) oraz odsetka dzieci wymagających leczenia profilaktycznego (2/11 – 18%, przyjęto, iż opowiada im populacja pracy Liesner 2018). Oszacowane proporcje pacjentów uwzględniono następnie dla całkowitej liczby pacjentów w Polsce uzyskując średnią liczbę pacjentów wymagających poszczególnych typów leczenia.

Wyniki

Tabela 26. Możliwość realizacji w ramach budżetu Programu - wyniki

PCC					
Ilość zużywanego czynnika wg NPLH [IU]		Całkowity koszt PCC w ramach Narodowego Programu - 2021 rok [mln PLN]			
1 200 000,00		1,08			
pdFX					
Parametr	Liczba pacjentów [średnia]	Całkowita ilość zużywanego czynnika [IU]	Koszt pdFX, wg źródła ceny jednostkowej pdFX [mln PLN]		
			NHS England	Medicaid Data Warehouse	www.blinkhealth
Dorośli na żądanie + profilaktyka	9,1	416 426,84	8,62	7,73	1,84
Dzieci profilaktyka	4,5	525 717,58	10,88	9,76	2,32
Łącznie	13,6	942 144,42	19,50	17,49	4,15
Leczenie podczas zabiegów [tys. PLN]					
Mały zabieg		6 300,49	130,4	117,0	27,8
Duży zabieg		12 859,00	266,2	238,8	56,7

Oszacowane koszty stosowania PCC w ramach Narodowego Programu na rok 2021 wynoszą 1,08 mln PLN. Oszacowane łączne koszty stosowania pdFX na rok w populacji docelowej wynoszą od 4,15 mln PLN do 19,50 mln PLN w zależności od uwzględnionego źródła kosztu jednostkowego pdFX.

² ZZP-212/20 - <https://zpprzyzmyz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmyz/demand/notice/public/19635/details> [dostęp: 09.12.2020 r.]

ZZP-202/20 - <https://zpprzyzmyz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmyz/demand/notice/public/18497/details> [dostęp: 09.12.2020 r.]

ZZP-88/20 - <https://zpprzyzmyz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmyz/demand/notice/public/13599/details> [dostęp: 09.12.2020 r.]

³ <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html> [dostęp: 09.12.2020 r.]

Dodatkowo koszty leczenia pdFX podczas zabiegów (nieuwzględnione w wynikach przedstawionych powyżej) mogą kształtować się w zakresie 27,8-130,4 tys. PLN dla małych zabiegów oraz w zakresie 56,7-266,2 tys. PLN dla dużych zabiegów w zależności od uwzględnionego źródła kosztu jednostkowego pdFX.

Wnioski i ograniczenia

Szacunki wskazują, iż zastosowanie leczenia pdFX w populacji docelowej wiązałoby się z wielokrotnym zwiększeniem kosztów leczenia pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X (skala zależy od uwzględnionego źródła kosztu jednostkowego pdFX). Należy mieć na uwadze, iż analiza ma charakter poglądowy biorąc pod uwagę znaczne braki danych źródłowych tj. kosztów jednostkowych pdFX oraz informacji kosztowych na temat obecnie stosowanych koncentratów w rozważanej jednostce chorobowej (wymaganych do oszacowania kosztów scenariusza istniejącego).

Ograniczeniem jest również założenie, iż 100% populacji docelowej będzie leczonych za pomocą pdFX. W rzeczywistości wprowadzanie pdFX w populacji docelowej będzie zachodziło stopniowo i lek niekoniecznie pdFX będzie stosowany u wszystkich pacjentów z populacji docelowej.

Należy także pamiętać, iż podczas stosowania PCC, zgodnie z ChPL Prothromplex Total NF „istnieje ryzyko zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), zwłaszcza podczas podawania wielokrotnego”. Podczas gdy w ChPL Coagadex nie wskazano na występowanie ww. działania niepożądanego.

6. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Coagadex (ludzki X czynnik krzepnięcia krwi) w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia oraz w postępowaniu okołoperacyjnym u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 24.11.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Coagadex, factor X, FX, pdFX oraz human coagulation factor X. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Jedynie na stronie walijskiej AWMSG⁴ odnaleziono informację, iż w przypadku braku przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku, Coagadex nie może zostać zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales (publiczna służba zdrowia, National Health Service) w przedmiotowym wskazaniu.

⁴ <https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-human-coagulation-factor-x-coagadex-2910/> [dostęp: 24.11.2020 r.]

7. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.12.2019, znak OIPZ.078.2.2019.KP (data wpływu do AOTMiT 17.12.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.) w przedmiocie włączenia koncentratu czynnika X do leczenia chorych z niedoborem czynnika X, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 w oparciu o ocenę skuteczności klinicznej w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwości realizacji w ramach budżetu Programu.

Zgodnie ze zleceniem MZ, podmiot odpowiedzialny odmówił przygotowania analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej terapii, argumentując, że niedobór czynnika X jest chorobą sierocą, docelowa populacja do stosowania leku jest bardzo mała i w wybranych krajach poddany leczeniu jest zaledwie jeden pacjent. Podmiot odpowiedzialny poinformował, że pomimo przeprowadzenia stosownego badania klinicznego dotyczącego bardzo małej populacji i wykazania efektywności i bezpieczeństwa leku, nie jest w stanie przekazać wnioskowanych danych, w szczególności odnoszących się do ekonomiki zdrowia.

Problem zdrowotny

Niedobór czynnika X to rzadkie genetyczne zaburzenie krwi, które powoduje, że normalny proces krzepnięcia trwa dłużej niż zwykle. To powoduje, że krwawienie występuje przez dłuższy czas. Czynnikiem X to białko krzepnięcia (zwane także czynnikiem krzepnięcia). Czynnikiem X, który jest wytwarzany (syntetyzowany) w wątrobie, ostatecznie wchodzi w interakcje z innymi czynnikami krzepnięcia i niektórymi komórkami lub substancjami, np. płytkami krwi lub fibrynogenem, aby pomóc w tworzeniu skrzepu. Niedobór czynnika X jest spowodowany zmiennością (mutacją) w genie F10.

Niedobór czynnika X występuje z częstością 1/500 000.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w populacji pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika X wskazuje się na możliwość stosowania PCC i FFP/SD-FFP.

Skuteczność kliniczna

Ten 01

Produkt Coagadex został uznany za dobry (7,5%) lub doskonały (90,9%) w leczeniu 98% epizodów krwawienia. Spośród 10 pacjentów, którzy odwiedzili ośrodek badawczy w celu oceny klinicznej 42 krwawień, 97,6% krwawień zostało uznanych przez badaczy za zakończone sukcesem terapeutycznym. Badacze ocenili ogólną skuteczność pdFX u 15 osób, które ukończyły badanie, jako doskonałą u 12 pacjentów (80%) i dobrą u trzech pacjentów (20%).

Spośród 187 epizodów krwawienia w analizie skuteczności 155 krwawień (82,9%) zostało wyleczonych za pomocą jednego wlewu, 28 krwawień (15%) za pomocą dwóch wlewów, 3 krwawienia (1,6%) za pomocą trzech wlewów, a 1 krwawienie (0,5%) za pomocą czterech wlewów. Średnia wielkość dawki na wlew i dawka całkowita produktu Coagadex wyniosły odpowiednio 25,4 j.m./kg (SD, 2.4) i 30,4 j.m./kg (SD, 12.4; mediana, 25.0; IQR 24.4–26.7). Cztery epizody krwawienia u dwóch uczestników uznane zostały za niepowodzenie leczenia.

Ten 02

W trakcie profilaktyki u sześciorga dzieci (66,7%) nie wystąpiły krwawienia. U trojga dzieci (33,3%) – u jednego w grupie wiekowej od 0 do 5 lat i dwojga w grupie wiekowej od 6 do 11 lat - wystąpiło łącznie 10 krwawień (6 niewielkich krwawień, 3 poważne krwawienia i jedno, dla którego nie odnotowano istotności).

W leczeniu 2 z tych poważnych krwawień zarówno badacze, jak i rodzice / opiekunowie ocenili skuteczność pdFX jako doskonałą; trzecie poważne krwawienie nie było leczone ani oceniane w ośrodku badawczym, a rodzic/opiekun badanego nie określił tego faktu jako błąd. Jednak badacz ocenił ogólną skuteczność pdFX u tego pacjenta jako doskonałą.

Escobar 2016

W przypadku wszystkich siedmiu operacji nie wymagano transfuzji krwi (w tym krwinek czerwonych ani płytek krwi). W przypadku pięciu z sześciu procedur analizowanych pod kątem skuteczności utrata krwi była „zgodna

z oczekiwaniami”, w pozostałym zabiegu (bypas tętnic wieńcowych) utrata krwi była „mniejsza niż oczekiwano” u typowego pacjenta bez zaburzenia krzepnięcia, poddawanego tej samej operacji. We wszystkich procedurach badacz i niezależna komisja ocenili skuteczność pdFX w zapobieganiu krwawieniom i uzyskaniu hemostazy jako „doskonałą” (parametry podobne jak u osób bez zaburzeń krzepnięcia).

Analiza bezpieczeństwa

Ten 01

Łącznie w badaniu Ten01 odnotowano 173 zdarzeń (zgodnie z clinical trials NCT00930176, zgodnie z publikacją Austin 2016 było 176 zdarzeń) niepożądanych w obserwowanej populacji.

Ten 02

W ciągu 665 dni ekspozycji w populacji objętej analizą bezpieczeństwa, łącznie odnotowano 28 AE u 8 (88,9%) uczestników badania, z których żadnego nie uznano za związane z leczeniem pdFX.

Escobar 2016

W badaniu odnotowano łącznie 31 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w okresie okołooperacyjnym (7 procedur), żadne nie zostało uznane za związane z badanym lekiem bądź jako reakcja nadwrażliwości. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń zakrzepowych ani innych dowodów aktywacji krzepnięcia.

Możliwość realizacji w ramach budżetu Programu

Oszacowane koszty stosowania PCC w ramach Narodowego Programu na rok 2021 wynoszą 1,08 mln PLN. Oszacowane łączne koszty stosowania pdFX na rok w populacji docelowej wynoszą od 4,15 mln PLN do 19,50 mln PLN w zależności od uwzględnionego źródła kosztu jednostkowego pdFX.

Dodatkowo koszty leczenia pdFX podczas zabiegów (nieuwzględnione w wynikach przedstawionych powyżej) mogą kształtować się w zakresie 27,8-130,4 tys. PLN dla małych zabiegów oraz w zakresie 56,7-266,2 tys. PLN dla dużych zabiegów w zależności od uwzględnionego źródła kosztu jednostkowego pdFX.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Jedynie na stronie walijskiej AWMSG odnaleziono informację, iż w przypadku braku przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku, Coagadex nie może zostać zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales (publiczna służba zdrowia, National Health Service) w przedmiotowym wskazaniu.

Uwagi dodatkowe

Agencja nie zgłasza uwag dodatkowych.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Austin 2016**
NCT00930176 Austin SK, Kavakli K, Norton M, Peyvandi F, Shapiro A; FX Investigators Group. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency. *Haemophilia*. 2016 May;22(3):419-25. doi: 10.1111/hae.12893. Epub 2016 Mar 8. PMID: 27197801.
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00930176. A Study Investigating Treatment Factor X in People With Factor X Deficiency, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00930176?view=results> [dostęp: 07.12.2020 r.]
- Bannow 2018** Bannow BS, Konkle BA. Inherited Bleeding Disorders in the Obstetric Patient. *Transfus Med Rev*. 2018 Oct;32(4):237-243. doi: 10.1016/j.tmr.2018.06.003. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30097224.
- Escobar 2016** M A Escobar, G Auerswald, S Austin, J N Huang, M Norton, C M Millar; Experience of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency undergoing surgery. *Haemophilia* 2016 Sep;22(5):713-20. doi: 10.1111/hae.12954. Epub 2016 May 24
- Karabel 2013** Karabel M, Söker M, Yıldırım AT, Oymak Y, Kelekçi S, Karabel D. The clinical findings and prophylactic treatment in children with factor X deficiency. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Nov;30(8):717-22. doi: 10.3109/08880018.2013.782380. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23560890.
- Kulkarni 2018** Ku karni R, James AH, Norton M, Shapiro A. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a new high-purity factor X concentrate in women and girls with hereditary factor X deficiency. *J Thromb Haemost*. 2018 May;16(5):849-857. doi: 10.1111/jth.13983. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29460388.
- Liesner 2018** Liesner R, Akanezi C, Norton M, Payne J. Prophylactic treatment of bleeding episodes in children <12 years with moderate to severe hereditary factor X deficiency (FXD): Efficacy and safety of a high-purity plasma-derived factor X (pdFX) concentrate. *Haemophilia*. 2018 Nov;24(6):941-949. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.13500> [dostęp: 07.12.2020 r.]
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01721681. A Study to Investigate Bio Product Laboratory Ltd (BPL's) Factor X in the Prophylaxis of Bleeding in Children <12 Years <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721681> [dostęp: 07.12.2020 r.]
- Oner 2018** Öner AF, Celkan T, Timur Ç, Norton M, Kavaklı K. Use of a High-Purity Factor X Concentrate in Turkish Subjects with Hereditary Factor X Deficiency: Post Hoc Cohort Subanalysis of a Phase 3 Study. *Turk J Haematol*. 2018 May 25;35(2):129-133. doi: 10.4274/tjh.2017.0446. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29545231; PMCID: PMC5972335.
- Spiliopoulos 2019** Spiliopoulos D, Kadir RA. Congenital Factor X deficiency in women: A systematic review of the literature. *Haemophilia*. 2019 Mar;25(2):195-204. doi: 10.1111/hae.13729. PMID: 30901144
- Todd 2009** Todd T, Perry DJ. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. *Haemophilia*. 2010 Jul 1;16(4):569-83. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02118.x. Epub 2009 Nov 11. PMID: 19906159.
- Zimowski 2020** Zimowski, KL, McGuinn, CE, Abajas, YL, Schultz, CL, Kaicker, S, Batsuli, G. Use of plasma-derived factor X concentrate in neonates and infants with congenital factor X deficiency. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2551–2556. <https://doi.org/10.1111/jth.14985>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BCSH 2014** Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014 Nov;167(3):304-26. doi: 10.1111/bjh.13058. Epub 2014 Aug 6.
- Jain 2018** Jain S, Acharya SS. Management of rare coagulation disorders in 2018. *Transfus Apher Sci*. 2018 Dec;57(6):705-712.
- MASAC 2020** Medical and Scientific Advisory Council. Masac Recommendations Concerning Products Licensed For The Treatment Of Hemophilia And Other Bleeding Disorders (Revised February 2020). MASAC Document #263 https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/263_treatment.pdf [dostęp: 30.11.2020 r.]
- Menegatti 2019** Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood*. 2019 Jan 31;133(5):415-424. doi: 10.1182/blood-2018-06-820738. Epub 2018 Dec 17.
- RCOG 2017** Pavord S, Rayment R, Madan B, Cumming T, Lester W, Chalmers E, Myers B, Maybury H, Tower C, Kadir R on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy. Green-top Guideline No. 71. *BJOG* 2017; 124:e193–e263.
- Zawilska 2011** Zawilska K, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Podolak-Dawidziak M, Undas A, Windyga J, Zdziarska J w imieniu Grupy ds. Hem Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia. *Hematologia* 2011;2(4):303-310.

Pozostałe publikacje

- AWMSG 2016** The All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG advice. human coagulation factor X (Coagadex®). June 2016. <https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-human-coagulation-factor-x-coagadex-2910/> [dostęp: 24.11.2020 r.]

ChPL Coagadex	Charakterystyka Produktu leczniczego Coagadex. Ostatnia aktualizacja 04.04.2016 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/coagadex-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.12.2020 r.]
ChPL Prothromplex Total NF	Charakterystyka Produktu leczniczego Prothromplex Total NF. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 stycznia 2016 r.
Narodowy Program	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023. Aktualizacja 18.06.2020 r. https://www.gov.pl/attachment/47bfe1b5-e0c1-4e1c-b7f9-314c1c0642b1 [dostęp: 01.12.2020 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.
Skala NICE	Quality assessment for Case series. NICE. 2003 https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 [dostęp: 07.12.2020 r.]

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji - pdfX

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.11.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	#14 AND #22	17
#22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	37
#21	„X concentrate”	28
#20	„FX concentrate”	99
#19	„factor X concentrate”	13
#18	„pdFX”	10
#17	„plasma-derived FX”	8
#16	„plasma-derived Factor X”	9
#15	„Coagadex”	1
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	630
#13	"FXD"[Title/Abstract]	46
#12	"Factor X Deficiencies"[Title/Abstract]	7
#11	"stuart-prower deficiency"[Title/Abstract]	2
#10	"stuart prower deficiency"[Title/Abstract]	2
#9	"stuart-prower factor deficiency"[Title/Abstract]	12
#8	"stuart prower factor deficiency"[Title/Abstract]	12
#7	"Factor 10 Deficiency"[Title/Abstract]	0
#6	"Factor Ten Deficiency"[Title/Abstract]	0
#5	"Factor Ten Deficiencies"[Title/Abstract]	0
#4	"hereditary FX deficiency"[Title/Abstract]	7
#3	"hereditary factor X deficiency"[Title/Abstract]	15
#2	"Factor X Deficiency"[MeSH Terms]	508
#1	"Factor X Deficiency"	592

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 20.11.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	#14 AND #22	7
#22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	99
#21	„X concentrate” :ti,ab,kw	30
#20	FX concentrate:ti,ab,kw	67
#19	„factor X concentrate”:ti,ab,kw	11
#18	pdFX:ti,ab,kw	3
#17	plasma-derived FX:ti,ab,kw	6
#16	plasma-derived Factor X:ti,ab,kw	9
#15	Coagadex:ti,ab,kw	0
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1762
#13	FXD:ti,ab,kw	1
#12	Factor X Deficiencies:ti,ab,kw	382
#11	stuart-prower deficiency:ti,ab,kw	1
#10	stuart prower deficiency:ti,ab,kw	1
#9	stuart-prower factor deficiency:ti,ab,kw	1
#8	stuart prower factor deficiency:ti,ab,kw	1
#7	Factor 10 Deficiency:ti,ab,kw	1468
#6	Factor Ten Deficiency:ti,ab,kw	111
#5	Factor Ten Deficiencies:ti,ab,kw	122
#4	hereditary FX deficiency:ti,ab,kw	5
#3	hereditary factor X deficiency:ti,ab,kw	10
#2	Factor X Deficiency[MeSH descriptor: explode all trees]	2
#1	Factor X Deficiency:ti,ab,kw	379

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 20.11.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	#14 AND #22	119
#22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	267
#21	X concentrate.af	166
#20	FX concentrate.af	92
#19	factor X concentrate.af	97
#18	pdFX.af	50
#17	plasma-derived FX.af	56
#16	plasma-derived Factor X.af	50
#15	Coagadex.af	21
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1569
#13	FXD.ab,kw,ti.	133
#12	Factor X Deficiencies.ab,kw,ti.	29
#11	stuart-prower deficiency.ab,kw,ti.	4
#10	stuart prower deficiency.ab,kw,ti.	4
#9	stuart-prower factor deficiency.ab,kw,ti.	17
#8	stuart prower factor deficiency.ab,kw,ti.	17
#7	Factor 10 Deficiency.ab,kw,ti.	1
#6	Factor Ten Deficiency.ab,kw,ti.	0
#5	Factor Ten Deficiencies.ab,kw,ti.	0
#4	hereditary FX deficiency.ab,kw,ti.	25
#3	hereditary factor X deficiency.ab,kw,ti.	62
#2	exp blood clotting factor 10 deficiency/	834
#1	Factor X Deficiency.ab,kw,ti.	1123

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji - PCC

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – PCC (data wyszukiwania: 08.12.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	#14 AND #32	53
#32	#31 OR #30 OR #29 OR #28 OR #27 OR #26 OR #25 OR #24 OR #23 OR #22 OR #21 OR #20 OR #19 OR #18 OR #17 OR #16 OR #15	12 994
#31	"Prothrombinum multiplex humanum"	0
#30	"Konyne"	31
#29	"Beriplex"	54
#28	"Prothromplex"	16
#27	"Octaplex"	38
#26	"Autoplex-T"	11
#25	"Prothrombinex"	24
#24	"Proplex"	22
#23	"Prothromplex-Immuno"	2
#22	"cofact"	9
#21	"PPSB"	121
#20	"factor IX complex"	64
#19	"PCCs"	891
#18	"PCC"	10 903
#17	"prothrombin complex concentrates"[Supplementary Concept]	1 118
#16	"prothrombin complex concentrates"	1 600
#15	"prothrombin complex concentrate"	1 182
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	630
#13	"FXD"[Title/Abstract]	46
#12	"Factor X Deficiencies"[Title/Abstract]	7
#11	"stuart-prower deficiency"[Title/Abstract]	2
#10	"stuart prower deficiency"[Title/Abstract]	2
#9	"stuart-prower factor deficiency"[Title/Abstract]	12

#8	"stuart prower factor deficiency"[Title/Abstract]	12
#7	"Factor 10 Deficiency"[Title/Abstract]	0
#6	"Factor Ten Deficiency"[Title/Abstract]	0
#5	"Factor Ten Deficiencies"[Title/Abstract]	0
#4	"hereditary FX deficiency"[Title/Abstract]	7
#3	"hereditary factor X deficiency"[Title/Abstract]	15
#2	"Factor X Deficiency"[MeSH Terms]	508
#1	"Factor X Deficiency"	592

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – PCC (data wyszukiwania: 08.12.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	#14 AND #32	15
#32	#31 OR #30 OR #29 OR #28 OR #27 OR #26 OR #25 OR #24 OR #23 OR #22 OR #21 OR #20 OR #19 OR #18 OR #17 OR #16 OR #15	651
#31	"Prothrombinum multiplex humanum":ti,ab,kw	0
#30	"Konyne":ti,ab,kw	1
#29	"Beriplex":ti,ab,kw	26
#28	"Prothromplex":ti,ab,kw	4
#27	"Octaplex":ti,ab,kw	10
#26	"Autoplex-T":ti,ab,kw	0
#25	"Prothrombinex":ti,ab,kw	3
#24	"Proplex":ti,ab,kw	5
#23	"Prothromplex-Immuno":ti,ab,kw	0
#22	"cofact":ti,ab,kw	14
#21	"PPSB":ti,ab,kw	7
#20	"factor IX complex":ti,ab,kw	4
#19	"PCCs":ti,ab,kw	74
#18	"PCC":ti,ab,kw	525
#17	"prothrombin complex concentrates"[Supplementary Concept]:ti,ab,kw	0
#16	"prothrombin complex concentrates":ti,ab,kw	189
#15	"prothrombin complex concentrate":ti,ab,kw	189
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1776
#13	FXD:ti,ab,kw	1
#12	Factor X Deficiencies:ti,ab,kw	384
#11	stuart-prower deficiency:ti,ab,kw	1
#10	stuart prower deficiency:ti,ab,kw	1
#9	stuart-prower factor deficiency:ti,ab,kw	1
#8	stuart prower factor deficiency:ti,ab,kw	1
#7	Factor 10 Deficiency:ti,ab,kw	1480
#6	Factor Ten Deficiency:ti,ab,kw	111
#5	Factor Ten Deficiencies:ti,ab,kw	122
#4	hereditary FX deficiency:ti,ab,kw	5
#3	hereditary factor X deficiency:ti,ab,kw	10
#2	Factor X Deficiency[MeSH descriptor: explode all trees]	2
#1	Factor X Deficiency:ti,ab,kw	381

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – PCC (data wyszukiwania: 08.12.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	#14 AND #32	240
#32	#31 OR #30 OR #29 OR #28 OR #27 OR #26 OR #25 OR #24 OR #23 OR #22 OR #21 OR #20 OR #19 OR #18 OR #17 OR #16 OR #15	34 882
#31	Prothrombinum multiplex humanum.ab,kw,ti.	0
#30	Konyne.ab,kw,ti.	71
#29	Beriplex.ab,kw,ti.	256
#28	Prothromplex.ab,kw,ti.	72
#27	Octaplex.ab,kw,ti.	198
#26	Autoplex-T.ab,kw,ti.	26
#25	Prothrombinex.ab,kw,ti.	94
#24	Proplex.ab,kw,ti.	47
#23	Prothromplex-Immuno.ab,kw,ti.	5
#22	cofact.ab,kw,ti.	51
#21	PPSB.ab,kw,ti.	311
#20	factor IX complex.ab,kw,ti.	158
#19	PCCs.ab,kw,ti.	2 648
#18	PCC.ab,kw,ti.	27 017
#17	exp prothrombin complex/	4 607
#16	prothrombin complex concentrates.ab,kw,ti.	2 585
#15	prothrombin complex concentrate.ab,kw,ti.	4 635
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1581
#13	FXD.ab,kw,ti.	135
#12	Factor X Deficiencies.ab,kw,ti.	29
#11	stuart-prower deficiency.ab,kw,ti.	4
#10	stuart prower deficiency.ab,kw,ti.	4
#9	stuart-prower factor deficiency.ab,kw,ti.	17
#8	stuart prower factor deficiency.ab,kw,ti.	17
#7	Factor 10 Deficiency.ab,kw,ti.	1
#6	Factor Ten Deficiency.ab,kw,ti.	0
#5	Factor Ten Deficiencies.ab,kw,ti.	0
#4	hereditary FX deficiency.ab,kw,ti.	25
#3	hereditary factor X deficiency.ab,kw,ti.	62
#2	exp blood clotting factor 10 deficiency/	841
#1	Factor X Deficiency.ab,kw,ti.	1132