

INAR

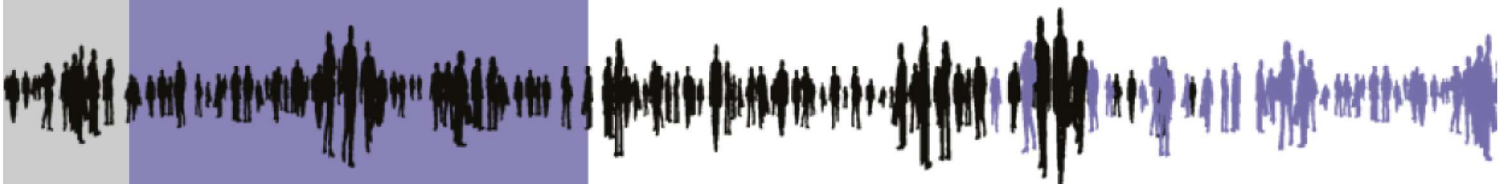
A CERTARA COMPANY

Adynovi®
(rurioktokog alfa pegol)
stosowany w zapobieganiu
krwawieniom u dzieci w wieku
od 12 do 18 lat z ciężką
hemofilią A (wrodzonym
niedoborem czynnika VIII) -
analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, marzec 2021 r.

© Copyright by Institut Arcana Sp. z o.o



SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów	5
1. Cel i metodyka	7
2. Populacja	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Definicja.....	8
2.3. Etiologia i patogenezę	8
2.4. Rozpoznanie	9
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	10
2.6. Jakość życia.....	14
2.7. Epidemiologia choroby.....	15
2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	16
2.9. Aktualna praktyka kliniczna	17
2.9.1. Wytyczne postępowania terapeutycznego w hemofilii typu A	19
2.9.2. Finansowanie leczenia substytucyjnego cz. FVIII wśród dzieci z hemofilią typu A w Polsce.....	22
.....	24
3. Interwencja oceniana	26
3.1. Informacje o ocenianej interwencji.....	27
3.1.1. Substancja czynna.....	27
3.1.2. Właściwości farmakodynamiczne	27
3.1.3. Wskazanie do stosowania.....	27
3.1.4. Dawkowanie i sposób podania	27
3.1.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania Adynovi®.....	29
3.1.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	30
3.1.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	30
3.1.8. Przeciwwskazania	30
3.1.9. Działania niepożądane	30
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	31
3.3. Profilaktyka spersonalizowana	32
3.3.1. Rola profilaktyki spersonalizowanej	32
3.3.2. MyPKFiT	33
4. Interwencje opcjonalne.....	37

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	37
4.2. Charakterystyka technologii opcjonalnych	37
4.2.1. Beriate®	37
4.2.2. Immunate®	39
4.2.3. Octanate®	40
4.2.4. Advate®	41
4.2.5. NovoEight®	44
4.2.6. Afstyla®	46
4.2.7. Elocta®	48
5. Efekty zdrowotne	51
6. Rodzaj i jakość dowodów	52
7. Podsumowanie APD – schemat PICO(S)	53
8. Piśmiennictwo	55
9. Spis tabel	58

INDEKS SKRÓTÓW

ABR	Roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>Annual Bleeding Rate</i>)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AHCDO	<i>Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation</i>
AJBR	Roczny wskaźnik krwawień dostawowych (ang. <i>annual joint bleeding rate</i>)
AIFA	Włoska Agencja Farmaceutyczna (<i>Agenzia Italiana del Farmacia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
AsBR	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (z ang. <i>Annualized Spontaneous Bleeding Rate</i>)
AUC	Pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWMSG	Walijska agencja HTA (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
BU	Jednostka Bethesda (ang. <i>bethesda unit</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BPA	Czynniki krzepnięcia omijające inhibitor (z ang. <i>Bypassing Agents</i>)
BT	Czas krwawienia (z ang. <i>Bleeding Time</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowia (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDC	Agencja rządowa, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DDAVP	1-deamino-8-D-argininowazopresyna (desmopresyna)
EAHAD	European Association for Haemophilia and Associated Disorders
ED	Liczba dni ekspozycji (ang. <i>exposure days</i>)
EHL	Koncentrat czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (z ang. <i>Extended Half-Life</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Aмерыkański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FVIII	Czynnik VIII (ang. <i>Factor VIII</i>)
HAS	Wyższy Urząd ds. Zdrowia (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i>)
HFNZ	<i>Haemophilia Foundation of New Zealand</i>
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (ang. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej (ang. <i>Immune Tolerance Induction</i>)
IVR	Odzysk in vivo (z ang. <i>Incremental In Vivo Recovery</i>)
MASAC	<i>Medical and Scientific Advisory Council</i>
MD	Średnia różnic (ang. <i>Mean difference</i>)
MTP	Pacjenci minimalnie leczeni (an. <i>Minimally Treated Patients</i>)
NHC	<i>National Haemophilia Council</i>

NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ODD	Otwarta Baza Leków (ang. <i>Open Drug Database</i>)
PBS	Program Świadczeń Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pdVIII	Osoczo pochodny koncentrat czynnika VIII (ang. <i>Plasma-Derived Factor VIII</i>)
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)
PICOS	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PK	Farmakokinetyka (ang. <i>Pharmacokinetics</i>)
PT	Czas protrombinowy (z ang. <i>Prothrombin Time</i>)
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
Px	Profilaktyka (ang. <i>Prophylaxis</i>)
PxO	Profilaktyka okołozabiegowa
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
rFVIII	Rekombinowany czynnik VIII (ang. <i>Recombinant Factor VIII</i>)
RM = MRI	rezonans magnetyczny, MR lub MRI, (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TT	Czas trombinowy (z ang. <i>Thrombine Time</i>)
TXA	Kwas traneksamowy (z ang. <i>Tranexamic Acid</i>)
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TK = CT	tomografia komputerowa, TK lub CT, (ang. <i>computed tomography</i>)
TLV	szwedzka agencja HTA (ang. <i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>)
UE	Unia Europejska
UKHCDO	<i>United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VIII:C	Koagulacyjna aktywność czynnika VIII (z ang. <i>Coagulation Activity</i>)
WFH	World Federation of Haemophilia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (ang. *scoping*) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Adynovi®** w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” opisanego jako załącznik B.15 do Obwieszczenia MZ [3]. Substancją czynną wnioskowanego produktu jest **rurioktokog alfa pegol**, zaś wnioskowanym wskazaniem jest zastosowanie produktu leczniczego Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej u dzieci w wieku od ukończenia 12 lat do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z zaleceniami w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, rodzaj włączanych badań).

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Produkt leczniczy **Adynovi®** (rurioktokog alfa pegol), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, miałby być finansowany w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Adynovi®** w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [3]. Substancją czynną wnioskowanego produktu jest **rurioktokog alfa pegol**, zaś wnioskowanym wskazaniem jest zastosowanie produktu leczniczego **Adynovi®** w ramach profilaktyki spersonalizowanej u dzieci w wieku od ukończenia 12 roku życia do 18 roku życia z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Wnioskowane wskazanie **zawiera się we wskazaniu** zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego **Adynovi®** [1].

2.2. Definicja

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu [7]. Istota choroby jest niedobór lub brak czynnika krzepnięcia VIII [7].

Kod ICD-10: **D.66** Dziedziczny niedobór czynnika VIII. Hemofilia A widnieje na listach chorób rzadkich [6].

Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII wyróżnia:

- Łagodną postać hemofilii, gdzie aktywność cz. VIII wynosi >5% do <40%, lub ≥40% przyjętej normy, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII);
- Umiarkowaną postać hemofilii, gdzie aktywność FVIII stanowi od 1% do 5% przyjętej normy;
- Ciężką postać hemofilii, gdzie aktywność FVIII stanowi <1% przyjętej normy [7].

2.3. Etiologia i patogenez

Hemofilia jest chorobą genetyczną, dziedziczną recesywnie i związaną z płcią. Geny, których dotyczy mutacja, związane są z chromosomem X. Oznacza to, że chorują tylko mężczyźni, kobiety zaś są bezobjawowymi nosicielkami [7].

Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) i ma wielkość 186 000 par zasad (base pair; bp). Niezwykłość genu FVIII (F8) polega na obecności w jego intronie 22 (IVS22) dwóch dodatkowych genów F8A i F8B. F8A jest transkrybowany w odwrotnym kierunku do genu FVIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem FVIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane [7].

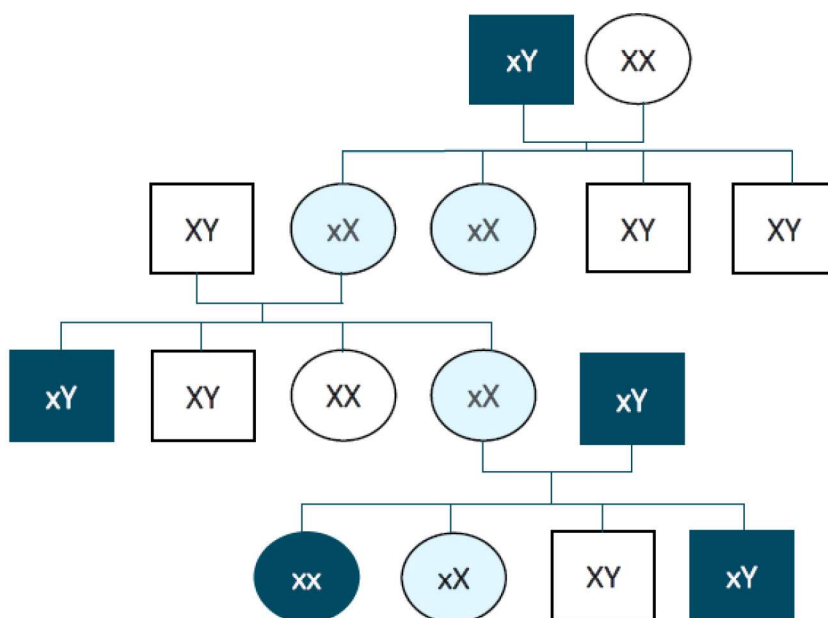
Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilią A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem FVIII. **Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię** to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1. Wynikiem mutacji jest brak syntezy FVIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka [7].

Objawy hemofilii, tak jak wszystkie cechy zależne od genów sprzężonych z płcią, pojawiają się głównie u mężczyzn, zaś kobieta przekazująca cechę jest jej nosicielką. Ponieważ w rodzinie przekazywany jest gen z tą samą mutacją, mężczyźni dotknięci hemofilią w obrębie jednej rodziny mają tę samą postać hemofilii. Za pewne

nosicielki hemofilii uznaje się córki mężczyzn chorych na hemofilię, matki co najmniej dwóch chorych synów oraz matki jednego chorego syna, w których rodzinie inny krewny choruje na hemofilię. Prawdopodobieństwo przekazania przez nosicielkę genu hemofilii dziecku wynosi 0,5, co oznacza, że ryzyko hemofilii u syna oraz ryzyko nosicielstwa tej choroby u córki jest równe 50% [7]. Aktywność czynnika VIII w osoczu kobiety będącej nosicielką wynosi zazwyczaj około 50% wartości prawidłowej i jest wystarczająca do zachowania prawidłowej hemostazy organizmu. Wobec powyższego, nosicielki genu rzadko wykazują skłonności do nieprawidłowych krwawień ze względu na to schorzenie [11]. Należy jednak zwrócić uwagę, że kobiety, u których stwierdzono poziom czynnika krzepnięcia VIII około 40-60% mogą wykazywać zwiększoną skłonność do krwawień. Najczęstszymi objawami występującymi w tej grupie chorych są nasilone krwawienia miesięczne i obfite krwawienia po interwencjach medycznych. Nosicielki ze znacznie obniżonym poziomem czynnika krzepnięcia powinny być zaliczane do chorych wymagających odpowiedniego leczenia [16].

Sposób dziedziczenia hemofilii A został zobrazowany na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram dziedziczenia hemofilii A [10]



X: prawidłowy gen czynnika VIII na chromosomie X; x: gen hemofilii na chromosomie X; Y: chromosom Y; kwadrat: mężczyźni; koła: kobiety;
xY: chorzy na hemofilię, XY, XX: zdrowi, XX: nosicielki

2.4. Rozpoznanie

W przypadku podejrzenia skazy krwotocznej początkowo wykonuje się testy przesiewowe hemostazy, które obejmują oznaczenie:

- liczby płytek krwi;
- czasu okluzji (ang. Closure Time; CT) w urządzeniu PFA-100 lub PFA-200 (Platelet Function Analyzer, Siemens);
- czasu protrombinowego (ang. Prothrombin Time; PT);
- czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. Activated Partial Thromboplastin Time; APTT);
- stężenia fibrynogenu i ewentualnie czasu trombinowego (ang. thrombin time; TT).

Natomiast ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych, dokładnie zebranego wywiadu rodzinnego oraz wyników badań laboratoryjnych. Zgodnie z aktualnymi Polskimi Zaleceniami postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX [7] przy rozpoznawaniu hemofilii A należy kierować się następującymi zasadami:

- każdy pacjent z objawami klinicznymi mogącymi odpowiadać hemofilii, każdy noworodek z rodziny, w której występuje lub występowała hemofilia, a także każdy pacjent (zwłaszcza noworodek lub dziecko) z istotnymi odchyleniami od normy w testach przesiewowych hemostazy, powinni zostać skierowani do ośrodka medycznego zajmującego się diagnostyką i leczeniem wrodzonych skaz krwotocznych;
- wykazanie zmniejszonej aktywności czynnika VIII w osoczu jest niezbędnym warunkiem rozpoznania hemofilii A;
- aktywność czynnika VIII w okresie noworodkowym jest porównywalna z jego aktywnością u osób dorosłych, a zatem rozpoznanie hemofilii A u noworodka ze zmniejszoną aktywnością czynnika VIII jest w pełni uzasadnione;
- oznaczeń aktywności czynnika VIII w osoczu należy dokonywać metodą jednostopniową koagulacyjną lub dwustopniową z użyciem substratu chromogennego;
- w przypadku stwierdzenia zmniejszonej aktywności czynnika VIII przy negatywnym wywiadzie rodzinnym hemofilii A należy oznaczyć aktywność i zawartość antygeny czynnika von Willebranda;
- w miarę możliwości należy dążyć do określenia mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie hemofilii A.

Zaleca się również rozpoznawanie nosicielstwa hemofilii A i wykonywanie badań prenatalnych.

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Różne postaci hemofilii A (ciężka, umiarkowana, łagodna) manifestują się tymi samymi objawami klinicznymi, jednakże ich stopień nasilenia oraz czas wystąpienia bywa zróżnicowany.

Tabela 1. Klasyfikacja postaci hemofilii A [7]

Postać	Aktywność czynnika VIII	Główne objawy	Charakterystyka
Ciężka	<0,01 IU/ml (<1 IU/dl albo <1% normy)	Krwawienia do stawów	Zwykle zaczynają pojawiać się w wieku 2–3 lat. Najczęściej umiejscawiają się w stawach kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych i są wynikiem niewielkich urazów. Potem dominują krwawienia samoistne. Powtarzające się krwawienia do stawów są przyczyną ich postępującego zwyrodnienia.
		Krwawienia do mięśni	Samoistne bądź pourazowe, najczęściej lokalizują się w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach oraz w mięśniu biodrowo-lędźwiowym. Bardzo często powstały krwiak uciska na naczynia krwionośne i nerwy. Wynikiem źle leczonych krwawień do mięśni może być, np. niedokrwienny przykurcz Volkmana – następstwo krwiaka w grupie mięśni zginaczy przedramienia, porażenie nerwu biodrowego w następstwie wylewu krwi do mięśnia biodrowo-

Postać	Aktywność czynnika VIII	Główne objawy	Charakterystyka
			łędźwiowego oraz stopa końska – po uszkodzeniu nerwu strzałkowego tylnego przez krwiak zlokalizowany w mięśniu brzuchatym łydki. Zaotrzewnowe wylewy do prawego mięśnia biodrowo-łędźwiowego mogą być mylnie rozpoznane jako zapalenie wyrostka robaczkowego.
		Krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej	Mogą uciskać na drogi oddechowe. Szybkie rozpoczęcie leczenia zapobiega konieczności intubacji lub tracheostomii.
		Krwiomocz	Może być wywołany kamicą układu moczowego. Nierzadko towarzyszy mu ból w okolicy łyędźwiowej. W przypadku dużego nasilenia może prowadzić do istotnej klinicznie niedokrwistości.
		Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Najczęściej związane z chorobą wrzodową łyżółdka lub dwunastnicy, bądź z zapaleniem krwotocznym błony śluzowej łyżółdka. U pacjentów z wieloletnim zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) źródłem krwawienia mogą być żyłaki przełyku lub dna łyżółdka wywołane nadciśnieniem w układzie żyły wrotnej w przebiegu pozapalnej marskości wątroby.
		Krwawienie śródczaszkowe	Występują u około 5% chorych i są obarczone dużą śmiertelnością, zajmując jedno z pierwszych miejsc wśród przyczyn zgonów chorych na ciężką hemofilię.
		Krwawienie po usunięciu stałego zęba lub migdałków i krwawienia z ran operacyjnych u pacjentów, którzy nie otrzymali odpowiedniego leczenia hemostatycznego	Często bardzo obfite, mogą pojawić się po upływie kilku godzin od zabiegu i nieleczone prowadzą do wykrwawienia pacjenta.

Umiarkowana	0,01-0,05 IU/ml (1-5 IU/dl albo 1-5% normy)	Wylewy krwi do stawów	Są mniej częste niż w ciężkiej hemofilii i zazwyczaj występują w następstwie urazów. Dotyczą zwykle jednego lub dwóch stawów i rzadko prowadzą do ich zwyrodnienia.
		Krwawienia do mięśni	Występują bardzo rzadko.
		Krwawienia pourazowe	Są tak samo niebezpieczne jak w ciężkiej hemofilii.
Łagodna	>0,05≤0,40 IU/ml (>5≤40 IU/dl albo >5≤40% normy)	Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych	Praktycznie nie występują krwawienia do stawów i mięśni. Pacjenci z aktywnością cz. VIII powyżej 25% normy zazwyczaj prowadzą normalny tryb życia, nie wiedząc o istnieniu skazy, która może ujawnić się dopiero w trakcie operacji chirurgicznej lub w następstwie urazu.

Powikłania

Do powikłań związanych z hemofilią można zaliczyć powikłania samej choroby oraz powikłania leczenia substytucyjnego.

Powikłania hemofilii to przewlekłe zapalenia błony maziowej, artropatia hemofilowa i pseudoguzzy hemofilowe.

Przewlekłe zapalenie błony maziowej

W wyniku powtarzających się krwawień do stawu dochodzi do przewlekłego zapalenia i przerostu błony maziowej stawu. Staw jest obrzęknięty, choć zazwyczaj niebolesny. Przerost błony maziowej stawu można potwierdzić badaniem ultrasonograficznym i MRI. MRI lub radiogram przeglądowy (RTG) stawu pozwala ocenić stopień zniszczenia chrząstki i kości. Pacjentom z przewlekłym zapaleniem błony maziowej stawu zaleca się ćwiczenia fizyczne (w osłonie koncentratu czynnika krzepnięcia) w celu wzmocnienia siły mięśniowej, niekiedy wstrzykuje się do stawu długodziałające kortykosteroidy. Jeśli zapaleniu błony maziowej towarzyszą często powtarzające się wylewy krwi do stawu, należy rozważyć wykonanie chirurgicznego zabiegu usunięcia błony maziowej (synowektomię). Znacznie częściej niż synowektomię chirurgiczną stosuje się obecnie synowektomię izotopową, polegającą na wstrzyknięciu do stawu izotopu emitującego promieniowanie beta [7].

Artropatia hemofilowa

Utrzymujące się przewlekłe zapalenie błony maziowej oraz powtarzające się wylewy krwi do stawu prowadzą do nieodwracalnego zniszczenia chrzęstnych i kostnych struktur stawu. Postępują procesy włóknienia, z czasem dochodzi do znacznego ograniczenia ruchomości chorego stawu, jego deformacji, a w konsekwencji zaników sąsiadujących grup mięśniowych. Celem leczenia pacjenta z artropatią jest usprawnienie narządu ruchu i walka z bólem. U części chorych poprawę uzyskuje się fizjoterapią, prowadzoną pod osłoną leczenia substytucyjnego. Stosuje się także, z różnym powodzeniem, stabilizatory stawów. Jeśli leczenie zachowawcze jest nieskuteczne, należy rozważyć interwencję chirurgiczną, która w zależności od tego, który staw jest zajęty, może polegać na: artroskopowym uwolnieniu wewnątrzstawowych zrostów, zabiegu na okołostawowych tkankach miękkich w celu uwolnienia przykurczu zgięciowego, korekcyjnej osteotomii, artrodezie oraz wszczępieniu endoprotezy stawowej. Prawidłowa opieka nad chorym na hemofilię z artropatią hemofilową wymaga ścisłej współpracy hematologa z ortopedą i specjalistą w zakresie fizjoterapii. Zabiegi operacyjne z zakresu ortopedii powinny być przeprowadzane w referencyjnych ośrodkach leczenia hemofilii lub w ośrodkach ortopedycznych stale i ściśle współpracujących z HCTC [7].

Pseudoguzy

Pseudoguzy są wynikiem źle leczonych lub nieleczonych krwawień do tkanek miękkich znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie kości. Powiększający się krwiak (pseudoguz) uciska na nerwy, naczynia i prowadzi do destrukcji kości. Najczęściej pseudoguz rozwija się w miednicy i udzie. Do potwierdzenia rozpoznania wykorzystuje się techniki obrazowe (RTG, USG, CT, MRI). O ile w przypadku małego pseudoguzu intensyfikacja leczenia substytucyjnego może doprowadzić do zatrzymania jego progresji, o tyle w przypadku pseudoguzów o dużych rozmiarach zawsze należy rozważyć możliwość jego chirurgicznego usunięcia. Zabieg taki powinien być przeprowadzany w referencyjnym ośrodku leczenia hemofilii [7].

Najpoważniejszym **powikłaniem leczenia substytucyjnego** jest wystąpienie inhibitora czynnika VIII. Zapadalność na inhibitory FVIII dotyczy około 30% pacjentów z ciężką hemofilią A, 3–13% pacjentów z umiarkowaną i łagodną hemofilią A. Powyższe dane liczbowe określają zapadalność na inhibitory. Częstość występowania inhibitorów w populacji chorych na hemofilię jest mniejsza niż zapadalność, gdyż niektóre inhibitory (tzw. *transient inhibitors*) samoistnie zanikają, a inne udaje się wyeliminować dzięki wytworzeniu stanu tolerancji immunologicznej. Szacuje się, że częstość występowania inhibitorów FVIII w hemofilii A oscyluje wokół 5–7% (12–13% w ciężkiej hemofilii A). Przeciwciała znoszą aktywność koagulacyjną FVIII. W ich obecności krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu z zastosowaniem koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi [10]

Większość inhibitorów w ciężkiej hemofilii A pojawia się we wczesnym dzieciństwie (do 5. roku życia i do 150 dni ekspozycji na koncentrat FVIII), najczęściej po pierwszych kilku-kilkunastu dniach po ekspozycji na koncentrat FVIII. Niemniej, inhibitory mogą pojawić się w każdym wieku, a badania autorów angielskich wskazują, że drugi, po wczesnym dzieciństwie okres zwiększonej zapadalności na inhibitory FVIII wśród chorych na hemofilię A przypada na 7. dekadę życia. W przeciwieństwie do ciężkiej hemofilii A, w hemofilii A umiarkowanej i łagodnej, pojawienie się inhibitora nie zmniejsza się po pierwszych kilkunastu-kilkudziesięciu dniach po ekspozycji na koncentrat FVIII [10].

Zgodnie z *Zasadami postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem* [12] u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zaleca się wykonanie badania przesiewowego pod kątem obecności inhibitora po każdych 3 dniach ekspozycji na FVIII lub co 3 miesiące (zależnie co nastąpi wcześniej) aż do osiągnięcia 20 dni ekspozycji na niedoborowy czynnik krzepnięcia. Między 20. a 150. dniem ekspozycji zaleca się powtarzanie badań w kierunku inhibitora FVIII. Kolejne testy na inhibitor należy wykonywać co 6–12 miesięcy oraz przed każdym zabiegiem chirurgicznym i w razie nieskuteczności leczenia substytucyjnego z zastosowaniem standardowych dawek koncentratu FVIII. W łagodnej i umiarkowanej hemofilii A badania przesiewowe pod kątem obecności inhibitora należy wykonywać po każdym intensywnym leczeniu substytucyjnym z zastosowaniem koncentratu FVIII oraz przynajmniej raz w roku, w którym pacjent otrzymał wstrzyknięcie koncentratu FVIII.

Do skryningu inhibitorów należy stosować metodę opartą o pomiar APTT (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time* – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji), natomiast do oznaczenia miana inhibitora stosować metodę Bethesda w modyfikacji Nijmegen. U pacjentów otrzymujących przewlekłe profilaktyczne wstrzyknięcia niedoborowego czynnika krzepnięcia stwierdzenie skróconego czasu biologicznego półtrwania lub zmniejszonego stopnia odzyskania powinno skłaniać do natychmiastowego oznaczenia miana inhibitora.

Nadrzędnym celem leczenia hemofilii powikłanej inhibitorem jest trwała eliminacja inhibitora. Udaje się go osiągnąć u części chorych poprzez wytworzenie stanu immunotolerancji wobec niedoborowego czynnika krzepnięcia przeciwko któremu organizm wytworzył alloprzeciwciała. Najczęściej stosowane protokoły wywoływania tolerancji immunologicznej u pacjentów chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII: dużych dawek (*Bonn*), małych dawek (*Van Crevelde*), dużych dawek + immunomodulacja (*Malmö*), ITI, Rocino A et al., Unuvar A et al. Rozpiętość stosowanych dawek FVIII jest bardzo duża – od 50 IU/kg 3x w tygodniu do 300 IU/kg/24 h. U pacjenta, który wyeliminował inhibitor, przeprowadza się badania farmakokinetyczne (PK) FVIII. Osiągnięcie w badaniach PK czasu biologicznego półtrwania FVIII > 7 h i stopnia jego odzyskania in vivo (*recovery*)

>66% wartości przewidywanej przy braku odpowiedzi anamnesticznej po kolejnych ekspozycjach na koncentrat FVIII potwierdza uzyskanie stanu tolerancji immunologicznej.

Dane zawarte w międzynarodowych rejestrach ITI, jak również wyniki badań klinicznych pozwoliły zidentyfikować korzystne i niekorzystne czynniki prognostyczne osiągnięcia stanu IT w hemofilii A. Pacjenci z korzystnymi czynnikami prognostycznymi to tacy, u których bezpośrednio przed włączeniem do programu ITI miano inhibitora jest mniejsze niż <10 BU/ml, maksymalne miano historyczne <200 BU/ml, maksymalne miano inhibitora w trakcie ITI <250 BU/ml, a od momentu wykrycia inhibitora do rozpoczęcia immunotolerancji upłynęło mniej niż 5 lat.

Ponieważ inhibitor pojawia się zwykle już po kilku pierwszych ekspozycjach na FVIII, do programów indukujących immunotolerancję włącza się najczęściej małe dzieci. Wydaje się, że kilkuletnia zwłoka w podjęciu programu IT może wpłynąć niekorzystnie na szansę jego skuteczności. Doświadczenia ostatnich 25 lat potwierdziły wysoką skuteczność różnych programów ITI w hemofilii A. U pacjentów z korzystnymi czynnikami rokowniczymi odsetek powodzeń sięga 70–90% [12].

Rokowania

W przeszłości rozpoznanie u pacjenta hemofilii A jednoznacznie związane było z niekorzystnym rokowaniem. Przebieg choroby był ciężki, a nieleczona, ciężka postać choroby zwykle kończyła się śmiercią w dzieciństwie lub w wieku dojrzewania. **Obecnie, dzięki możliwości wczesnego wdrożenia terapii substytucyjnej dostosowanej indywidualnie do stanu klinicznego pacjenta rokowanie pacjentów uległo znaczącej poprawie.** Średnia długość życia chorych na hemofilię jest nadal krótsza niż od średniej wartości dla ogólnej populacji [14]. W większości krajów rozwiniętych dzięki powszechnemu stosowaniu profilaktyki pierwotnej w dużym stopniu udało się wyeliminować artropatię hemofilową.

2.6. Jakość życia

Hemofilia jest chorobą przewlekłą, która może wywierać negatywny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem. Stan ten najczęściej jest związany zarówno z samymi objawami choroby (np. występowanie krwawień) jak również długotrwałymi skutkami choroby takimi jak: dolegliwości bólowe związane z artropatią hemofilową, sztywnienie a tym samym zmniejszenie ruchomości stawów prowadzące do ograniczenia aktywności fizycznej, co z kolei może wywierać niekorzystny wpływ na osiąganie wyników w nauce, pracy, kontaktach społecznych, życiu rodzinnym czy zaburzać wypoczynek.

Jakość życia w przypadku pacjentów z hemofilią w porównaniu do populacji ogólnej kształtuje się na średnim poziomie, co związane jest przede wszystkim z koniecznością ograniczeń w funkcjonowaniu fizycznym i społecznym wynikającym z występowania krwawień. Szczególnie obciążone wydają się dzieci i młodzież, którym ciężiej zaakceptować ograniczenia w funkcjonowaniu fizycznym wynikające z samej choroby. Analiza przeprowadzona przez *Gringeri 2004* obejmująca dzieci i młodzież z 6 wybranych krajów Europy Zachodniej obejmująca pacjentów z ciężkim niedoborem czynników krzepnięcia (VIII oraz IX) w wieku od 4 do 16 lat, wskazuje, iż młodsze dzieci w wieku od 8-12 lat doświadczały znaczącego obniżenia jakości życia w aspektach związanych funkcjonowaniem w rodzinie, podczas gdy grupa nastolatków (wiek 13-16 lat) doświadczała niedoborów związanych z aspektem funkcjonowania w społeczeństwie (życie towarzyskie/wsparcie przyjaciół) [20].

Profilaktyka krwawień a jakość życia chorych

Korzystny wpływ z zastosowania profilaktyki krwawień jest dobrze udokumentowany [20-25]. Niemniej istotny jest również czas jej wdrożenia. *Khawaji 2011* [22] w swojej pierwszej pracy wskazał, iż wcześniejsze rozpoczęcie profilaktyki wpływa korzystnie na jakość życia, zwłaszcza w dziedzinie fizycznej i relacji społecznych. W analizie przeprowadzonej przez *Khawaji 2012* [24] przeprowadzonej na dużej grupie pacjentów z ciężką postacią hemofilii

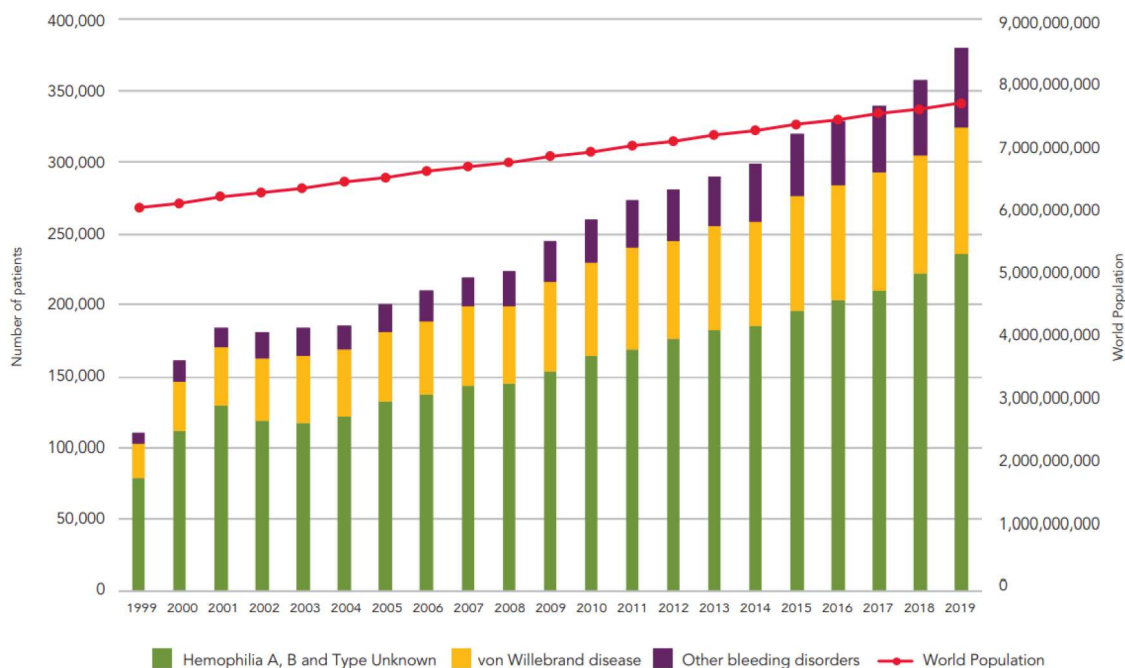
A i B wykazano, iż chorzy, którzy rozpoczęli stosowanie profilaktyki w wieku 3 lat lub poniżej, lepiej funkcjonowali w sferze fizycznej w późniejszym wieku w porównaniu z grupą, która profilaktykę rozpoczęła po ukończeniu 3. r.ż. Inne badanie wskazało [25], iż osoby, które urodziły się po wprowadzeniu profilaktyki krwawień, wykazują wyższy poziom w dziedzinie fizycznej niż osoby urodzone przed jej wprowadzeniem.

2.7. Epidemiologia choroby

Zgodnie z danymi *World Federation of Hemophilia* (WFH) częstość występowania hemofilii ocenia się na około 1/10 000 urodzeń. Szacuje się, że 80–85% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię A, a jedynie 15–20% na hemofilię B [7]. Według raportu *WFH Annual Global Survey* w roku 2018 liczba chorych na hemofilię A na świecie wyniosła 157,517 [17].

Szczegółowe dane *World Federation of Hemophilia* wskazują na trend wzrostu liczby osób chorych w poszczególnych latach.

Wykres 2. Liczba zdiagnozowanych pacjentów chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne [17]



Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. U około 30–50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest negatywny [7]. Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000 [11]. Według danych WFH liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią typu A w Polsce w roku 2019 wynosiła 2,562 [17]. Odsetki pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych dla roku 2018 (dla roku 2019 nie przedstawiono tych danych) zaprezentowano w tabeli poniżej [18].

Tabela 2. Odsetek pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych wg WFH dane z 2018 roku [18]

Zmienna	Przedział wiekowy [lata]				
	0-4	5-13	14-18	19-44	45+
Odsetek chorych na hemofilię A	1%	6%	4%	46%	42%

Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do 2015 roku liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) wynosiła łącznie 2385 chorych. Pacjenci z ciężką postacią choroby stanowią niespełna połowę chorych. W tabeli poniżej zestawiono dane epidemiologiczne dotyczące hemofilii A w Polsce, z podziałem na stopień ciężkości choroby [9]

Tabela 3. Liczba chorych ze zdiagnozowaną hemofilią typu A w Polsce w podziale na stopień ciężkości choroby – dzieci i dorośli dane z roku 2015 [9]

Dane Instytutu Hematologii i Transfuzjologii	Liczba chorych na hemofilię A			
	łagodna	Umiarkowana	Ciężka	Powikłana inhibitorem
2385	794	339	1102	150

2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Całkowity koszt prowadzenia opieki chorego z hemofilią typu A w Polsce jest nieznany. Wiadomo jednak, że w grupie pacjentów z ciężką postacią choroby, największą składową kosztów tworzą koszty koncentratów czynnika krzepnięcia, stanowiące około 90% ogólnych kosztów leczenia tej grupy pacjentów. Ponadto, ze względu na dużą częstość krwawień w tej grupie, istotną składową stanowią również koszty licznych konsultacji lekarskich i hospitalizacji [27].

Dostępne analizy wskazują, że stosowanie programów profilaktycznych wpływa na redukcję zarówno kosztów pośrednich, jak i bezpośrednich związanych z hemofilią, jak też istotnie poprawia jakość życia chorych na hemofilię. Koszty profilaktyki związane są w 96% z kosztami koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia [27].

Ocena kosztów społecznych związanych z występowaniem hemofilii A stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Określenie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest niemożliwe. U pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, u których nie stosuje się leczenia substytucyjnego duża liczba krwawień rocznie przyczynia się do szybkiej degeneracji stawów a tym samym upośledzenia sprawności fizycznej chorych, prowadząc do szybkiego kalectwa i konieczności przedwczesnego zakończenia pracy zarobkowej. Powołując się na informacje zawarte w raportach Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu hemofilii A w 2020 roku wydano 449 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 4,354 [28]. Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2019 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania ICD-10 D66 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 2 osoby. Orzeczenia ponowne lekarzy orzeczników ZUS wydane w 2019 r, ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania ICD-10 D66 otrzymały dwie osoby [28].

2.9. Aktualna praktyka kliniczna

Leczenie hemofilii typu A ma charakter objawowy. Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia (FVIII) w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilią powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkiowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem doraźnym (*on-demand*). W tabeli poniżej zestawiono definicje form leczenia substytucyjnego w hemofilii [7].

Tabela 4. Definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii [7]

Definicja	Opis
Leczenie epizodyczne/doraźne („na żądanie”)	Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.
Pierwotna profilaktyka	Regularne, długoterminowe* wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia**.
Wtórna profilaktyka	Regularne, długoterminowe* wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów** i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych.
Trzeciorzędowa profilaktyka	Regularne, długoterminowe* wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów.
Okresowa profilaktyka	Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku.

* długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku; ** duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe

Idea profilaktyki wywodzi się z obserwacji, iż u chorych z umiarkowaną postacią hemofilii, z poziomem czynnika krzepnięcia >1 j.m./dl, rzadko występują samoistne krwawienia i pacjenci ci mają lepiej zachowaną funkcję stawów. Profilaktyka zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniom stawów, co powinno być celem terapii, i pozwala zachować prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo- -szkieletowego.

Istnieje kilka protokołów profilaktycznych dla których dostępne są dane długoterminowe:

- **model szwedzki** – leczenie wdrożone na przełomie pierwszego i drugiego roku życia przed wystąpieniem pierwszego istotnego krwawienia. Czynniki podawane są co drugi dzień lub trzy razy w tygodniu zazwyczaj w dawce 25-40 IU/kg, dawkowanie dobiera się tak, aby uzyskać aktywność czynnika na poziomie nie mniejszym niż 1 IU/dl oraz uniknąć samoistnych krwawień. Jest to przykład profilaktyki wysokodawkowej. Przeciętny dorosły pacjent w Szwecji otrzymuje czynnik VIII trzy razy w tygodniu w dawce 2000 IU lub co drugi dzień w dawce 1500 IU [7];
- **model holenderski** – model dawek pośrednich, profilaktykę rozpoczyna się po wystąpieniu 1-2 krwawień dostawowych lub po pojawieniu się 2 krwawień pozastawowych w ciągu miesiąca, wymagających substytucji. Średnio profilaktykę rozpoczyna się około 4 roku życia, stosując mniejsze dawki (około 15 IU/kg trzy razy w ciągu tygodnia). Najważniejszym elementem monitorowania leczenia jest ocena kliniczna (minimalna liczba krwawień), a nie wyniki badań laboratoryjnych

- i dążenie do utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie > 1 IU/dl. Przeciętny dorosły pacjent z hemofilią A otrzymuje profilaktycznie czynnik VIII trzy razy w tygodniu w dawce 1000 IU [7];
- **model kanadyjski** – tzw. „model wzrastających dawek”, gdzie profilaktykę rozpoczyna się od dawki 50 IU/kg raz w tygodniu. Pojawiające się podczas profilaktyki epizody krwawienia są wskazaniem do modyfikacji dawkowania na 30 IU/kg dwa razy w tygodniu, a następnie 25 IU/kg co drugi dzień jeśli brak skuteczności;
 - **model amerykański** – stosowanie czynnika VIII w dawce 25 IU/kg co drugi dzień [7].

Jednakże w świetle obecnej wiedzy najlepszym postępowaniem dla pacjenta jest zastosowanie tzw. protokołu zindywidualizowanego pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia [7,16].

Aktualnie profilaktyka spersonalizowana, staje się standardem postępowania u chorych uzupełniających niedobory FVIII, dzięki czemu możliwe jest skuteczniejsze kontrolowanie choroby, ale również zwiększenie swobody życia pacjentów.

Rodzaje koncentratów czynników krzepnięcia

- **koncentraty czynnika VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczopochodne czynniki krzepnięcia, pdFVIII)**. Koncentraty te, wytwarzane z puli osocza pobranego od wielu dawców, w toku produkcji są oczyszczane z domieszek różnych białek, a od 1986 r. poddawane obowiązkowym procedurom inaktywacji wirusów lub ich eliminacji. Przedstawicielami tej grupy są: Beriate, Fanhdi, Immunate, Octanate).
- **koncentraty czynnika VIII uzyskiwane metodami inżynierii genetycznej (rekombinowane czynniki krzepnięcia, rFVIII)**. Koncentraty te wytwarzane są przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen odpowiedniego czynnika krzepnięcia. Koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia generacji nie zawierają żadnych białek pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego. Obecnie wyróżnia się cztery generacje preparatów rFVIII. Produkty pierwszej generacji to koncentraty czynników krzepnięcia zawierające ludzką albuminę pełniącą funkcję stabilizatora czynnika VIII w produkcji końcowym (np. Recombinate). W preparatach kolejnych generacji nie dodaje się albuminy. Czynniki drugiej generacji wymagają jednak niewielkiej ilości białek osocza ludzkiego w pożywce hodowlanej, na której rosną komórki produkujące czynnik (Kogenate). Dostępne preparaty trzeciej generacji (Advate, ReFacto, NovoEight, Afstyla) są produkowane bez użycia białek osocza ludzkiego, oczyszczanie czynnika odbywa się przy użyciu mysich przeciwciał. Niektóre z preparatów są oczyszczane za pomocą białek syntetycznych. Czynniki czwartej generacji (Nuwiq, Elocta), pozbawione są domeny B oraz jako pierwsze otrzymywane są z ludzkich komórek HEK (ang. human embryonic kidney) pochodzących z embrionalnej tkanki nerkowej [8].

Dodatkowo ze względu na okres półtrwania rekombinowane czynniki krzepnięcia dzieli się na te charakteryzujące się standardowym okresem biologicznego półtrwania (ang. *standard half live*, SHL) oraz przedłużonym okresem biologicznego półtrwania (ang. *extended half live*, EHL).

Personalizacja leczenia substytucyjnego hemofilii typu A

W ostatnich kilku latach zwrócono baczniejszą uwagę na potrzebę indywidualizacji (personalizacji) leczenia hemofilii, podkreślając, że nie ma jednego, uniwersalnego schematu dawkowania niedoborowego czynnika krzepnięcia w długoterminowej profilaktyce, który zabezpieczyłby optymalnie potrzeby wszystkich pacjentów. Przygotowując plan długoterminowej profilaktyki dla określonego pacjenta, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: 1) indywidualne parametry farmakokinetyczne (PK); 2) fenotyp krwotoczny (ciężki vs łagodny); 3) wiek rozpoczęcia profilaktyki (należy unikać opóźnień w jej inicjowaniu); 4) aktywność fizyczną pacjenta (duża

aktywność młodych pacjentów vs zazwyczaj mniejsza aktywność osób starszych); 5) stosowanie się (ang. adherence) do wymogów reżimu długoterminowej profilaktyki, przede wszystkim wyrażające się systematycznością w stosowaniu wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia (bez omijania zaplanowanych wstrzyknięć).

Koncepcja długoterminowej profilaktyki dostosowanej do indywidualnych parametrów PK i indywidualnych potrzeb pacjenta służy realizacji najbardziej ambitnego celu w terapii substytucyjnej hemofilii, czyli całkowitego wyeliminowania samoistnych krwawień przy równoczesnej optymalizacji zużycia koncentratów (minimalizowanie kosztów leczenia) i minimalizowaniu częstości dożylnych wstrzyknięć. Wypadkową tych działań jest zwiększona jakość życia zależna od zdrowia [7].

Monitorowanie stanu zdrowia i efektów leczenia

Regularna standaryzowana ocena stanów zdrowia chorego powinna być przeprowadzona przynajmniej raz na 12 miesięcy co pozwala na długofalową ocenę pacjenta i rozpoznanie nowych lub potencjalnych problemów w ich wczesnych stadiach, umożliwiając modyfikację planu leczenia.

Każdorazowo należy ocenić następujące kwestie:

- kwestie związane z dostępem żylnym;
- kwestie związane z hemostazą (dokumentacja krwawień);
- zużycie koncentratów czynnika krzepnięcia oraz odpowiedź na nie;
- stan układu mięśniowo-szkieletowego: ocena uszkodzeń i funkcji na podstawie oceny klinicznej stawów i mięśni oraz oceny radiologicznej raz do roku lub wedle zaleceń;
- zakażenia przenoszone drogą transfuzji: często HCV, HBV oraz inne, jeśli to wskazane;
- powstawanie inhibitorów;
- ogólny stan psychospołeczny;
- zdrowie jamy ustnej [7].

2.9.1. Wytyczne postępowania terapeutycznego w hemofilii typu A

Biorąc pod uwagę szybki postęp w zakresie możliwości leczenia pacjentów z hemofilią typu A wzięto pod uwagę jedynie najnowsze wytyczne (polskie oraz zagraniczne).

Zidentyfikowano łącznie wytyczne kliniczne trzech towarzystw zajmujących się leczeniem pacjentów z hemofilią typu A:

- *Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX z 2016 roku (PTHIT 2016);*
- *World Federation of Hemophilia z 2020 roku (WFH 2020);*

Wszystkie zidentyfikowane wytyczne wskazują, iż:

- w leczeniu **ciężkiej postaci hemofilii typu A** zaleca się stosowanie **koncentratów czynnika VIII**;
- preferowane jest zastosowanie **rekombinowanych koncentratów czynnika FVIII** nad osoczopochodnymi koncentratami czynnika FVIII ze względu na brak ryzyka przeniesienia zakażeń;
- Wytyczne **PTHIT z 2016 r** oraz **WFH z 2020 r** **jednoznacznie uznają, iż leczenie powinno być zindywidualizowane** (dostosowane do potrzeb chorego i dostępnych metod leczenia). W wyborze najbardziej odpowiedniego postępowania terapeutycznego należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:
 - Indywidualne parametry farmakokinetyczne (przede wszystkim $T_{1/2}$);
 - Fenotyp krwawień;

- Wiek rozpoczęcia profilaktyki;
- Aktywność fizyczną pacjenta (młodszy pacjenci cechują się większą aktywnością fizyczną);
- Stosowanie się do zaleceń dotyczących *adherence* (wymogów reżimu profilaktyki).

Ponadto, żadne wytyczne nie wskazują konkretnych produktów, które powinny być stosowane u pacjentów z tej grupy. W żadnych wytycznych nie odniesiono się do różnic lub ich braku w zakresie skuteczności czy bezpieczeństwa pomiędzy dostępnymi produktami zawierającymi rFVIII. Szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia krwawień u pacjentów z ciężką postacią choroby oraz dotyczące wyboru koncentratów czynnika krzepnięcia VIII przedstawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 5. Wytyczne postępowania terapeutycznego w hemofilii typu A

Instytucja/rok	Opis
	<p>Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii typu A (...)</p> <p>U każdego chorego z ciężką postacią choroby należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień...</p> <p>Dane literaturowe nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII w ramach długoterminowej profilaktyki. Przyjmuje się iż najbardziej optymalny sposób stosowania FVIII zakłada podawanie dawki 25-50 IU/kg m.c. w odstępach 3 razy w tygodniu lub co dwa dni.</p> <p>(...) u części pacjentów równie dobry efekt terapeutyczny uzyskuje się po zastosowaniu niższych dawek lub wydłużając interwał pomiędzy iniekcjami, ... jednakże część pacjentów wymaga wyższych dawek FVIII jak również krótszych interwałów pomiędzy podaniami FVIII. (...)</p> <p>Za najbardziej właściwą formę profilaktyki uważa się profilaktykę spersonalizowaną (dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta), które wynikają z parametrów farmakokinetycznych pacjenta jego wieku stopnia aktywności fizycznej oraz stanu wyjściowego. W zależności od zmiany parametrów farmakokinetycznych u pacjenta konieczna może być zmiana sposobu prowadzenia profilaktyki.</p>
PTHIT 2016 [7]	<p>Wytyczne dotyczące wyboru koncentratów krzepnięcia czynnika VIII (...)</p> <p>W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów (...).</p> <p>Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami oszczepochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV (...)</p> <p>W chwili, kiedy ukończono formułowanie niniejszych wytycznych, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie półtrwania EHL) nie były stosowane w Polsce, stąd nie zostały one uwzględnione w wytycznych.</p> <p>W 2014 roku w USA, Kanadzie, Australii i Japonii zarejestrowano dwa koncentraty o przedłużonym czasie półtrwania: 1) rFVIII połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (recombinant factor VIII fusion to FcIG; rFVIII-Fc, emorocotocogum alfa) oraz 2) rekombinowany czynnik IX połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G. Zarejestrowanie obu leków było poprzedzone intensywnymi badaniami klinicznymi, w których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo obydwu koncentratów w profilaktyce i leczeniu krwawień u młodocianych i dorosłych chorych na hemofilię A i B, uprzednio leczonych koncentratami czynników krzepnięcia</p>

Instytucja/rok	Opis
WFH 2020 [16]	<p>Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofili typu A (...)</p> <p>Leczeniem z wyboru wśród pacjentów z ciężkim fenotypem choroby jest zastosowanie profilaktyki długoterminowej.</p> <p>Dotychczas uznawano, iż celem profilaktyki jest dostarczenie takiej ilości czynnika VIII aby poziom jego aktywności docelowo wzrósł do wartości nie niższej niż 1 IU/dl (1%) tj. najniższej wartości przypisanej grupie pacjentów z umiarkowaną postacią choroby. Obecnie istnieją liczne dowody naukowe wskazujące, iż dotychczas przyjmowany poziom aktywności czynnika VIII wynoszący 1% może być niewystarczający do skutecznej ochrony przed krwawieniem</p> <p>Postępowaniem z wyboru pozwalającym na zminimalizowanie ryzyka krwawień jest profilaktyka spersonalizowana, wynikająca z charakteru krwawień, stopnia zajęcia stawów, indywidualnej farmakokinetyki chorego oraz jego preferencji. Indywidualna profilaktyka oznacza, iż w przypadku kontynuacji występowania krwawień, sposób prowadzenia profilaktyki (w szczególności dawka lub interwał czasowy pomiędzy poszczególnymi iniekcjami) powinien być zmieniony, w sposób pozwalający na zapobiegnięcie kolejnym epizodom krwawienia.</p> <p>Wytyczne dotyczące wyboru koncentratów krzepnięcia czynnika VIII (...)</p> <p>Zaleca się zastosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII, bez względu na ich rodzaj (EHL, SHL) w dawce i odstępach czasowych (w zależności do właściwości PK danych FVIII), pozwalających na zachowanie w każdym punkcie czasowym odpowiednio wysokiej aktywności FVIII, pozwalającej na uniknięcie krwawień (dostawowych, spontanicznych, przełamujących), przy jednoczesnym zachowaniu dotychczasowego stylu życia i funkcji stawów.</p>

2.9.2. Finansowanie leczenia substytucyjnego cz. FVIII wśród dzieci z hemofilią typu A w Polsce

Profilaktyka dzieci i młodzieży z hemofilią typu A w Polsce finansowana jest w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” stanowiącymi załącznik B.15 do Obwieszczenia MZ [3]. W ramach przytoczonego programu lekowego stanowiącego załącznik B.15 wyróżnia się trzy możliwości zastosowania FVIII:

- **W ramach pierwotnej profilaktyki krwawień**

Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.

Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).

Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia czynnika VIII minimum drugiej generacji.

Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia czynnika VIII dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: a) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII; b) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.

- **W ramach wtórej profilaktyki krwawień (po wystąpieniu wylewów do stawów)**

Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.

Substancja czynna finansowana w ramach wtórej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia czynnika VIII dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

- **W ramach wywołania wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).**

Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.

W ramach poszczególnych modułów dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia VIII odbywa się w następujący sposób:

1. Pierwotna profilaktyka krwawień

- 1) czynnik VIII osoczopochodny, czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:

- a) dzieci do ukończenia 2. roku życia – 100-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);
 - b) dzieci powyżej 2. roku życia – 140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).
- 2) czynnik IX osoczopochodny:
100-400 j. m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).
- 3) czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu:
120-480 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).

2. Wtórna profilaktyka krwawień

- 1) czynnik VIII osoczopochodny:
- a) dzieci do ukończenia 2. roku życia, 200-700 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);
 - b) dzieci powyżej 2. roku życia; 225-700 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).
- 2) czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:
140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).
- 3) czynnik IX osoczopochodny, czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu:
120-400 j.m./kg m. c., na 28 dni (4 tygodnie).

3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:

Dawkowanie czynnika VIII:

- 1) pierwsza doba: 40 do 70 j.m./kg m. c., co 8 godzin;
- 2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;
- 3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.;
- 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.

Dawkowanie czynnika IX osoczopochodnego:

- 1) pierwsza doba: 50 do 80 j.m./kg m. c., co 12 godzin;
- 2) od drugiej do piątej doby: 40 do 60 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;
- 3) szósta doba jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg m. c.;
- 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg m. c.

Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego, czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu:

- 1) pierwsza doba: 40 do 120 j.m./kg m. c., co 12 godzin;
- 2) od drugiej do piątej doby: 30 do 80 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;
- 3) szósta doba jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg m. c.;
- 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg m. c.

Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.

Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) - analiza problemu decyzyjnego

INAR

A CERTARA COMPANY



3. INTERWENCJA OCENIANA

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Adynovi® przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) [1].

Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) [1]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Adynovi®
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna, rurioktokog alfa pegol, to kowalencyjny koniugat białka, oktokoğu alfa*, z glikolem polietylenowym (PEG) o m.cz. 20 kDa. *Ludzki czynnik VIII wytwarzany w linii komórek jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO) z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA. Substancje pomocnicze: Proszek Mannitol Trehaloza dwuwodna Histydyna Glutation Sodu chlorek Wapnia chlorek dwuwodny Tris(hydroksymetylo)aminometan Polisorbat 80 Rozpuszczalnik Jałowa woda do wstrzykiwań
Wygląd produktu leczniczego	Proszek: biały lub prawie biały proszek. Rozpuszczalnik: klarowny i bezbarwny roztwór.
Rodzaj i zawartość opakowania	Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej zawierająca 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m. lub 2000 j.m. proszku. Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej zawierająca 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Produkt leczniczy dostarczany jest w jednej z następujących konfiguracji: - ADYNOVI z urządzeniem BAXJECT II Hi-Flow: Każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę z rozpuszczalnikiem oraz urządzenie do rekonstytucji (BAXJECT II Hi-Flow). - ADYNOVI w systemie BAXJECT III: Każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w szczelnie zamkniętym blistrze oraz fiolkę z proszkiem i fiolkę z rozpuszczalnikiem fabrycznie zainstalowane do rekonstytucji.
Podmiot odpowiedzialny	Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 A-1221 Wiedeń Austria
Numer pozwolenia dopuszczenia do obrotu	na EU/1/17/1247/003 EU/1/17/1247/004 EU/1/17/1247/007 EU/1/17/1247/008 EU/1/17/1247/011 EU/1/17/1247/012 EU/1/17/1247/013 EU/1/17/1247/014
Pierwsze pozwolenie dopuszczenia do obrotu	na 08 stycznia 2018
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	lub -
Szczególne warunki dopuszczenia do obrotu	warunki -

Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE
Status refundacyjny w Polsce	Nier refundowany

3.1. Informacje o ocenianej interwencji

3.1.1. Substancja czynna

Substancja czynna, rurioktokog alfa pegol, kowalencyjny koniugat białka, oktokogu alfa, ludzkiego czynnika VIII wytwarzanego w linii komórek jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA, z glikolem polietylenowym (PEG) o m.cz. 20 kDa [1].

3.1.2. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02 [1].

3.1.3. Wskazanie do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) [1].

3.1.4. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii [1].

Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Liczbę podanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnego wzorca WHO dla produktów zawierających koncentrat czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażana jako odsetek (względem prawidłowego osocza ludzkiego) lub optymalnie, w jednostkach międzynarodowych (względem międzynarodowego wzorca dla czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII jest równoważna zawartości czynnika VIII w jednym ml prawidłowego ludzkiego osocza.

Leczenie doraźne

Wymaganą dawkę czynnika VIII oblicza się w oparciu o dane empiryczne, zgodnie z którymi 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest ustalana przy użyciu następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek międzynarodowych (j.m.) = masa ciała (kg) x żądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5

Dawka i częstość podawania powinny zawsze być ustalane zależnie od skuteczności klinicznej w określonym przypadku.

Dawkowanie w epizodach krwawienia i zabiegach chirurgicznych

W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych aktywność czynnika VIII w osoczu nie powinna spadać poniżej podanego poziomu (w % normy lub w j.m./dl) w odpowiednim okresie.

Profilaktyka

W długotrwałej profilaktyce zalecana dawka wynosi od 40 do 50 j.m. leku Adynovi® na kilogram masy ciała podawanych dwa razy w tygodniu co 3 do 4 dni. **Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można**

rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia (patrz punkt 5.2 ChPL [1]).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w leczeniu doraźnym u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Stosowanie produktu leczniczego w profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Nie określono dotychczas długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Adynovi® u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia (patrz punkt 5.2 ChPL [1]).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Adynovi® jest przeznaczony do podania dożylnego.

Należy podawać produkt leczniczy z szybkością zapewniającą komfort pacjenta i wynoszącą maksymalnie 10 ml/min. Instrukcja rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL [1].

3.1.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania Adynovi®

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego Adynovi® mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Ten produkt leczniczy zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

W przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależać od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Adynovi® w indukcji tolerancji immunologicznej.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów, u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe.

Powikłania związane z cewnikiem w trakcie leczenia

W przypadkach, gdy wymagane jest zastosowanie urządzenia do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy po rekonstytucji zawiera 0,45 mmol (10 mg) sodu na fiolkę. Należy to uwzględnić w przypadku osób na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

Nazwa i numer serii produktu leczniczego

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego Adynovi® zapisywać nazwę i numer serii produktu w celu udokumentowania związku między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczącą zarówno dorosłych, jak i dzieci [1].

3.1.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono badań wpływu czynnika VIII na reprodukcję u zwierząt. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet, nie są dostępne dane dotyczące stosowania czynnika VIII w okresie ciąży i karmienia piersią. Dlatego też czynnik VIII należy podawać kobietom w okresie ciąży i laktacji wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań [1].

3.1.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Adynovi® nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [1].

3.1.8. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, cząsteczkę macierzystą oktokogu alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Stwierdzona reakcja alergiczna na białko myszy lub chomika [1].

3.1.9. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie ze wstrząsem).

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Adynovi®. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii [1].

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz terminy preferowane).

Tabela 9. Działania niepożądane wymienione w CHPL dla Adynovi® zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania na pacjenta
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL)*
Zaburzenia immunologicznego układu	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często

* Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni. Częstość zdarzeń określano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – **rurioktokog alfa pegol**, (produkt leczniczy **Adynovi®**) biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej jak i nazwę handlową produktu leczniczego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.11.2020 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano informacje zawarte na stronach internetowych następujących organizacji:

- **AOTMiT** (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji);
- **CADTH** (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- **NICE** (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- **SMC** (*Scottish Medicines Consortium*);
- **AWMSG** (*All Wales Medicines Strategy Group*);
- **HAS** (*Haute Autorité de Santé*);
- **IQWiG** (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*);
- **SBU** (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*);
- **PTAC** (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*).

Na stronach **Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee** (PTAC) [36], Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (**IQWiG**) [34] oraz **Haute Autorité de Santé** (HAS) [33] odnaleziono rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Adynovi® w ramach profilaktyki i leczenia krwawień wśród pacjentów z hemofilią typu A. Rekomendacje te, biorąc pod uwagę zakres dowodów naukowych

uwzględnionych w zidentyfikowanych dokumentach (badanie *PROLONG_ATE*), dotyczą Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej i leczenia krwawień.

Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania produktu leczniczego Adynovi® w ramach profilaktyki standardowej

Organizacja	Kraj	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [36]	Nowa Zelandia 2019	Pozytywna	Pegylowany, rekombinowany czynnik krzepnięcia został uznany za klinicznie równoważny czynnikowi rFVIIIc i uznano za zasadne finansowanie w ramach grupy czynników o przedłużonym okresie półtrwania.
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [34]	Niemcy 2018	Negatywna	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) orzekł, iż nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej z zastosowania produktu leczniczego Adynovi® w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku od 12 lat z wrodzoną hemofilią A.
Haute Autorité de Santé (HAS) [33]	Francja 2019	Negatywna	Wskaźnik skuteczności/działań niepożądanych Adynovi® jest słabo ustalony w perspektywie długoterminowej. W świetle obecnych dowodów dla Adynovi Komisja uważa za niewystarczające, aby uzasadnić rekomendację dla refundacji w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów w wieku od 12 lat z wrodzoną hemofilią A.

3.3. Profilaktyka spersonalizowana

3.3.1. Rola profilaktyki spersonalizowanej

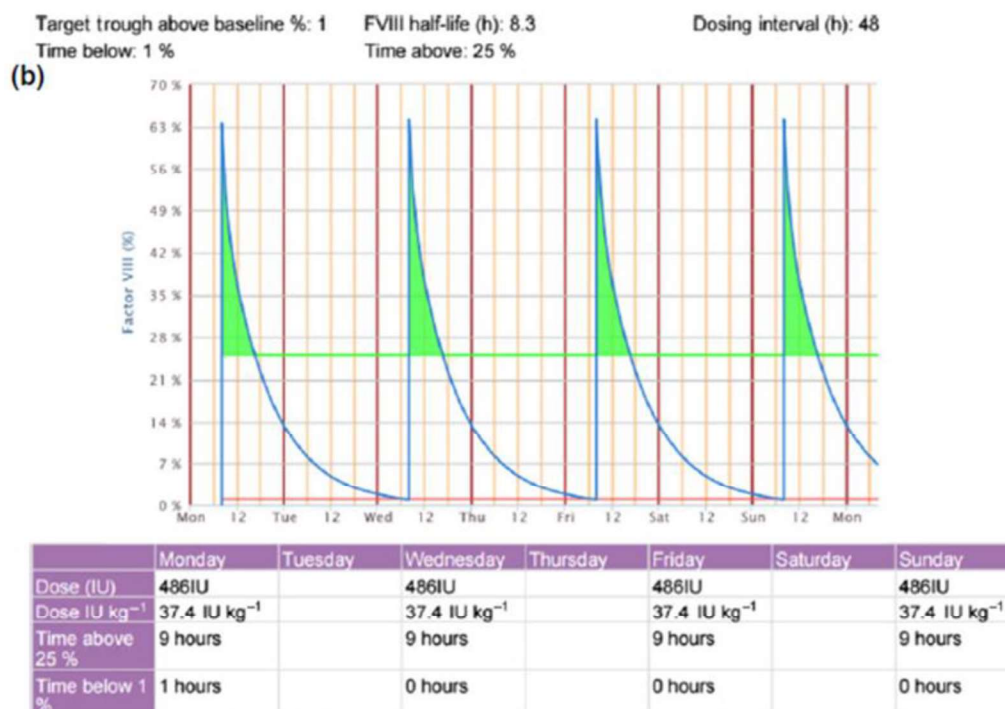
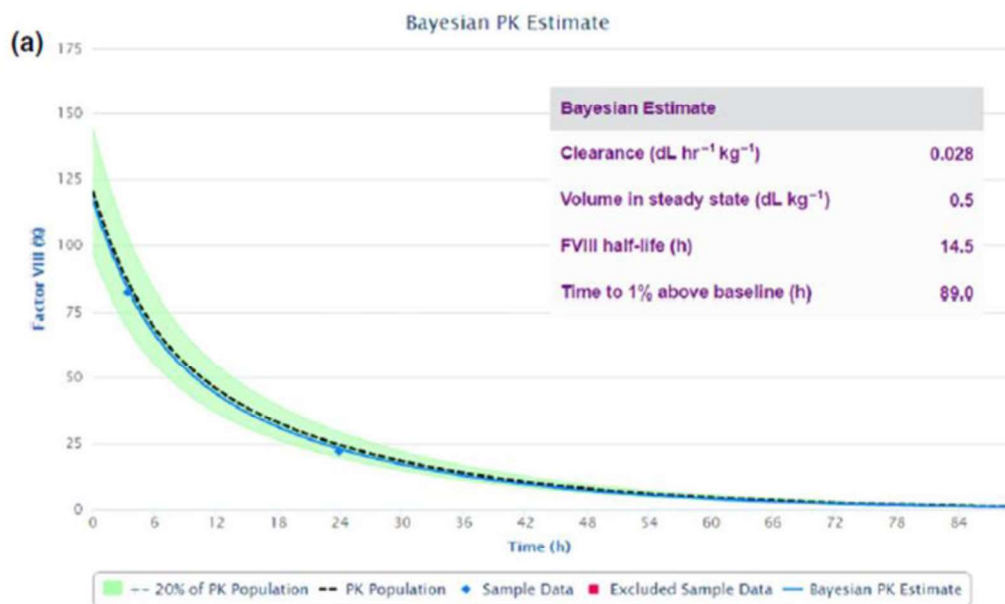
Podstawą stosowanych obliczeń dawkowania FVIII w standardowej profilaktyce jest założenie, że wszyscy pacjenci wykazują podobną farmakokinetykę podawanych leków. Jednak, już w 2007 roku Bjorkman i in. zaobserwowali znaczące różnice międzysobnicze w zakresie parametrów farmakokinetycznych po podaniu standardowej dawki koncentratu FVIII w odniesieniu do odzysku *in vivo* (IVR), klirensu i okresu półtrwania wahającego się od 6 do 25 godzin [48].

Aby przeanalizować różnice międzysobnicze oraz zastosować skuteczniejsze dawkowanie, skupiono się na farmakokinetyce podawanych leków. Obliczenia dawki na podstawie farmakokinetyki są oparte na indywidualnych parametrach. Zbudowany model powinien zatem uwzględniać czynniki związane z pacjentem (wiek, masa ciała, endogeny wyjściowy czynnik VIII / FIX, grupa krwi) i okolicznościami (profilaktyka, dawkowanie na żądanie podczas zdarzeń jak nagłe krwawienie i zabiegi chirurgiczne) [58].

Schemat substytucji FVIII ma być w jak największym stopniu spersonalizowany w oparciu o wiek, fenotyp krwawienia i aktywność fizyczną (PA) [47, 48, 49], oraz uwzględniać racjonalne wykorzystanie czynnika. Ponadto, profilaktyka powinna być dynamiczna i dopasowana do zmian w stylu życia pacjenta [47]. Schematy oparte na farmakokinetyce (PK) zostały zaproponowane jako najskuteczniejsze sposoby profilaktyki [47, 50].

Okres półtrwania czynnika VIII ($t_{1/2}$) jest jedną z najważniejszych zmiennych w dostosowywaniu profilaktyki, ale standardowe oznaczenie u dzieci wymaga pobierania próbek krwi w co najmniej pięciu punktach czasowych [55]. Zastosowanie modeli bayesowskich do przewidywania parametrów PK okazało się obiecujące w tym kontekście, ułatwiając oszacowania.

Rysunek 1. Przykład profilu PK (a) i obliczenia dawkowania (b) [57]

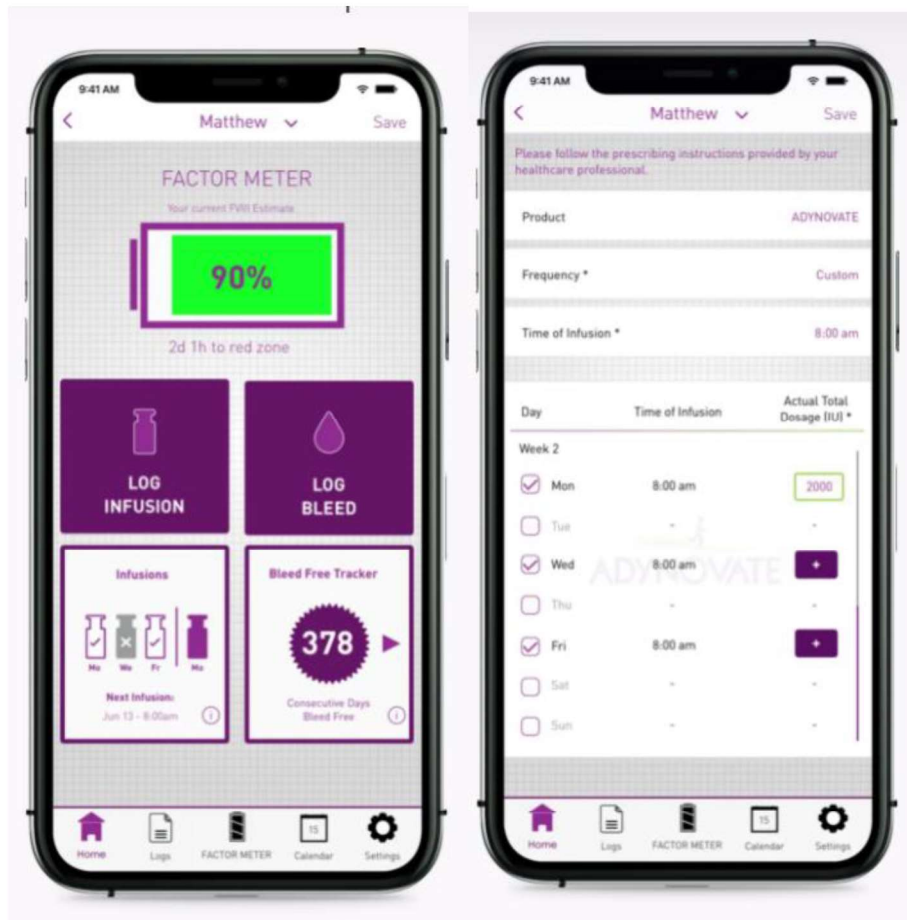


Narzędzie myPKFIT® jest urządzeniem medycznym wprowadzonym do obrotu dedykowanym do zastosowania wraz z Advate® lub z Adynovi®. Poniżej przedstawiono wygenerowany z użyciem narzędzia myPKFIT® przykładowy schemat dawkowania dla hipotetycznego pacjenta.



Poniżej przedstawiono wygląd aplikacji myPKFIT®

Rysunek 2. Wygląd aplikacji MyPKFiT® [56]



Podsumowując, myPKFiT może być wykorzystywane w celu personalizacji profilaktyki z zastosowaniem czynników rekombinowanych Advate oraz Adynovi®. Pozwala na indywidualne dopasowanie właściwej dawki produktu dla danego pacjenta na podstawie oceny parametrów farmakokinetycznych (PK). Dzięki niniejszej aplikacji zarówno lekarz jak i pacjent mogą w sposób ciągły monitorować poziom aktywności czynnika VIII., tak aby zminimalizować ryzyko krwawień.

W związku z powyższym urządzenie myPKFiT poprzez **umożliwienie właściwej kontroli dawkowania leku**, pozwala na **zwiększenie stopnia dyscypliny terapeutycznej pacjentów**, co bezpośrednio przekłada się na efektywność terapii, w tym minimalizację krwawień oraz poprawę jakości życia pacjentów z ciężką postacią hemofilii.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zidentyfikowane wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, iż w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zalecane terapii substytucyjnej w postaci preparatów czynników krzepnięcia (FVIII). Preferowane jest stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia ze względu na zmniejszone ryzyko transmisji zakażeń i korzystny profil bezpieczeństwa [7]. Aktualnie w Polsce terapia substytucyjna z zastosowaniem FVIII w przypadku populacji docelowej, będącej przedmiotem analizy, tj. **dzieci w wieku od 12 do 18 lat z hemofilią typu A** finansowana jest w ramach Programu Lekowego „Zapobieganie krwawieniom dzieci z hemofilią typu A i B” załącznik B.15 [3].

Zakres dostępnych w ramach Programu B.15 czynników krzepnięcia regulowany jest w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia, wydawanego w cyklu dwumiesięcznym. Obecnie zgodnie z zapisami aktualnego Obwieszczenia, w rozważanej populacji docelowej finansowane mogą być następujące koncentraty czynnika krzepnięcia VIII:

- Osoczo pochodne czynniki krzepnięcia: **Beriate®**, **Immunate®**, **Octanate®**,
- Rekombinowane czynniki krzepnięcia: **Advate®**, **NovoEight®**, **Afstyla®**, **Elocta®**.

Konkretne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII stanowiące aktualną praktykę kliniczną dostępne w ramach programu lekowego wybierane są w drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [39]. Zgodnie z wynikami postępowań przetargowych dotyczących dostaw koncentratu czynnika krzepnięcia VIII (postępowanie ZPP-74/20)/ koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (postępowanie ZPP-198/19) oraz informacjami od Wnioskodawcy, aktualną praktykę kliniczną w zakresie profilaktyki krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego w populacji dzieci z ciężką hemofilią A stanowi profilaktyka spersonalizowana z udziałem produktu leczniczego Advate® (jedyne koncentrat FVIII stosowany w 2021 r. w ramach programu lekowego) [39].

Stąd Advate® w profilaktyce spersonalizowanej jest adekwatnym komparatorem uwzględnionym w BIA i AE.

Niemniej jednak zdecydowano, że w ramach porównania efektów zdrowotnych przeprowadzonego w AKL, poza produktem leczniczym Advate® jako potencjalne komparatory zostaną uwzględnione również dodatkowo wskazane w Obwieszczeniu koncentraty czynnika VIII tj. Beriate P, Octanate®, Immunate® oraz NovoEight®, Afstyla® i Elocta®, stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej. Wstępna identyfikacja dostępnych dowodów naukowych dla komparatorów wskazała na nieliczne doniesienia dotyczące ich zastosowania w ramach profilaktyki spersonalizowanej (zidentyfikowano takie dane jedynie dla produktu leczniczego Advate® oraz Elocta®), stad zdecydowano o poszerzeniu kryteriów włączenia o dane odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wskazanych komparatorów w ramach profilaktyki standardowej.

4.2. Charakterystyka technologii opcjonalnych

4.2.1. Beriate®

Tabela 11. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Beriate® [40]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Beriate 250 500, 1000 oraz 2000

Dane	Informacje
Nazwa substancji czynnej	Ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi, wytwarzany z ludzkich dawców.
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji. Biały proszek i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji.
Mechanizm działania	Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor dla aktywowanego IX czynnika, zwiększając zdolność przekształcenia X czynnika w jego aktywną postać. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca następnie fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu. Hemofilia typu A jest dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi sprzężonym z płcią, spowodowanym zbyt niskimi poziomami czynnika VIII:C, czego skutkiem są samoistne lub będące wynikiem urazu bądź zabiegu chirurgicznego obfite krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Terapia zastępcza powoduje wzrost poziomów VIII czynnika w osoczu, pozwalając na czasowe zmniejszenie jego niedoboru oraz zahamowanie skłonności do krwawień. Oprócz swojej roli białka ochronnego dla VIII czynnika, czynnik von Willebranda pośredniczy w adhezji płytek w miejscu urazu naczyń i odgrywa rolę w agregacji płytek.
Wskazanie stosowania	do Profilaktyka oraz leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt może być stosowany w terapii nabytego niedoboru czynnika VIII.
Zalecane dawkowanie	Leczenie powinno być pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii. Dawkowanie: Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej zależą od stopnia ciężkości niedoboru VIII czynnika krzepnięcia, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Liczba podawanych pacjentowi jednostek VIII czynnika wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnych standardów WHO dla koncentratu produktów VIII czynnika krzepnięcia. Aktywność VIII czynnika krzepnięcia w osoczu jest wyrażana jako odsetek (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w j.m. (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu zawartości czynnika VIII w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa aktywności czynnika VIII jest równa aktywności czynnika VIII zawartego w 1 ml normalnego osocza ludzkiego. Leczenie doraźne: Przeliczenie wymaganego dawkowania czynnika VIII opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność osoczowego czynnika VIII o około 2% zwykłej aktywności (2 j.m./dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest przy użyciu następującego wzoru: Wymagana liczba jednostek = masa ciała [kg] x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika [% lub j.m./dl] x 0,5. Dawka produktu oraz częstotliwość jego podawania powinna zawsze być indywidualnie dobrana w zależności od efektywności klinicznej u poszczególnych pacjentów. Profilaktyka W długoterminowym postępowaniu profilaktycznym przeciw krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii typu A, podaje się zwykle od 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kilogram masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. W niektórych przypadkach, w szczególności u pacjentów w młodym wieku, konieczne jest częstsze podawanie tego czynnika lub zastosowanie większych dawek. Dzieci i młodzież Dawkowanie u dzieci uzależnione jest od masy ciała, w związku z tym wielkość dawki ustalana jest na tej samej zasadzie, co u dorosłych. Częstość podawania powinna być zawsze ustalana indywidualnie, w zależności od efektywności klinicznej.

Dane	Informacje
Sposób podawania	Do stosowania dożylnego. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Preparat przed podaniem należy ogrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: Glicyna Wapnia chlorek Sodu wodorotlenek Sacharoza Sodu chlorek
Kod ATC	B02BD02, Środki powstrzymujące krwawienie: czynniki krzepnięcia.
Podmiot odpowiedzialny	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg Niemcy
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	22396, 22397, 22398, 22399 Data pierwszego pozwolenia: 20.04.2015

4.2.2. Immunate®

Tabela 12. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Immunate® [41]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Immunate 250, 500 oraz 1000 j.m/ml
Nazwa substancji czynnej	Ludzki czynnik krzepnięcia VIII1 oraz 750 j.m. oraz ludzki czynnik von Willebranda (VWF:RCo) Wytworzony z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały lub jasnożółty proszek lub krucha, zestalona masa.
Mechanizm działania	Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po podaniu, w krążeniu pacjenta chorego na hemofilię, czynnik VIII wiąże czynnik von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, które jest spowodowane obniżeniem poziomu czynnika VIII:C i objawia się obfitym krwawieniem do stawów, mięśni i organów wewnętrznych, występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych bądź po zabiegach chirurgicznych. Dzięki zastosowaniu leczenia zastępczego poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się, co umożliwia czasową korektę niedoboru czynnika oraz zmniejszenie skłonności do krwawień. Oprócz swojej roli białka ochronnego czynnika VIII, czynnik von Willebranda (VWF) pośredniczy w procesie adhezji płytek w miejscu urazu naczynia i odgrywa rolę w agregacji płytek.
Wskazanie do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z wrodzonym (hemofilia A) lub nabytym niedoborem czynnika VIII. Leczenie krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda z niedoborem czynnika VIII, jeśli nie jest dostępny żaden specyficzny produkt skuteczny wobec choroby von Willebranda i kiedy leczenie samą desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane.
Zalecane dawki i droga podania we wskazanym	Podawaną dawkę czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się w postaci procentowej (w odniesieniu do prawidłowego osocza ludzkiego) lub w j.m. (w odniesieniu do Międzynarodowego Wzorca dla osoczowego czynnika VIII). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII, oparto na obserwacji empirycznej, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kg mc. powoduje wzrost aktywności czynnika VIII

Dane	Informacje
	<p>w osoczu o około 2% prawidłowej aktywności. Wymaganą dawkę oblicza się na podstawie następującego wzoru: Wymagana liczba jednostek = waga ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5. Podawana ilość, jak również częstość podawania powinny być zawsze uzależnione od skuteczności klinicznej w danym przypadku.</p> <p><u>Krwawienia i zabiegi chirurgiczne</u></p> <p>W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim czasie nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl).</p> <p>Ilość leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. w obecności niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki większe niż obliczone z wzoru. Aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana, i częstotliwość powtarzanych infuzji, podczas leczenia zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego przez badania krzepnięcia (aktywności czynnika VIII w osoczu). Poszczególne pacjenci mogą różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII, wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania i poziomy odzysku.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Produkt należy stosować ostrożnie u dzieci poniżej 6 roku życia, w sposób ograniczony eksponowanych na działanie produktów zawierających czynnik VIII, gdyż dane kliniczne dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone.</p> <p><u>Profilaktyka długookresowa</u></p> <p>W profilaktyce długookresowej krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20–40 j.m. na kg masy ciała. w odstępach co 2–3 dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne mogą być krótsze odstępy między kolejnymi dawkami lub większe dawki</p>
Sposób podawania	Podanie dożylnie. Immunate należy podawać powoli, drogą dożylną. Największa szybkość podawania nie powinna przekraczać 2 ml na minutę.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: ludzka albumina glicyna sodu chlorek sodu cytrynian lizyny chlorowoderek wapnia chlorek
Kod ATC	B02BD06, Leki przeciwkrwotoczne: połączenie czynnika von Willebranda i czynnika krzepnięcia krwi VIII.
Podmiot odpowiedzialny	Baxter Polska Sp. z o. o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	12151 Data pierwszego pozwolenia: 15.03.2006 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2007

4.2.3. Octanate®

Tabela 13. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Octanate® [42]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Octanate 50, 100, Octanate LV 100, 200
Nazwa substancji czynnej	Ludzki VIII czynnik krzepnięcia, wytwarzany z osocza pochodzącego od ludzkich dawców.
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek ma kolor biały lub białozółty, może występować również w postaci zbrylonej. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.
Mechanizm działania	Czynnik krzepnięcia VIII występuje w postaci dwucząsteczkowego kompleksu z czynnikiem von Willebranda (FVIII i vWF), który pełni różne fizjologiczne funkcje. Po podaniu pacjentom chorym na hemofilię, czynnik VIII łączy się z czynnikiem von Willebranda w krwioobiegu pacjenta. Aktywny czynnik VIII działa jako kofaktor aktywnego czynnika IX przyspieszając przemianę czynnika X w aktywny czynnik X. Aktywny czynnik X przemienia protrombinę w

Dane	Informacje
	trombinę. Następnie trombina przemienia fibrynogen we włóknik, który umożliwia powstanie skrzepu.
Wskazanie do stosowania	leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).
Zalecane dawki i droga podania we wskazaniu	<p>Dawka oraz długość trwania terapii substytucyjnej zależy od stopnia niedoboru czynnika VIII, miejsca i rozległości krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.</p> <p><u>Leczenie doraźne</u> Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII jest oparte na doświadczeniach empirycznych dowodzących, iż 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kilogram masy ciała podwyższa aktywność osoczowego czynnika VIII o 1,5% - 2% normalnej aktywności. Wymagana dawka jest obliczana przy pomocy następującego wzoru: wymagana ilość jednostek = masa ciała (kg) x wymagany wzrost aktywności czynnika VIII (%) (j.m./dl) x 0,5 Ilość, jaka powinna być podana oraz częstość podawania produktu powinny być zawsze modyfikowane w zależności od skuteczności klinicznej w indywidualnym przypadku. W następujących przypadkach krwawień, aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności osoczowej (w % wartości normalnych) w danym okresie.</p> <p><u>Profilaktyka</u> W długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A powinno podawać się czynnik VIII w dawce 20 do 40 j.m. na kilogram masy ciała w odstępach 2 do 3 dni. W pewnych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne mogą być krótsze odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami lub większe dawki. Infuzja ciągła Przed zabiegiem chirurgicznym należy przeprowadzić analizę farmakokinetyczną w celu uzyskania szacunkowej wartości klirensu. Początkową szybkość infuzji można obliczyć następująco: klirens x pożądane stężenie w stanie stacjonarnym = szybkość infuzji (j.m./kg/h). Po pierwszych 24 godzinach ciągłego wlewu klirens należy ponownie obliczać każdego dnia przy pomocy wzoru w stanie stałym z mierzonym stężeniem i znaną szybkością infuzji.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem 15 pacjentów w wieku do 6 lat nie wykazano żadnych specjalnych wymagań dotyczących dawkowania u dzieci. Dawkowanie jest takie same u dorosłych i u dzieci, zarówno w ramach leczenia, jak i profilaktyki</p>
Sposób podawania	Podanie dożylnie. Zaleca się podawanie wlewu nie szybciej niż 2–3 ml/min. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: • sodu cytrynian • sodu chlorek • wapnia chlorek • glicyna.
Kod ATC	B02 BD02 Leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII.
Podmiot odpowiedzialny	Octapharma (IP) SPRL Allée de la Recherche 65 1070 Anderlecht Belgia
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1/548 (Octanate 50 j.m./ml) Pozwolenie nr: 1/549 (Octanate 100 j.m./ml) Data pierwszego pozwolenia: 01.12.2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.07.2015

*Częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUJN = pacjenci uprzednio nieleczeni

4.2.4. Advate®

Tabela 14. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Advate® [43]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Advate®
Nazwa substancji czynnej	Octocog alfa
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne

Dane	Informacje												
	<p>Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Advate® zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu. Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień. Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe. W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, n=23) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, n=30). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie 9 minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego ≥ 1%. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Advate® we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)”.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne Wszystkie badania farmakokinetyczne Advate® przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII ≤ 2%). Analizę próbek osocza przeprowadzono w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do <2 lat), młodsze dzieci (od 2 do <5 lat), starsze dzieci (od 5 do <12 lat), osoby młodociane (od 12 do <18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.</p>												
<p>Wskazania do stosowania</p>	<p>Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy Advate® jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.</p>												
<p>Zalecane dawki i droga podania we wskazaniu</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Wskazówki dawkowania w krwawieniu i przy zabiegach chirurgicznych</th> </tr> <tr> <th>Krwawienie</th> <th>nasilenie krwawienia / rodzaj zabiegu chirurgicznego</th> <th>wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</th> <th>częstość dawkowania (godziny)/okres leczenia (dni)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Wskazówki dawkowania w krwawieniu i przy zabiegach chirurgicznych				Krwawienie	nasilenie krwawienia / rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	częstość dawkowania (godziny)/okres leczenia (dni)				
Wskazówki dawkowania w krwawieniu i przy zabiegach chirurgicznych													
Krwawienie	nasilenie krwawienia / rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	częstość dawkowania (godziny)/okres leczenia (dni)										

Dane		Informacje	
	wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin (8-24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na którą wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia
	nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin (8-24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3-4 dni lub więcej dopóki nie ustąpi ból i ostre upośledzenie funkcji
	krwawienia zagrażające życiu	60-100	powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin (8-24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi
zabiegi chirurgiczne	drobne – włącznie z ekstrakcją zębów	30-60	co 24 godziny (12-24 godziny w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia
	Duże	80-100 (przed- i pooperacyjny)	powtarzać wstrzyknięcia co 8-24 godzin (6-24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl)

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru. Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach in vivo oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

Profilaktyka

Dane	Informacje
	<p>W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.</p>
Sposób podawania	Lek Advate® należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie. Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.
Kod ATC	B02BD02, leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII
Podmiot odpowiedzialny	Baxter AG Industriestrasse 67 A-1221 Wiedeń Austria
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/03/271/001, EU/1/03/271/011 Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r

4.2.5. NovoEight®

Tabela 15. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego NovoEight® [45]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	NovoEight
Nazwa substancji czynnej	turoktokogu alfa
Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Mechanizm działania	NovoEight® zawiera turoktokogu alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), ze skróconą domeną B. Ta glikoproteina ma budowę taką samą jak ludzki czynnik VIII po aktywacji, a jej modyfikacje potranslacyjne są podobne do występujących w cząsteczce osoczopochodnej. Stwierdzono, że w cząsteczce turoktokogu alfa występuje całkowite przyłączenie grup siarczanowych do reszty tyrozynowej obecnej w Tyr1680 (naturalna pełnołańcuchowa), która ma istotne znaczenie dla wiązania czynnika von Willebranda. Po podaniu leku choremu na hemofilię, czynnik VIII wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda krążącym we krwi pacjenta. Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) pełniących różne funkcje fizjologiczne. Aktywowany czynnik VIII pełni rolę kofak-tora aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżona aktywność czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do nasilonych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą pojawiać się samoistnie lub w wyniku urazów po wypadkach lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie aktywności czynnika VIII w osoczu, wskutek czego dochodzi do czasowego wyrównania niedoboru czynnika i zmniejszenia skłonności do krwawień.
Wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).
Zalecane dawkowanie i droga podania we wskazaniu	Dawkowanie produktu i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla preparatów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest w postaci procentowej (w odniesieniu do

Dane	Informacje
------	------------

prawidłowego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Wzorca Międzynarodowego dla czynnika VIII w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost aktywności czynnika VIII (%) (j.m./dl) x 0,5 (j.m./kg na j.m./dl)

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosowywać indywidualnie biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną leczenia. W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień aktywność czynnika VIII w osoczu nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu (w % normy lub w j.m./dl) w odpowiednim okresie. Poniższa tabela zawiera informacje, które mogą być przydatne w ustalaniu właściwych dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym.

Wskazówki dawkowania w krwawienia i przy zabiegach chirurgicznych			
	nasilenie krwawienia / rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	częstość dawkowania (godziny)/okres leczenia (dni)
krwawienie	wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dobę do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie rany
	nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	powtarzać wlew co 12 do 24 godzin przez 3-4 dni lub dłużej do czasu ustąpienia bólu i poprawy sprawności
	krwawienia zagrażające życiu	60-100	powtarzać wlew co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia
zabiegi chirurgiczne	drobne – włącznie z ekstrakcją zębów	30-60	co 24 godziny przez co najmniej 1 dobę do czasu zagojenia
	Duże	80-100 (przed- i pooperacyjny)	powtarzać wlew co 8 do 24 godzin zgodnie z potrzebą do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl)

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki produktu wynoszą 20–40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała co

Dane	Informacje
	<p>drugi dzień lub 20–50 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.</p> <p>Zabiegi chirurgiczne Nie ma doświadczenia w stosowaniu podczas zabiegów chirurgicznych u dzieci i młodzieży.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku Nie ma doświadczenia w stosowaniu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.</p> <p>Dzieci i młodzież W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów w wieku poniżej 12 lat zaleca się dawki 25–50 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała co drugi dzień lub 25–60 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży po ukończeniu 12 lat są takie same, jak dla dorosłych.</p>
Sposób podawania	Podanie dożylnie. Zalecana szybkość wlewu dożylnego produktu NovoEight® wynosi 1–2 ml/min. Szybkość wlewu powinna być ustalona w taki sposób, aby zapewnić pacjentowi komfort stosowania
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Kod ATC	B02BD02, leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII
Podmiot odpowiedzialny	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/888/001 EU/1/13/888/002 EU/1/13/888/003 EU/1/13/888/004 EU/1/13/888/005 EU/1/13/888/006 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013

4.2.6. Afstyla®

Tabela 16. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Afstyla® [45]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	AFSTYLA 250 j.m, 500 j.m, 1000 j.m, 1500 j.m, 2000 j.m, 2500 j. m, 3000 j. m
Nazwa substancji czynnej	Lonococog alfa
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały lub jasnożółty proszek lub krucha masa i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. pH: 6,6 -7,3 Osmolalność: 500 – 600 mOsm/kg
Mechanizm działania	<p>AFSTYLA (INN: lonococog alfa) jest rekombinowanym ludzkim białkiem, który zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do skutecznej hemostazy. AFSTYLA jest pojedynczym polipeptydowym łańcuchem z wyciętą B domeną, pozwalającym na kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. AFSTYLA wykazała wyższe powinowactwo czynnika VWF w stosunku do czynnika rFVIII o pełnej długości łańcucha. VWF stabilizuje i chroni czynnik VIII przed degradacją. Aktywowany produkt leczniczy AFSTYLA posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa.</p> <p>Działanie farmakodynamiczne: Kompleks czynnika von Willebranda i czynnika VIII składa się z dwóch cząsteczek (czynnik VIII i czynnik von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Podawany pacjentowi choremu na hemofilię czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda w krwioobiegu pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, powodującym obniżenie poziomu czynnika VIII, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie lub w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. Dzięki terapii zastępczej poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się,</p>

Dane	Informacje
	co umożliwi czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień.
Wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi). Produkt leczniczy AFSTYLA może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

Zalecane dawki i droga podania we wskazaniu	Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej zależy od stopnia ciężkości niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla koncentratu produktów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego. Przepisana moc jest określana przy użyciu metody z użyciem substratu chromogenego. Poziom czynnika VIII w osoczu może być monitorowany zarówno metodą z użyciem substratu chromogenego jak i jednostopniowego testu krzepnięcia.
--	---

Leczenie doraźne

Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na danych empirycznych dowodzących, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała podwyższa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:

Dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika (j.m./dl lub % normy) x 0,5 (j.m./kg na j.m./dl)

Ilość podawanego produktu oraz częstość jego podawania powinny być zawsze ukierunkowane względem skuteczności klinicznej wymaganej w poszczególnym przypadku. W razie wystąpienia następujących przypadków krwawień, aktywność czynnika VIII nie powinna zmniejszać się poniżej podanych poziomów aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie czasu.

Schemat podany w poniższej tabeli może być stosowany w doborze dawkowania w przypadkach krwawienia lub zabiegów chirurgicznych:

Nasilenie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Niewielki wylew do stawów, krwawienie z mięśnia lub jamy ustnej	20 – 40	Powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień, do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub wyleczenia
Bardziej rozległy wylew do stawów, krwawienia do mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji.
Krwotoki zagrażające życiu	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Małe zabiegi chirurgiczne włączające ekstrakcję zęba	30 – 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu wyleczenia
Duże zabiegi chirurgiczne	80 – 100 (okres przed i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin, do czasu

Dane	Informacje
	<p>odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej / dni, dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII</p> <p><u>Profilaktyka</u> Zalecany schemat dawkowania początkowego wynosi od 20 do 50 j.m./kg produktu AFSTYLA podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Schemat dawkowania może być regulowany w zależności od reakcji pacjenta.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Zalecany schemat dawkowania początkowego u dzieci (0 do <12 lat) wynosi 30 do 50 j.m. na kg produktu leczniczego AFSTYLA podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Częstsze lub większe dawki mogą być konieczne u dzieci <12 lat, przeliczając wyższy klirens w tej grupie wiekowej. U młodzieży w wieku powyżej 12 lat, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Dane kliniczne odnośnie stosowania produktu leczniczego AFSTYLA nie obejmują stosowania u pacjentów powyżej 65 roku życia.</p>
Sposób podawania	Podanie dożylnie. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem. Rekonstituowany produkt leczniczy powinien być podawany powoli w tempie dogodnym dla pacjenta przy maksymalnej szybkości wstrzyknięcia 10 ml / min.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.
Kod ATC	B02BD02, leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII
Podmiot odpowiedzialny	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg Niemcy
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1158/001 EU/1/16/1158/002 EU/1/16/1158/003 EU/1/16/1158/004 EU/1/16/1158/005 17 EU/1/16/1158/006 EU/1/16/1158/007 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 Styczeń 2017

4.2.7. Elocta®

Tabela 17. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Elocta® [44]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Elocta
Nazwa substancji czynnej	efmoroktokog alfa
Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Mechanizm działania	Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z 2 cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po aktywacji kaskady krzepnięcia czynnik VIII jest przekształcany w aktywowany czynnik VIII i uwalniany z czynnika von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w jego aktywowaną postać na powierzchniach fosfolipidów. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu. Hemofilia A jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi spowodowanym zmniejszonym poziomem funkcjonalnego czynnika VIII, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów we wnętrznych, samoistnie w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień. Produkt Elocta® (efmoroktokog alfa) jest całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym o wydłużonym okresie półtrwania. Produkt

Dane	Informacje												
	<p>Elocta® składa się z re-kombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII z usuniętą domeną B, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu. Efmoroktokog alfa wiąże się z noworodkowym receptorem Fc, skutkiem tego wykorzystując ten sam naturalnie występujący szlak do opóźnienia degradacji lizosomalnej, umożliwia dłuższy okres półtrwania w osoczu niż w przypadku endogennego czynnika VIII.</p>												
Wskazanie do stosowania	<p>Leczenie i profilaktyka u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt Elocta® można stosować we wszystkich grupach wiekowych.</p>												
Zalecane dawkowanie i droga podania we wskazaniu	<p>Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta. Liczbę podanych jednostek rekombinowanego czynnika VIII Fc wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do aktualnej normy WHO dla produktów zawierających 4 czynniki VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika VIII w osoczu). Jedna j.m. aktywności rekombinowanego czynnika VIII Fc odpowiada ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego ludzkiego osocza.</p> <p><u>Leczenie doraźne</u></p> <p>Obliczenie wymaganej dawki rekombinowanego czynnika VIII Fc opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (IU) czynnika VIII na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru:</p> $\text{Wymagana liczba jednostek} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost poziomu czynnika VIII (\%)} \text{ (IU/dl)} \times 0,5 \text{ (IU/kg na IU/dl)}$ <p>Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależniać od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. Nie oczekuje się opóźnienia czasu do osiągnięcia aktywności szczytowej. W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej rodzajów krwawienia, aktywność czynnika VIII nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl) w danym okresie. W przypadku krwawień i operacji chirurgicznych dawkowanie produktu można oprzeć na wytycznych podanych w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="535 1402 1367 1892"> <thead> <tr> <th colspan="4">Wytyczne dotyczące dawkowania produktu Elocta® w przypadku krwawień i zabiegów chirurgicznych</th> </tr> <tr> <th></th> <th>nasilenie krwawienia/ rodzaj zabiegu chirurgicznego</th> <th>wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl)</th> <th>częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Krwawienia</td> <td>wczesne krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub jamy ustnej</td> <td>20-40</td> <td>powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dobę do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub zagojenia</td> </tr> </tbody> </table>	Wytyczne dotyczące dawkowania produktu Elocta® w przypadku krwawień i zabiegów chirurgicznych					nasilenie krwawienia/ rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl)	częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)	Krwawienia	wczesne krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dobę do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub zagojenia
Wytyczne dotyczące dawkowania produktu Elocta® w przypadku krwawień i zabiegów chirurgicznych													
	nasilenie krwawienia/ rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl)	częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)										
Krwawienia	wczesne krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dobę do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub zagojenia										

Dane	Informacje			
		nasilone krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub krwiak	30-60	powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez 3-4 dni lub dłużej do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji
		krwawienia zagrażające życiu	60-100	powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia
	zabiegi chirurgiczne	niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	30-60	powtarzać wstrzyknięcie co 24 godziny przez co najmniej 1 dobę do czasu zagojenia
		poważne zabiegi chirurgiczne	80-100 (przed i pooperacyjnie)	powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin zgodnie z potrzebą do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (IU/dl)
Sposób podawania	Podanie dożylnie. Produkt Elocta® należy wstrzykiwać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna zapewniać pacjentowi komfort i nie powinna przekraczać 10 ml/min.			
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII i(lub) domena Fc) lub na którąkolwiek substancję po-mocniczą.			
Kod ATC	B02BD02, leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII			
Podmiot odpowiedzialny	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Szwecja			
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1046/001 EU/1/15/1046/002 EU/1/15/1046/003 EU/1/15/1046/004 EU/1/15/1046/005 EU/1/15/1046/006 EU/1/15/1046/007 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015			

5. EFEKTY ZDROWOTNE

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *Clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*), to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Podsumowując powyższe, biorąc pod uwagę standardy badawcze i specyfikę choroby oraz dostępne dane kliniczne, zdecydowano o uwzględnieniu poniższych punktów końcowych:

Skuteczność:

- ocena skuteczności hemostatycznej
- częstość krwawień (roczny wskaźnik krwawień, ABR)
- liczba krwawień
- liczba pacjentów z krwawieniami
- Dawka FVIII
- Jakość życia

Bezpieczeństwo:

- zgony
- utrata z powodu zdarzeń niepożądanych
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem
- zdarzenia niepożądane ogółem
- immunogenność (występowanie inhibitora).

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zaplanowane jest włączenie badań pierwotnych o najwyższej dostępnej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. randomized clinical trial). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji oraz badania obserwacyjne.

Włączeniu do dodatkowej analizy efektywności klinicznej (dotyczy wyłączenie interwencji - Adynovi®) będą podlegały również:

- publikacje niespełniające kryterium włączenia do analizy głównej (np. dane postmarketingowe);
- dane z charakterystyki produktu leczniczego Adynovi®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL oraz Uppsala Monitoring Center.

7. PODSUMOWANIE APD – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) dla produktu leczniczego Adynovi® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Dzieci w wieku od ukończenia 12 roku życia do 18 roku życia z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII)	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia. Dopuszczono możliwość włączenia badań, w których obok populacji dzieci włączono również populację dorosłych, a wyniki przedstawiono łącznie.
Interwencja	Adynovi®/Adynovate® (rurioktokog alfa pegol, BAX 855) stosowany w profilaktyce spersonalizowanej –I rzędowy cel przeglądu Dodatkowo: Adynovi®/Adynovate® (rurioktokog alfa pegol, BAX 855) stosowany w profilaktyce standardowej, profilaktyce okołozabiegowej oraz leczenia krwawień	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	pdFVIII: Beriate®, Immunate®, Octanate®; rFVIII: Advate®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta® stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej/standardowej* Dodatkowo przedstawiono również dane z zakresu efektywności klinicznej FVIII w ramach profilaktyki okołozabiegowej oraz leczenia krwawień	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	Skuteczność**: <ul style="list-style-type: none"> skuteczność hemostatyczna; częstość krwawień liczba krwawień liczba pacjentów z krwawieniami; Dawka FVIII Jakość życia Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zgony utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych zdarzenia niepożądane ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem immunogenność (występowanie inhibitora) 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne prospektywne badania eksperymentalne i obserwacyjne 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji [^]	Badania, których wyniki zaprezentowane zostały w wersji pełnotekstowej Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*Obecnie zapisy Programu Lekowego nie precyzują rodzaju zastosowanego sposobu wyznaczania dawki FVIII, podając jedynie zakres dawek w zależności od rodzaju FVIII (SHL, EHL). Zakup cz. FVIII stosowanych w ramach wspomnianego PL odbywa się w drodze procedury

przetargowej. Analiza informacji zawartych w specyfikacjach przetargowych dla FVIII daje możliwość optymalizacji leczenia w postaci doboru dawkowania indywidualnie dla każdego chorego (m.in. w oparciu o parametry PK). Stąd biorąc pod uwagę, iż wnioskowane wskazanie dla Adynovi® dotyczy zastosowania interwencji w ramach profilaktyki spersonalizowanej to również w przypadku komparatorów poszukiwano danych klinicznych z zakresu ich zastosowania w ramach profilaktyki spersonalizowanej. Jednakże ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych dla personalizacji dawkowania w przypadku komparatorów, zdecydowano o poszerzeniu kryteriów włączenia o badania prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej FVIII (będących komparatorami) stosowanych jako profilaktyka standardowa ** co najmniej jeden z punktów końcowych dotyczących skuteczności; ^w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/nowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy, ponadto doniesienia konferencyjne przedstawiające wyniki analizy post hoc/ w podgrupach (z wyjątkiem analizy dla populacji docelowej obejmującej dzieci wieku od 12 do 18 lat nie zostaną uwzględnione/opisane.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Adynovi® [dostęp: marzec 2021 r.] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Adynovi-epar-product-information_pl.pdf
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2012 poz. 388
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
4. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10, 2008, [dostęp: październik 2020 r.] https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf
5. Interna Szczeklika, Hemofilia A i hemofilia B (choroba Christmasy), Jerzy Windyga (dostęp online przez www.mp.pl)
6. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
7. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp.: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). Acta Haematologica Polonica 47 (2016) 86 – 114
8. Poon Man-Chiu, Jackson S, Brown M. 5. Leczenie czynnikiem krzepnięcia. W: Wszystko o hemofilii. Poradnik dla rodziny. 2012.
9. Analiza Problemu Decyzyjnego dla Afstylu – w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A, AESTIMO, 2018
10. Wniosek o włączenie leku Hemlibra (emicizumab) w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” we wskazaniu: leczenie chorych na hemofilię Az inhibitorami czynnika VIII Analiza weryfikacyjna, 2019
11. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A i wsp. Polsce zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: zasady postępowania w hemofilii A i B. Acta Haematologica Polonica 2008, 39, Nr 3, str. 537-564.
12. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie) Acta Haematologica Polonica 48 (2017) 137-159.
13. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on longterm outcome in patients with severe hemophilia. Blood 2002;99:2337–2341.
14. Hay CRM, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A - a systematic literature review. J Thromb Haemost. 2021 Jan;19 Suppl 1(Suppl 1):6-20.
15. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucroseformulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013;11:1119–1127.
16. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A. et. al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;00:1–158.
17. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019, October 2020
18. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2018, October 2019
19. [REDACTED]
20. Gringeri A, von Mackensen S, Auerswald G, Bullinger M, Perez Garrido R, Kellermann E, Khair K, Lenk H, Vicariot M, Villar A, Wermes C; Haemo-QoL Study. Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries. Haemophilia. 2004 Mar;10 Suppl 1:26-33.
21. Duncan N, Shaprio A, Ye X, et al. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among Haemophilia A patients in the United States. Haemophilia (2012), 1-6.

22. Khawaji M, Astermark J, von Mackensen S, Akesson K, Berntorp E. Bone density and health-related quality of life in adult patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2011;17(2):304-11.
23. Lindvall K, von Mackensen S, Berntorp E. Quality of life in adult patients with haemophilia – a single centre experience from Sweden. *Haemophilia* 2012;18(4):527-31.
24. Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Life long prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol* 2012;88(4):329-35.
25. Plug I, Paters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, Smit C, et al. Social participation of patients with haemophilia in the Netherlands. *Blood* 2008;111(4):1811-15.
26. Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *Journal of Blood Medicine* 2017;8 67-73.
27. Hemofilia. Analiza systemów zarządzania i gospodarowania czynnikami krzepnięcia w Europie. [Hemofilia Europa Raport 2014 10 16.pdf \(swiatlekarza.pl\)](#)

29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (www.cadth.ca, dostęp 02.03.2021 r)
30. National Institute for Health and Care Excellence (www.nice.org,dostęp 02.03.2021 r)
31. Scottish Medicince Consortium (www.scottishmedicine.org.uk; dostęp 02.03.2021 r)
32. All Wales Medicines Strategy Group (www.awmsg.org; dostęp 02.03.2021 r)
33. Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr, dostęp 02.03.2021 r)
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (www.iqwig.de; dostęp 02.03.2021 r)
35. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (<http://www.aotm.gov.pl/www/> [dostęp: 02.03.2021r.]
36. PTAC <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/proposal-for-changes-to-funded-haemophilia-treatments/> (dostęp 02.03.2021 r)
37. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (www.sbu.se, dostęp 02.03.2021 r)
38. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (dostęp 02.03.2021 r)
39. Ogłoszenia o przetargach i konkursach. Strona internetowa Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.
40. Charakterystyka produktu leczniczego Beriate® http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-16_2012.03.09_beriate_p_spc_storage_condition_clean.pdf
41. Charakterystyka produktu leczniczego Immunate® http://chpl.com.pl/data_files/2013-11-22_immunate_sd_1000_iu_spc_n2v4.pdf
42. Charakterystyka produktu leczniczego Octanate® http://chpl.com.pl/data_files/2012-08-20_SPC.pdf
43. Charakterystyka produktu leczniczego Advate® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160624135319/anx_135319_pl.pdf
44. Charakterystyka produktu leczniczego Elocta® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133329/anx_133329_pl.pdf
45. Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight®
46. Charakterystyka produktu leczniczego Afstyła® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_pl.pdf
47. Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, Re WM, Ewenstein B. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert RevHematol* 2015; 8: 237–46.
48. Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2014; 20: 607–15.
49. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125: 2038–44.

50. Lock J, de Bekker-Grob EW, Urhan G et al. Facilitating the implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in haemophilia care by discrete choice experiment. *Haemophilia* 2016; 22: e1–10.
51. Reiniger A, Spotts G, Low-Baselli A et al. Optimizing prophylaxis: development of an advate PK calculator and dosing medicaldevice based on a bayesian population PK model [Abstract OR07]. *Haemophilia* 2014; 20: 15
- [REDACTED]
- [REDACTED]
54. U.S. Food and Drug Administration, Center for Biologic Evaluation and Research Office of Tissues and Advanced Therapies. myPKFiT for ADVATE Approval Letter BK170028, December 18, 2017.
55. Lee M et al. "Scientific and Standardization Committee Communication The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors." Manuscript ISH
56. [myPKFiT® Hemophilia A App for Tracking ADYNOVATE®](#). [dostęp: 10.06.2021 r]
57. Alvarez-Roman M. T. et al., Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT® in patients with severe haemophilia A without inhibitors, *Haemophilia* (2017), 23, e33--e57.
58. Hazendonk et al., Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play?, *Blood Reviews*, Volume 32, Issue 4, July 2018, Pages 265-271

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja postaci hemofilii A [7].....	10
Tabela 2. Odsetek pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych wg WFH dane z 2018 roku [18].....	16
Tabela 3. Liczba chorych ze zdiagnozowaną hemofilią typu A w Polsce w podziale na stopień ciężkości choroby – dzieci i dorośli dane z roku 2015 [9].....	16
Tabela 4. Definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii [7].....	17
Tabela 5. Wytyczne postępowania terapeutycznego w hemofilii typu A.....	20
.....	24
.....	24
Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) [1].....	26
Tabela 9. Działania niepożądane wymienione w CHPL dla Adynovi® zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA....	31
Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania produktu leczniczego Adynovi® w ramach profilaktyki standardowej.....	32
Tabela 11. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Beriate® [40].....	37
Tabela 12. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Immunate® [41].....	39
Tabela 13. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Octanate® [42].....	40
Tabela 14. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Advate® [43].....	41
Tabela 15. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego NovoEight® [45].....	44
Tabela 16. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Afstyla® [45].....	46
Tabela 17. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Elocta® [44].....	48
Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S).....	53