



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Ocena zasadności wprowadzenia czynnika VIII
o przedłużonym działaniu**
w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej
pn. "Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię
i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023"

Opracowanie nr: OT.4220.5.2021

Data ukończenia: 14.06.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (CSL Behring GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności CSL Behring GmbH

Dane zakreślone **kolorem zielonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Takeda) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Takeda).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swedish Orphan Biovitrum).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Swedish Orphan Biovitrum) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Swedish Orphan Biovitrum).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ABR	roczny wskaźnik krwawień (ang. annualised bleeds rate)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AjBR	roczna częstość krwawień do stawów (ang. annualised joint bleeding rate)
AKL	analiza kliniczna
aPCC	koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrates)
AsBR	roczna częstość spontanicznych krwawień (ang. annualised spontaneous bleeding rate)
AWB	analiza wpływu na budżet
BSH	British Society for Haematology
CCA	analiza kosztów konsekwencji (ang. cost consequences analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
cz.	czynnik
EHL	wydłużony okres półtrwania (ang. extended half life)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIX	czynnik IX krzepnięcia krwi (ang. factor IX)
FVIII	czynnik VIII krzepnięcia krwi (ang. factor VIII)
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. Hepatitis B Virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C Virus)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
HRQoL	jakość życia oparta na zdrowiu (ang. health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	dożylnie podanie leku (ang. intraarterialis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LA rFVIII	rekombinowany czynnik VIII o przedłużonym działaniu
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 poz. 230)
LY	lata życia (ang. life years)
MAIC	metoda dopasowania (ang. matching-adjusted indirect comparison)
MASAC	Medical and Scientific Advisory Council
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi

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

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje ze zlecenia.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia oceniana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka ocenianej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny ocenianej technologii.....	15
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny ocenianej technologii.....	16
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem	17
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	17
3.1.2.2. Oceniane wskazanie.....	17
3.1.2.1. Ocena analityków Agencji.....	18
3.2. Problem zdrowotny.....	20
3.3. Liczebność populacji	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	33
3.5. Refundowane technologie medyczne	35
3.6. Technologie alternatywne	36
4. Analiza kliniczna.....	37
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	37
4.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego	38
4.1.1.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	39
4.1.2. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym.....	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego.....	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	44
a. Bonanad 2021.....	44
b. Vashi 2021	45
c. Batt 2019.....	46
d. Iorio 2017	48
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50

4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	59
5.1.	Przedstawienie analizy ekonomicznej.....	59
5.1.1.	Analiza ekonomiczna - Afstyla.....	59
5.1.2.	Analiza ekonomiczna - Adynovi.....	61
5.1.3.	Obliczenia własne Agencji	63
5.2.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.1.	Analiza wpływu na budżet - Afstyla.....	66
6.1.2.	Analiza wpływu na budżet - Adynovi.....	68
6.1.3.	Obliczenia własne Agencji	71
6.2.	Komentarz Agencji	71
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	72
8.	Kluczowe informacje i wnioski	75
9.	Źródła.....	81
10.	Załączniki.....	83
10.1.	Strategie wyszukiwania publikacji	83
10.2.	Refundowane technologie medyczne	87

1. Informacje ze zlecenia

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.06.2021
OITK.405.27.2021.AS

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

- wydanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia czynnika VIII o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

Oceniana technologia:

- Produkty lecznicze (alfabetycznie):
 - **Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - **Afstyla (lonoctocogum alfa)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - **Elocta (efmorococogum alfa)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - **Esperoct (turoctocog alfa pegol)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - **Jivi (damococogum alfa pegol)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Oceniane wskazanie:

Nie określono.

Proponowana cena hurtowa brutto:



- brak przedstawienia ceny (Esperoct);
- brak przedstawienia ceny (Jivi).

Podmiot odpowiedzialny:

Adynovi

Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Wiedeń, Austria, medinfoEMEA@takeda.co;

Afstyla

CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg, Niemcy;

Elocta

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Szwecja;

Esperoct

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dania;

Jivi

Bayer AG, 51368 Leverkusen. Niemcy.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.06.2021 r., znak OITK.405.27.2021.AS (data wpływu do AOTMiT 25.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, w przedmiocie oceny zasadności wprowadzenia czynnika VIII o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityk zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (Narodowy Program), zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii, określoną w załączniku nr 8 do Narodowego Programu.

W Zleceniu wskazano, aby Agencja wydała łączną opinię dla wszystkich koncentratów czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu, ponieważ lek będzie kupowany w przetargach, do których dopuszczone będą wszystkie ww. koncentraty.

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

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

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

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

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

Na podstawie powyższego można wskazać, że procedowano częściowo zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano Agencji analizy dotyczące oceny efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano analizy HTA od Podmiotów Odpowiedzialnych za produkty lecznicze Adynovi i Afstyla. Podmioty Odpowiedzialne za pozostałe produkty lecznicze nie przekazały analiz HTA. Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu.

Pismami z dnia 29.05.2023 r. Agencja wystosowała prośbę do Podmiotów Odpowiedzialnych o przedstawienie aktualnej oferty cenowej dla odpowiednich produktów leczniczych. W ramach odpowiedzi na ww. pisma, Agencja otrzymała informacje o aktualnej ofercie cenowej od Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Elocta.

2.2. **Kompletność dokumentacji**

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Produkt leczniczy Afstyla (lonococog α) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0, Kraków 2021.
- Analiza kliniczna. Produkt leczniczy Afstyla (lonococog α) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0, Kraków 2021.
- Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet płatnika. Produkt leczniczy Afstyla (lonococog α) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0, Kraków 2021.
- Analiza racjonalizacyjna. Produkt leczniczy Afstyla (lonococog α) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0, Kraków 2021.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia oceniana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Adynovi

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum), 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN; 00642621067132; ▪ Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum), 3000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN; 07038319157040; ▪ Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum), 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN; 00642621067101; ▪ Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum), 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN; 00642621067118; ▪ Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum), 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN; 00642621067125;
<p>Kod ATC</p>	<p>B02BD02 (leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII)</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>rurioktokog alfa pegol Rurioktokog alfa pegol (PEGylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) to białko zawierające 2 332 aminokwasy o masie cząsteczkowej około 280 kDa, sprzężone z glikolem polietylenowym (PEG) o masie 20 kDa. Jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w linii komórek jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO).</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p><i>Leczenie doraźne</i> 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 FVIII (%) x 0,5. Dawka i częstość podawania powinny zawsze być ustalone zależnie od skuteczności klinicznej w określonym przypadku.</p> <p><i>Profilaktyka</i> 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.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> 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. Aktualne dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 12 lat przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL Adynovi. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL Adynovi).</p>
<p>Droga podania</p>	<p>Podanie dożylnie.</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Kompleks czynnika VIII/czynnika von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po podaniu pacjentowi z hemofilią czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda w krwiobiegu pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może powstać skrzep.</p> <p>Rurioktokog alfa pegol jest pegylowanym, rekombinowanym ludzkim czynnikiem VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Rurioktokog alfa pegol to kowalencyjny koniugat oktokoгу alfa, składającego się z 2 332 aminokwasów z glikolem polietylenowym (PEG) (m.c. 20 kDa). Aktywność terapeutyczna rurioktokogu alfa pegol pochodzi od oktokoгу alfa, który jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Oktokog alfa zostaje następnie kowalencyjnie sprzężony z odczynkiem PEG. Reszta PEG jest sprzężona z produktem leczniczym oktokoгу alfa w celu zwiększenia okresu półtrwania w osoczu.</p>

Źródło: ChPL Adynovi; <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 05.06.2023 r.]

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Afstyla

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Afstyla (lonoctocogum alfa), 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, GTIN: 05909991326111; ▪ Afstyla (lonoctocogum alfa), 1500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, GTIN: 05909991326128; ▪ Afstyla (lonoctocogum alfa), 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, GTIN: 05909991326135; ▪ Afstyla (lonoctocogum alfa), 2500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, GTIN: 05909991326142; ▪ Afstyla (lonoctocogum alfa), 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, GTIN: 05909991326098; ▪ Afstyla (lonoctocogum alfa), 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, GTIN: 05909991326104.
Kod ATC	B02BD02 (leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII)
Substancja czynna	<p>lonoctocog alfa</p> <p>Aktywność (j.m.) została określona przy użyciu testu chromogennego według Farmakopei Europejskiej. Aktywność swoista produktu leczniczego AFSTYLA wynosi 7400 – 16000 j.m./mg-białka.</p> <p>AFSTYLA jest rekombinowanym, pojedynczym łańcuchem ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII wytwarzanym w komórkach jajników chińskich chomików (CHO).</p> <p>Jest to struktura, gdzie większość B-domeny występującej w dzikim typie, pełnołańcuchowego czynnika VIII i 4 aminokwasu sąsiadującego z kwaśną domeną a3 zostało usunięte (aminokwasy 765 do 1652 pełnołańcuchowego czynnika VIII).</p> <p>Nowoutworzone połączenie ciężkiego i lekkiego łańcucha czynnika VIII wprowadza nowe miejsce N-glikozylacji. Ponieważ miejsce cięcia przez furynę występuje w czynniku VIII typu dzikiego pomiędzy usuniętą domeną B, jak i domeną a3, produkt leczniczy AFSTYLA jest określany jako cząsteczka pojedynczego łańcucha czynnika VIII.</p>
Dawkowanie	<p>Leczenie doraźne</p> <p>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:</p> <p>Dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu FVIII (j.m./dl lub % normy) x 0,5 (j.m./kg na j.m./dl).</p> <p>Ilość podawanego produktu oraz częstość jego podawania powinny być zawsze ukierunkowane względem skuteczności klinicznej wymaganej w poszczególnym przypadku.</p> <p>Profilaktyka</p> <p>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>Dzieci i młodzież</p> <p>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.</p> <p>U młodzieży w wieku powyżej 12 lat, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Dane kliniczne odnośnie stosowania produktu leczniczego AFSTYLA nie obejmują stosowania u pacjentów powyżej 65 roku życia.</p>
Droga podania	Podanie dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>AFSTYLA (INN: lonoctocog 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>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.</p>

Źródło: ChPL Afstyla; <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 05.06.2023 r.]

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Elocta

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elocta (efmoroctocogum alfa), 3000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991246518; ▪ Elocta (efmoroctocogum alfa), 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991246488; ▪ Elocta (efmoroctocogum alfa), 1500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991246495; ▪ Elocta (efmoroctocogum alfa), 2000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991246501; ▪ Elocta (efmoroctocogum alfa), 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991246457; ▪ Elocta (efmoroctocogum alfa), 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991246464; ▪ Elocta (efmoroctocogum alfa), 750 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991246471.
Kod ATC	B02BD02 (leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII)
Substancja czynna	efmoroctokog alfa Rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII, białko fuzyjne Fc (rFVIII _{FC}) zawiera 1 890 aminokwasów. Jest on otrzymywany w technologii rekombinacji DNA w linii embrionalnych komórek nerki ludzkiej (HEK) bez dodatku jakichkolwiek egzogennych białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.
Dawkowanie	<p><i>Leczenie doraźne</i></p> <p>Obliczenie wymaganej dawki rekombinowanego czynnika VIII Fc opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 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> <p>Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) × pożądany wzrost poziomu FVIII (%) (IU/dl) × 0,5 (IU/kg na IU/dl).</p> <p>Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależniać od skuteczności klinicznej produktu leczniczego u poszczególnych pacjentów.</p> <p><i>Profilaktyka</i></p> <p>W przypadku profilaktyki długotrwałej zalecana dawka to 50 IU/kg mc. czynnika VIII na kg masy ciała w odstępach co 3-5 dni. Dawkę można dostosowywać w oparciu o reakcję pacjenta, w zakresie 25 do 65 IU/kg mc.</p> <p>W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być podawanie częściej lub w większych dawkach.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>U dzieci w wieku poniżej 12 lat może być wymagane częstsze podawanie lub większe dawki. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych.</p>
Droga podania	Podanie dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy ELOCTA (efmoroctokog alfa) jest całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym o wydłużonym okresie półtrwania. Produkt leczniczy ELOCTA składa się z rekombinowanego 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. Efmoroctokog 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.

Źródło: ChPL Elocta; <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 07.06.2023 r.]

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Esperoct

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esperoct (turoctocog alfa pegol) 1500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05712249125127; ▪ Esperoct (turoctocog alfa pegol) 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05712249125134; ▪ Esperoct (turoctocog alfa pegol) 3000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05712249125103; ▪ Esperoct (turoctocog alfa pegol) 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05712249125097; ▪ Esperoct (turoctocog alfa pegol) 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05712249125110.
Kod ATC	B02BD02 (leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII)

Substancja czynna	turoktokog alfa Substancja czynna pegylowany turoktokog alfa jest koniugatem białka turoktokog alfa połączonego kowalencyjnie z glikolem polietylenowym (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa. Ludzki czynnik VIII, otrzymywany w wyniku rekombinacji DNA w linii komórkowej jain ka chomika chińskiego (ang. CHO). W procesie hodowli komórek, oczyszczania, koniugacji czy tworzenia produktu Esperoct nie stosuje się żadnych substancji pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego.
Dawkowanie	Leczenie doraźne Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII jest oparte 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. Potrzebna dawka jest ustalana za pomocą następującego wzoru: wymagana liczba jednostek (j.m.) = 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. Profilaktyka Zalecana dawka produktu Esperoct wynosi 50 j.m. na kg masy ciała co 4 dni. Dawki oraz odstępy pomiędzy podaniami powinny być dostosowywane w oparciu o osiągnięte poziomy aktywności czynnika VIII oraz indywidualną tendencję do występowania krwawień. Dzieci i młodzież Dawka stosowana u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) jest taka sama jak u dorosłych. Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania produktu Esperoct u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostało ustalone.
Droga podania	Podanie dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pegylowany turoktokog alfa to oczyszczony, rekombinowany ludzki czynnik VIII (rFVIII), w cząsteczce którego glikol polietylenowy (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa jest skoniugowany z białkiem. PEG łączy się z przyłączonym do atomu tlenu glikanem w skróconej domenie B rFVIII (turoktokog alfa). Mechanizm działania pegylowanego turoktokogu alfa polega na zastąpieniu występującego w niewystarczającej ilości lub nieobecnego czynnika VIII u chorych na hemofilię A. Gdy dochodzi do aktywacji pegylowanego turoktokogu alfa przez trombinę w miejscu urazu, domena B, która obejmuje cząsteczkę PEG oraz region a3, odłączają się, tworząc aktywowany, rekombinowany czynnik VIII (rFVIIIa) o strukturze podobnej do natywnego czynnika VIIIa. Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) pełniących różne funkcje fizjologiczne. Po wstrzyknięciu leku choremu na hemofilię czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda krążącym we krwi pacjenta. Aktywowany czynnik VIII pełni rolę kofaktora 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 A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem krzepnięcia, w którym występuje obniżona aktywność czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do nasilonych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą występować samoistnie lub w wyniku urazów po wypadkach lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne czynnikiem VIII zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu, wskutek czego dochodzi do czasowego wyrównania niedoboru czynnika i zmniejszenia skłonności do krwawień.

Źródło: ChPL Esperoct; <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 07.06.2023 r.]

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Jivi

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jivi (damoctocogum alfa), czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany; 2000 j.m.; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; ▪ Jivi (damoctocogum alfa), czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany; 3000 j.m.; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; ▪ Jivi (damoctocogum alfa), czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany; 250 j.m.; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; ▪ Jivi (damoctocogum alfa), czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany; 500 j.m.; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; ▪ Jivi (damoctocogum alfa), czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki rekombinowany; 1000 j.m.; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Kod ATC	B02BD02 (leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII)
Substancja czynna	damoctocogum alfa pegol Substancja czynna, damoctokog alfa pegol, to pegylowany swoiście do miejsca, pozbawiony domeny B, rekombinowany ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi, wytwarzany w komórkach nerki młodych chomików (ang. baby hamster kidney cells, BHK), z rozgałęzionym łańcuchem glikolu, polietylenowego o masie cząsteczkowej 60 kDa (dwa łańcuchy PEG o masie cząsteczkowej 30 kDa) jako grupą funkcyjną. Masa cząsteczkowa białka wynosi około 234 kDa.
Dawkowanie	Leczenie doraźne Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności.

	<p>Potrzebną dawkę produktu leczniczego Jivi ustala się za pomocą następującego wzoru: Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany przyrost czynnika VIII (% lub j.m./dl) x odwrotność obserwowanej poprawy (tj. 0,5 dla poprawy o 2,0%). Ilość podawanego produktu oraz częstość jego podawania powinny być zawsze ukierunkowane względem skuteczności klinicznej wymaganej w poszczególnym przypadku.</p> <p><i>Profilaktyka</i> Wszystkie decyzje dotyczące określenia odpowiednich schematów leczenia profilaktycznego powinny być podejmowane na podstawie oceny klinicznej opartej na indywidualnej charakterystyce pacjenta i reakcji na leczenie. W przypadku profilaktyki dawka wynosi 45 - 60 j.m./kg mc. co 5 dni. W zależności od charakterystyki klinicznej pacjenta dawka może wynosić również 60 j.m./kg mc. co 7 dni lub 30 - 40 j.m./kg mc. dwa razy na tydzień. W przypadku pacjentów z nadwagą maksymalna dawka na wstrzyknięcie podawana w ramach profilaktyki nie powinna być większa niż około 6 000 j.m.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Produkt leczniczy Jivi nie jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów oraz u pacjentów w wieku poniżej 12 lat.</p> <p><i>Młodzież</i> Dawkowanie w leczeniu doraźnym i w profilaktyce u pacjentów w wieku młodzieńczym jest takie samo jak w przypadku pacjentów dorosłych.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i> Doświadczenie dotyczące pacjentów w wieku ≥ 65 lat jest ograniczone.</p>
Droga podania	Podanie dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Damoktokog alfa pegol jest pegylowaną postacią rFVIII (rekombinowany czynnik VIII). Swoista do miejsca pegylacja zmniejsza klirens czynnika VIII, powodując wydłużenie okresu półtrwania przy zachowaniu normalnych funkcji pozbawionej domeny B cząsteczki rFVIII (rekombinowany czynnik VIII). Damoktokog alfa pegol nie zawiera czynnika von Willebranda.

Źródło: ChPL Jivi; <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 07.06.2023 r.]

Na podstawie pracy Mahlangu 2018 można wskazać, że czynniki o przedłużonym działaniu należy definiować jako produkty, które spełniają łącznie poniższe kryteria: wykorzystanie technologii zaprojektowanej w celu wydłużenia okresu półtrwania rFVIII; brak biorównoważności ze standardowym rekombinowanym czynnikiem VIII oraz wydłużony okres półtrwania mierzony w krzyżowym farmakokinetycznym badaniu porównawczym.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat biologicznego okresu półtrwania ($t_{1/2}$) z odpowiednich ChPL ocenianych produktów leczniczych oraz wybrane komentarze dot. porównania biologicznych $t_{1/2}$ ocenianych produktów z czynnikami krzepnięcia o standardowym biologicznym $t_{1/2}$. Należy wskazać, iż nie można bezpośrednio porównywać podanych wartości, gdyż zostały one uzyskane na podstawie różnych testów, różnych populacji i różnych wielkości prób.

Tabela 6. Biologiczny okres półtrwania – na podstawie odpowiednich ChPL

Produkt leczniczy	Biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) [godz.]	Wybrane komentarze z ChPL
Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum)	Średnia arytmetyczna \pm SD: 15,01 \pm 3,89 – dorośli 13,80 \pm 4,01 – młodzież (12–<18 lat) 11,93 \pm 2,58 – dzieci (6–<12 lat) 12,99 \pm 8,75 – dzieci (< 6 lat)	Okres półtrwania produktu leczniczego ADYNOVI jest od 1,4- do 1,5-krotnie dłuższy od okresu półtrwania rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa) w populacji młodzieży i dorosłych (...).
Afstyla (lonoctocogum alfa)	14,2 (26,0) - średnia (współczynnik zmienności, CV%) 13,7 (7,54; 23,9) – mediana (Min,Max)	-
Elocta (efmroctocogum alfa)	Średnia geometryczna (95% CI): 19,0 (17,0-21,1) - oznaczone w jednostopniowym teście krzepnięcia 20,9 (18,2-23,9) - oznaczone metodą chromogenną	Dane farmakokinetyczne wykazują, że produkt leczniczy ELOCTA ma przedłużony okres półtrwania w krążeniu.
Esperoct (turoctocogum alfa pegol)	Średnia geometryczna (CV%): 13,6 (20) – dzieci od 0 do poniżej 6 lat 14,2 (26) – dzieci od 6 do poniżej 12 lat 15,8 (43) od 12 do poniżej 18 lat 19,9 (34) - 18 lat i powyżej	Okres półtrwania produktu Esperoct u pacjentów dorosłych był 1,6 razy dłuższy w porównaniu z produktami zawierającymi niezmodyfikowany czynnik VIII.
Jivi (damoctocogum alfa)	17,1 (27,1) – średnia geometryczna (CV%) 17,6 \pm 4,26 - średnia arytmetyczna \pm SD	Dane farmakokinetyczne (na podstawie testu chromogennego) wykazały, że produkt leczniczy Jivi ma zmniejszony klirens, co powoduje 1,4-krotnie dłuższy końcowy okres półtrwania i znormalizowane względem dawki AUC, które jest 1,4-krotnie większe w porównaniu z produktem porównawczym czynnika VIII.

3.1.1.2. Status rejestracyjny ocenianej technologii

Tabela 7. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego Adynovi

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018 r., EMA. Lek objęty dodatkowym monitorowaniem.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: Badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. PASS): W celu zbadania potencjalnych skutków gromadzenia się glikolu polietylenowego (PEG) w śplocie naczyniówkowym mózgu i w innych tkankach/narządach podmiot odpowiedzialny powinien wykonać badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia zgodnie z ustalonym protokołem i przedłożyć jego wyniki. [Termin: Q3/Q4 2030]

Źródło: ChPL Adynovi, EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adynovi> [data dostępu: 07.06.2023 r.]

Tabela 8. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego Afstyla

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 stycznia 2017 r., EMA.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnik krzepnięcia krwi). Produkt leczniczy AFSTYLA może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Źródło: ChPL Afstyla, EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afstyla> [data dostępu: 07.06.2023 r.]

Tabela 9. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego Elocta

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopada 2015 r., EMA.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ELOCTA można stosować we wszystkich grupach wiekowych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Źródło: ChPL Elocta, EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eloceta> [data dostępu: 07.06.2023 r.]

Tabela 10. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego Esperoct

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2019 r., EMA. Lek objęty dodatkowym monitorowaniem.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w wieku 12 lat i powyżej.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): W celu zbadania potencjalnego wpływu akumulacji glikolu polietylenowego (PEG) w śplocie naczyniówkowym mózgu i innych tkankach/organach, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki badania bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia zgodnie z uzgodnionym protokołem. [Termin: 31/12/2027]

Źródło: ChPL Esperoct, EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esperoct> [data dostępu: 07.06.2023 r.]

Tabela 11. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego Jivi

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2018 r., EMA. Lek objęty dodatkowym monitorowaniem.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leżenie i profilaktyka krwawień u wcześniej leczonych chorych na hemofilię A w wieku ≥ 12 lat (wrodzony niedobór czynnika VIII).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: Badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia (PASS): W celu zbadania potencjalnego wpływu akumulacji PEG w śplocie naczyńkowym mózgu i innych tkankach / narządach, podmiot odpowiedzialny, po wydaniu pozwolenia, powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa, zgodnie z uzgodnionym protokołem. [Termin: Ostateczny protokół badania należy złożyć w ciągu 3 miesięcy od wydania opinii przez CHMP. Finalny raport z badania należy złożyć do 31 grudnia 2028.]

Źródło: ChPL Jivi, EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jivi> [data dostępu: 07.06.2023 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny ocenianej technologii

Produkty lecznicze zawierające czynnik VIII o przedłużonym działaniu (Adynovi, Afstyla i Elocta) były przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu populacji pediatrycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Rekomendacje Agencji dotyczące ocenianych technologii

Nr i data wydania	Ocena Agencji
Adynovi (rurioctocog alfa pegolum)	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2021 z dnia 4 października 2021 roku¹	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum).
Rekomendacja nr 117/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa AOTMiT²	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” na zaproponowanych warunkach.
Afstyla (lonococogum alfa)	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku³	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Afstyla (lonococogum alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 i wydawanie ich bezpłatnie. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
Rekomendacja nr 110/2019 z dnia 17 grudnia 2019 r. Prezesa AOTMiT⁴	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyla (lonococogum alfa). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.
Elocta (efmorococogum alfa)	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5,6,7,8,9,10/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku⁵	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Elocta (efmorococogum alfa), w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorococogum alfa – Elocta – rFVIIIIFc)”.
Rekomendacja nr 4/2017 z dnia 13 stycznia 2017 r. Prezesa AOTMiT⁶	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Elocta (efmorococogum alfa) w ramach programu lekowego: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66), z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu efmorococogum alfa-Elocta-rFVIIIIFc.

¹https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/108/SRP/U_45_262_04102021_s_117_Adynovi_rurioctocogum_alfa_pegolum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

²https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/108/REK/2021_10_08_BP_RP_nr_117_2021_Adynovi_publicacja_REOPTR.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

³https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/196/SRP/U_50_521_191216_s_113_Afstyla_lonococog_alfa_w_ref.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

⁴https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/196/REK/RP_110_2019_Afstyla_publicacja.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

⁵<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4785-208-2016-zlc> [dostęp: 07.06.2023 r.]

⁶https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/208/REK/RP_4_2017_Elocta_do%20podpisu_JTM.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 13. Sposób finansowania

Proponowana cena hurtowa brutto	<div style="background-color: yellow; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak przedstawienia ceny (Especort); ▪ brak przedstawienia ceny (Jivi).
Sposób finansowania	W ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”
Proponowany oferta finansowa	<div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>

Źródła finansowania programu:

Narodowy Program zostanie sfinansowany z budżetu będącego w dyspozycji Ministra Zdrowia z części 46 – Zdrowie, działu – 851 – Ochrona zdrowia, rozdziału 85 149 – Programy polityki zdrowotnej oraz z innych źródeł wynikających z przepisów prawa.

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

Obecnie produkty lecznicze Elocta, Afstyla i Adynovi są umieszczone na liście leków refundowanych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” zgodnie z Obwieszczeniem MZ ws. wykazu leków refundowanych.

3.1.2.2. Oceniane wskazanie

Tabela 14. Oceniane wskazanie

Wskazanie zgodne ze zleceniem MZ	Nie określono.
Wskazanie zgodne z HTA Podmiotów Odpowiedzialnych	<p><u>HTA Adynovi:</u> Dorośli (≥ 18 lat) z ciężką postacią hemofilii A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – Adynovi stosowany w profilaktyce spersonalizowanej i leczeniu krwawień.</p> <p><u>HTA Afstyla</u> Chorzy na hemofilię typu A, HA (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi) bez względu na wiek. Ciężka postać choroby, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII ≤1% poziomu normalnego (FVIII:C ≤1%, ≤0,01 IU/ml, ≤1 IU/dl).</p> <p>Dodatkowo wskazano: „Część chorych, zarówno z populacji dzieci objętych programem lekowym, jak również osób dorosły wymaga wdrożenia leczenia rFVIII o przedłużonym działaniu (z ang. Extended Half-Life) z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów</p>

	naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFVIII, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFVIII przed podaniem kolejnej dawki (z ang. trough level)."
Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej oraz kryteria wyłączenia z programu polityki zdrowotnej	<p><u>Moduł 4</u> Zapewnienie czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu.</p> <p><u>Przeznaczenie leków</u> Pacjenci zgłoszeni do Rady Programu i wskazanie do podania produktu leczniczego zaakceptowane przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji</u> Spełnianie łącznie dwóch kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu. 2. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku. 3. Dodatkowe kryteria kwalifikacji wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowia. <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niepotwierdzenie się efektywności medycznej lub kosztowej wobec dotychczas stosowanych produktów leczniczych; 2. Zgon; 3. Ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytego Zespołu von Willebranda); 4. Wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie; 5. Dodatkowe kryteria wyłączenia wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowia.

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

3.1.2.1. Ocena analityków Agencji

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

Oceny dotyczy zasadności wprowadzenia czynników VIII o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

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

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

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

Na podstawie powyższego można wskazać, że procedowano częściowo zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano Agencji analizy dotyczące oceny efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano również analizy HTA od Podmiotów Odpowiedzialnych za produkty lecznicze Adynovi i Afstyła. Podmioty Odpowiedzialne za pozostałe produkty lecznicze nie przekazały analiz HTA. Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone.

Oceniane wskazanie

Biorąc pod uwagę, iż populacja docelowa definiowana poprzez kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie została określona w ramach prac nad raportem dokonano analizy możliwego kształtu populacji.

Zgodnie z dokumentami rejestracyjnymi oceniane produkty lecznicze są zarejestrowane w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi). Przy czym produktu lecznicze: Afstyla i Elocta mogą być stosowane we wszystkich grupach wiekowych, a produkty lecznicze: Adynovi, Esperoct i Jivi mogą być stosowane u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej.

Zgodnie z klasyfikacją hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII wyróżniamy postać: <1% normy – ciężką; 1-5% normy – umiarkowaną; >5 do <40% normy (lub $\geq 40\%$, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII) – łagodną.

Biorąc pod uwagę, iż formalnie czynniki VIII rekombinowane o przedłużonym działaniu są finansowane w ramach programu lekowego B.15 zgodnie z Obwieszczeniem MZ, w poniższym raporcie nie analizowano stosowania czynników VIII o przedłużonym działaniu w populacji pacjentów pediatrycznych.

Zgodnie z zapisami modułu 4 Narodowego Programu dot. on zapewnienia czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu.

Na podstawie powyższego przyjęto, iż populację docelową w szczególności będą stanowić osoby dorosłe z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami, są to m.in.: pacjenci, u których występują częste krwawienia; brak lub słaby dostęp naczyniowy prowadzący do zakładania portów naczyniowych, brak lub słaba odpowiedź na leczenie rFVIII, lub pacjenci ze źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFVIII przed podaniem kolejnej dawki, pacjenci z chorobami współistniejącymi uniemożliwiającymi optymalną profilaktykę za pomocą dostępnych czynników VIII, pacjenci z brakiem możliwości regularnych dojazdów do ośrodka lub pielęgniarki z przyczyn socjalnych/geograficznych. Powyższe wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ocenianych produktów leczniczych.

Proponowana cena

Część Podmiotów Odpowiedzialnych przedstawiła proponowaną cenę produktów leczniczych (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.1. „Wnioskowany sposób finansowania”). Biorąc pod uwagę, iż czynniki w ramach Narodowego Programu są nabywane na podstawie przetargów organizowanych poprzez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, ich cena, dla poszczególnych przetargów, może być zmienna.

Należy mieć na uwadze, że obecnie, w ramach programu lekowego B.15 oraz przetargów organizowanych przez ZZP przy Ministrze Zdrowia, funkcjonują zapisy nakładające na Podmioty Odpowiedzialne dodatkowe obowiązki w ramach zaproponowanej ceny produktu leczniczego dotyczące: finansowania realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej⁷, a także dostawę zestawów do podawania lub zestawów do infuzji do portów naczyniowych dla pacjentów wskazanych przez Narodowe Centrum Krwi, organizację dostaw do domu dla wskazanej liczby pacjentów, utylizację sprzętu jednorazowego użytku oraz kontrolę zużycia leków.⁸

Dodatkowe uwagi

Biorąc pod uwagę obecny sposób zakupu czynników krzepnięcia VIII poprzez NCK - pacjenci otrzymują czynnik, który wygrał przetarg (osoczopochodny lub rekombinowany, niezależnie od historii przyjmowanego czynnika), w związku z tym sugeruje się wprowadzenie zapisów zabezpieczających możliwość kontynuowania terapii za pomocą czynnika VIII o przedłużonym działaniu (w przypadku objęcia finansowaniem tych preparatów w ramach Narodowego Programu) u pacjentów, którzy odnoszą korzyść z terapii.

⁷Program Lekowy B.15 – zgodnie z Obwieszczeniem MZ

⁸<https://zzpprzy.mz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzy/zamowienie/public/71608/details> [dostęp: 12.06.2023 r.]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII

Niedobór czynnika VIII (z upośledzeniem czynności).

Hemofilia: BNO (bliżej nieokreślona), A, klasyczna. Nie obejmuje: niedobór czynnika VIII z uszkodzeniem naczyń (D68.0).⁹

Definicja

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

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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

Powikłania

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

Leczenie

Zalecenia ogólne:

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

⁹http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1807_dziedziczny_niedobor_czynnika_viii [dostęp: 17.05.2023 r.]

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

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

Leczenie farmakologiczne:

1. Koncentraty osoczo pochodnego lub rekombinowanego cz. VIII: wstrzyknięcia i.v.

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

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

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

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

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

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

3.3. Liczebność populacji

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

Liczba pacjentów i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

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

Tabela 15. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

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

*Dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022

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

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

Tabela 16. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia w ramach programu lekowego B.15

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

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

*Dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022.

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

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

Zgodnie z raportem refundacyjnym za okres styczeń-grudzień 2022 roku¹⁰, refundowane w ramach programu lekowego produkty lecznicze to Advate (octocogum alfa) i NovoEight (turoctocogum alfa). Natomiast zgodnie z raportem za okres styczeń-marzec 2023 roku¹¹ refundowane preparaty to także Advate i NovoEight.

Dane Narodowego Centrum Krwi (NCK)

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

Tabela 17. Dane NCK dot. pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora

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

¹⁰ https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8350.html [dostęp: 31.05.2023 r.]

¹¹ https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8407.html [dostęp: 09.06.2023 r.]

Łączny koszt koncentratu czynnika VIII rekombinowanego [mln PLN]	1,28	1,83	1,74	1,87	0,75
Łączny koszt koncentratu czynnika VIII pacjentów leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - profilaktyka	44,28	43,91	36,60	41,69	14,92
Łączny koszt koncentratu czynnika VIII pacjentów leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe – krwawienia	13,34	8,74	6,89	6,84	2,16
Łączny koszt koncentratu czynników VIII w programie [mln PLN]	76,21	58,42	48,63	54,02	19,00

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

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

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 06.06.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych dotyczących profilaktyki krwawień u chorych na ciężką hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Przeszukano następujące źródła:

- Agency for Healthcare Research and Quality, <https://www.ahrq.gov/>;
- Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, <https://www.ahcdo.org.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/en/>;
- British Society for Haematology, <https://b-s-h.org.uk/>;
- European Association for Haemophilia and Allied Disorders, <https://www.eahad.org/>;
- European Haemophilia Consortium, <https://www.ehc.eu/>;
- European Haemophilia Network, <https://www.euhanet.org/>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- Haemophilia Foundation Australia, <https://www.haemophilia.org.au/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Nordic Hemophilia Council, <https://www.nordhemophilia.org/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, <https://pthit.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <https://ptohd.pl/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>.
- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, <https://www.ukhcd.org/guidelines/>.

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

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 7 dokumentów, w których omówiono leczenie chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII: wytyczne polskie (PTHiT 2016, PTOiHD 2022), wytyczne światowe (WFH 2020), amerykańskie (2 dokumenty MASAC 2022) oraz brytyjskie (BSH 2020, UKHCDO 2016). W pracach PTOiHD 2022 oraz BSH 2020 przedstawiono zalecenia dot. leczenia hemofilii w populacji pediatrycznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTHiT 2016 (Polska)	<p><u>Wytyczne postępowania w hemofilii A niepowiklanej inhibitorem czynnika VIII opracowane przez Grupę Roboczą ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów</u></p> <p>Leki hamujące krwawienia w hemofilii:</p> <p>Podstawą leczenia ciężkiej hemofilii pozostaje stosowanie koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi (terapia substytucyjna). W leczeniu hemofilii stosuje się także desmopresynę i różne leki wspomagające, które, co prawda, nie zwiększają aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, ale wpływają korzystnie na hemostazę w innych mechanizmach. Poniżej wymieniono, a następnie scharakteryzowano leki hemostatyczne stosowane u chorych na hemofilię:</p>

	<p>✓ koncentraty FVIII i FIX wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczo pochodne czynniki krzepnięcia),</p> <p>✓ koncentraty FVIII i FIX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (rekombinowane czynniki krzepnięcia),</p> <p>✓ koncentraty FVIII i FIX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (extended half-life; EHL),</p> <p>✓ 1-deamino-8-D-arginino wazopresyna (DDAVP), czyli desmopresyna,</p> <p>✓ leki wspomagające: kwas traneksamowy (tranexamic acid; TXA) i miejscowe środki hemostatyczne.</p> <p>o Wytyczne odnośnie do wyboru koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych stosowanych w leczeniu chorych na hemofilię A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczo pochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV. • W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda. • Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone (zawiera FVIII i FIX) i krioprecypitat (zawiera FVIII, ale nie zawiera FIX) nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne. • W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo. • W chwili, kiedy ukończono formułowanie niniejszych wytycznych, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc, emfuroctocogum alfa) został zarejestrowany w UE w listopadzie 2015 r. • 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, emfuroctocogum 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>Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samodzielnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono definicje różnych form leczenia substytucyjnego w hemofilii:</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="363 1196 544 1240">Leczenie epizodyczne („na żądanie”)</td> <td data-bbox="544 1196 1445 1240">Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1240 544 1285">Długoterminowa profilaktyka</td> <td data-bbox="544 1240 1445 1285"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1285 544 1352">Pierwotna profilaktyka</td> <td data-bbox="544 1285 1445 1352">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**</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1352 544 1442">Wtórna profilaktyka</td> <td data-bbox="544 1352 1445 1442">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</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1442 544 1509">Trzeciorzędowa profilaktyka</td> <td data-bbox="544 1442 1445 1509">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</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1509 544 1576">Inne formy profilaktyki</td> <td data-bbox="544 1509 1445 1576"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1576 544 1644">Okresowa profilaktyka</td> <td data-bbox="544 1576 1445 1644">Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku</td> </tr> </table> <p>*długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku;</p> <p>**duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe.</p> <p>o Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień. • U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A, u którego nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej. • U każdego chorego na ciężką hemofilię A z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki krwawień. • Jeśli po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają pojawiać się krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Powrót do długoterminowej profilaktyki jest szczególnie wskazany, gdy krwawienia uniemożliwiają kontynuowanie edukacji lub podjęcie pracy zawodowej. • Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII i FIX w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii A: podawanie FVIII w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień, U części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część pacjentów będzie wymagała większych dawek lub ich częstszego podawania. 	Leczenie epizodyczne („na żądanie”)	Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.	Długoterminowa profilaktyka		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	Inne formy profilaktyki		Okresowa profilaktyka	Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku
Leczenie epizodyczne („na żądanie”)	Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.														
Długoterminowa profilaktyka															
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														
Inne formy profilaktyki															
Okresowa profilaktyka	Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia). • Jeśli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia (breakthrough bleeding), należy rozważyć zmianę schematu profilaktyki (np. zmniejszenie odstępów między wstrzyknięciami) a bo zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia, np. przed okresami zwiększonej aktywności fizycznej. • Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczą się w taki sam sposób jak krwawienia u pacjentów nieobjętych profilaktyką. Częste krwawienia w trakcie długoterminowej profilaktyki świadczą o braku skuteczności zastosowanej formy terapii i są wskazaniem do modyfikacji schematu profilaktycznego. Dodatkowo, należy w takiej sytuacji upewnić się, że nie doszło do pojawienia się inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia. • Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta. Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów. • Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FVIII lub FIX, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii. • W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci powinni być poddawani regularnym (nie rzadziej niż co 6–12 miesięcy) badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W tym celu należy: <ol style="list-style-type: none"> a) Oceniać stan narządu ruchu badaniem fizykalnym; zaleca się stosowanie skali HJHS (ang. Haemophilia Joint Health Score). b) Notować wszystkie epizody krwawień w trakcie stosowania profilaktyki oraz analizować ich potencjalne przyczyny tak, aby modyfikując schemat profilaktyki, można było skuteczniej im zapobiegać. c) Oceniać stan pacjenta (rodziców pacjenta) do wymogów schematu profilaktyki. Nieprzestrzeganie zasad profilaktyki może być przyczyną jej nieskuteczności. d) Okresowo oceniać najniższą aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu pacjenta poddanego długoterminowej profilaktyce. Występowanie krwawień i stwierdzenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia. • Z chwilą wprowadzenia do lecznictwa w Polsce koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu, Grupa ds. Hemostazy PTHiT ogłosi swoje stanowisko w sprawie ich wykorzystania w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilie A i B. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie występuje.</i></p>
PTOiHD 2022 (Polska)	<p><u>Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A</u></p> <p>Wielodyscyplinarną, kompleksową opiekę nad dziećmi chorymi na hemofilie A prowadzi w Polsce 15 ośrodków leczenia wrodzonych skaz krwotocznych, zlokalizowanych najczęściej przy klinikach hematologii i onkologii dziecięcej.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Podstawy opieki nad dziećmi z wrodzonymi osoczymi skazami krwotocznymi: <p>Podstawowym elementem opieki nad dziećmi z hemofilią A w profilaktyce i w leczeniu krwawień jest uzupełnianie niedoboru brakującego czynnika krzepnięcia. Ogólne zasady postępowania substytucyjnego sprowadzają się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyboru odpowiedniego preparatu, • ustalenia właściwej dawki, tak aby po przetoczeniu aktywność brakującego czynnika w osoczu biorcy wzrosła do granic zapewniających hemostazę, • powtarzania przetoczeń w odpowiednich odstępach czasu. ○ Ogólne zasady postępowania terapeutycznego w hemofilii A: <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII lub IX, preparaty omijające, takie jak aPCC i rFVIIa, oraz emicizumab. • W ciężkiej postaci hemofilii postępowaniem z wyboru jest profilaktyczne, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom. • Według aktualnego programu NFZ rozróżnia się pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień. Pierwotna profilaktyka krwawień dotyczy dzieci z nowym rozpoznaniem ciężkiej postaci hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. r.ż. Wtórna profilaktykę krwawień prowadzi się u dzieci chorych na hemofilie A od 1. dnia życia do ukończenia 18. r.ż., po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów. ○ Postępowanie u dzieci z ciężką postacią hemofilii A <ul style="list-style-type: none"> • Standardem postępowania w tej grupie pacjentów jest spersonalizowana profilaktyka oparta na wyniku indywidualnej analizy farmakokinetyki czynnika krzepnięcia stosowanego u danego pacjenta. Ten sposób postępowania pozwala na zrealizowanie podstawowego celu profilaktyki, którym jest umożliwienie chorym na hemofilie A prowadzenia zdrowego trybu życia i aktywności fizycznej o jakości porównywalnej z ludźmi zdrowymi. W Polsce ramy takiego postępowania wyznacza Terapeutyczny Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia „Profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B” – załącznik B.15. Program zezwala w profilaktyce pierwotnej i wtórnej na stosowanie dawki do 700 j./kg m.c./28 dni w zależności od wyników

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>indywidualnej analizy farmakokinetyki brakującego czynnika krzepnięcia oraz od aktualnej aktywności ruchowej chorego dziecka.</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy pamiętać, że w przypadku wystąpienia krwawienia u pacjenta w trakcie profilaktyki interwencyjnie należy stosować ten sam preparat VIII czynnika krzepnięcia co w profilaktyce. Zasady dawkowania czynników osoczowych u dzieci chorych na hemofilię A: Na podstawie doświadczeń w stosowaniu koncentratów czynników stwierdzono, że u pacjentów z hemofilią A po przetoczeniu 1 jednostki czynnika VIII na 1 kg m.c. aktywność VIII:C zwiększa się przeciętnie o 2% normy. Przy obliczaniu dawki można się posłużyć więc wzorem: Dawka czynnika VIII (liczba jednostek czynnika VIII) = masa ciała (kg) × pożądany wzrost aktywności cz. VIII (% normy) × 0,5. <p>o Profilaktyka za pomocą czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania:</p> <ul style="list-style-type: none"> W profilaktyce z zastosowaniem SHL (ang. standard half-life) trzeba pamiętać, że najmłodszy chory z hemofilią A wymagają wstrzyknięć dożylnych koncentratu nawet co drugi dzień. Tym samym dla pacjentów bardzo istotny jest dostęp do naczyń obwodowych, co szczególnie u najmłodszych i ich opiekunów jest bardzo obciążające. Leczenie to może się wiązać z poczuciem utraty wolności, niezależności i ograniczenia istotnych aktywności, co wpływa na niską ocenę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. health-related quality of life – HRQoL). Odpowiedzią na te niedogodności było wytworzenie koncentratów o wydłużonym czasie półtrwania (ang. extended plasma half-life products – EHL). Jest to grupa preparatów rekombinowanych czynników krzepnięcia (ang. recombinant clotting factor – rCF), których czas półtrwania (T1/2) wydłużono co najmniej 1,3-krotnie w porównaniu z koncentratami SHL. W opublikowanych badaniach klinicznych oraz doświadczeniach z codziennej praktyki udowodniono podobną skuteczność rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu w zapobieganiu i leczeniu krwawień oraz profilaktyce okołozabiegowej, a także bezpieczeństwo EHL w porównaniu z dłuższymi stosowanymi SHL. Warto jednak zaznaczyć, że Europejska Agencja Leków nie dopuściła do stosowania u dzieci < 12. r.ż. wszystkich pegylowanych preparatów o wydłużonym czasie półtrwania obecnie zarejestrowanych dla dorosłych. Przechodząc z profilaktyki SHL na profilaktykę EHL, zazwyczaj zmniejsza się częstość dawkowania czynnika VIII z 3 do 2 razy w tygodniu. Pełna realizacja nowo zdefiniowanych celów leczenia profilaktycznego EHL, z uwagi na wydłużony czas półtrwania oraz wyższe <i>trough level</i>, stanowi bardzo dobry wybór, choć jak dotychczas niedostępny dla polskich dzieci. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i> <i>Konflikt interesów: nie podano.</i> <i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
MASAC 2022	<p><u>Dokument MASAC 268 – Zalecenia dotyczące stosowania i leczenia emicizumabem (Hemlibra) w przypadku hemofilii A z inhibitorami i bez nich</u></p> <p>Zalecenia dot. rozpoczęcia leczenia ostrych krwawień w hemofilii A bez inhibitorów:</p> <p>Pomimo skuteczności w zapobieganiu krwawieniom, klinicyści w hemofilii A powinni nadal spodziewać się krwawień przełomowych u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem, co w przypadku hemofilii A bez inhibitorów prawdopodobnie będzie oznaczać konieczność jednoczesnego zastosowania terapii zastępczej czynnikiem VIII. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem koncentratów czynnika VIII u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem. W szczególności nie zaobserwowano żadnych zdarzeń zakrzepowych ani mikroangiopatii zakrzepowej. Poniżej przedstawiono kilka szczegółowych zaleceń, które należy rozważyć w tej grupie pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólne podejście do krwawienia międzymiesiączkowego: emicizumab prawdopodobnie zmieni fenotyp krwawienia hemofilii A bez inhibitorów na łagodniejszy ze znacznym zmniejszeniem częstości krwawień wymagających leczenia. Leczenie znaczących i poważnych lub zagrażających życiu krwawień należy kontynuować bezzwłocznie. Wszystkie koncentraty czynnika VIII (pochodzące z osocza i rekombinowane o standardowym okresie półtrwania i wydłużonym okresie półtrwania) mogą być stosowane w krwawieniach międzymiesiączkowych. Dawkowanie powinno być zgodne z tymi samymi zaleceniami co w przypadku terapii zastępczej czynnikiem VIII. Leki przeciwfibrinolityczne można stosować w połączeniu z koncentratami czynnika VIII, jeśli istnieją wskazania kliniczne w przypadku krwawienia z błony śluzowej lub drobnych zabiegów w jamie ustnej. <p><u>Dokument MASAC 267 – Zalecenia MASAC dotyczące profilaktyki hemofilii A z inhibitorami i bez nich</u></p> <p>W związku z wykazanymi korzyściami z profilaktyki rozpoczętej w młodym wieku u osób z hemofilią A, MASAC zaleca, aby profilaktyka była uważana za standardową terapię dla osób z ciężką postacią hemofilii A lub B (czynnik VIII lub czynnik IX <1%), w tym z inhibitorami. Leczenie profilaktyczne można również rozważyć w przypadku hemofilii umiarkowanej i łagodnej z ciężkim fenotypem. Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć wcześniej (przed wystąpieniem częstych krwawień).</p> <p>Światowa Federacja Hemofilii podaje szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki, które popiera MASAC. W szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilaktykę należy rozpocząć we wczesnym wieku, najlepiej przed ukończeniem 3 roku życia i przed drugim krwawieniem do stawu; można rozważyć profilaktykę w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, aby zmniejszyć częstość występowania krwotoku śródczaszkowego. Profilaktyka powinna być zindywidualizowana (poprzez dostosowanie dawki i/lub częstotliwości podania) i wystarczająca do zapobiegania wszystkim krwawieniom przez cały czas.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Opcje profilaktyki obejmują standardowy czynnik osoczo pochodny, czynnik rekombinowany o standardowym okresie półtrwania; czynnik rekombinowany o przedłużonym okresie półtrwania i substytucję beczynnikiemową. <p>Profilaktyka czynnikowa:</p> <p>Istnieje kilka strategii profilaktyki uwzględniających wiek inicjacji, wybór produktu, częstość podawania i dostęp żylny. Wiek rozpoczęcia profilaktyki zależy również od przebiegu klinicznego, dostępu żylnego i celu leczenia. Optymalne wyniki są związane z młodym wiekiem inicjacji.</p> <p>Do profilaktyki hemofilii A bez inhibitorów dopuszczono kilka produktów zastępujących czynnik. Opcje obejmują zarówno wymianę czynnika pochodzenia osoczowego, jak i rekombinowanego. Produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania. Jedynym zatwierdzonym produktem niebędącym substytutem czynnika jest emicizumab (humanizowane, bispecyficzne przeciwciało monoklonalne, zatwierdzone do profilaktyki u osób w każdym wieku z hemofilią A z inhibitorami lub bez inhibitorów). W niektórych przypadkach leki ojmające mogą być stosowane profilaktycznie u pacjentów z inhibitorami, ale w przypadku pacjentów z hemofilią A i inhibitorami ta strategia jest mniej skuteczna niż profilaktyka emicizumabem.</p> <p>Istnieją różne strategie profilaktyki czynnikowej w zależności od dawki i częstości podawania, które można dostosować indywidualnie do pacjenta. Dawkowanie i częstotliwość mogą być zindywidualizowane/dostosowane na podstawie badań farmakokinetycznych. Profilaktykę można rozpocząć od strategii zwiększania dawki, zaczynając od podania raz w tygodniu, a następnie zwiększając ją w razie potrzeby w zależności od częstości krwawień.</p> <p>Czynniki o standardowym okresie półtrwania w profilaktyce w hemofilii A podawane są 2-4 razy w tygodniu, podczas gdy czynniki o przedłużonym okresie półtrwania w profilaktyce są zwykle podawane 1-3 razy w tygodniu. Cele terapii obejmują minimalne poziomy czynnika wynoszące co najmniej 1% (>3-5% lub więcej, jeśli to możliwe) oraz minimalne samoistne krwawienie lub jego brak.</p> <p>Profilaktyka emicizumabem w hemofilii A:</p> <p>Po początkowych czterech cotygodniowych dawkach nasycających emicizumabu częstość podawania dawek podtrzymujących może wynosić co 1, 2 lub 4 tygodnie, łącznie 6 mg/kg mc/miesiąc. Żadne testy laboratoryjne nie są obecnie zatwierdzone do monitorowania odpowiedzi na emicizumab. Emicizumab, jako pierwszy zatwierdzony substytut bez czynnika, doprowadził do ponownego rozważenia sposobu definiowania profilaktyki, biorąc pod uwagę wiek rozpoczęcia leczenia, intensywność dawki i poziomy docelowy. Cele profilaktyki emicizumabem pozostają takie same jak w przypadku profilaktyki czynnikowej, ponieważ regularne podawanie profilaktycznego środka hemostatycznego należy rozważyć tak wcześnie, jak to możliwe, aby zapobiec długotrwałym powikłaniom krwawienia do układu mięśniowo-szkieletowego i umożliwić pacjentowi prowadzenie aktywnego życia fizycznego zbliżonego do jakości życia osoby zdrowej.</p> <p>Wdrażając profilaktykę czynnikową, należy jasno określić intensywność i czas podawania dawki. Nie ma określonego optymalnego czasu profilaktyki emicizumabem innego niż przed ukończeniem 3 roku życia i/lub drugim krwawieniem do stawu, jak w przypadku pierwotnej profilaktyki czynnikowej. Zapobieganie krwawieniom we wczesnym okresie życia, w tym zmniejszanie ryzyka krwotoku śródczaszkowego, jest możliwe, jeśli profilaktyka emicizumabem zostanie wdrożona przed ukończeniem 6 miesiąca życia. Jednakże potrzebne są dodatkowe dane, aby ustalić, czy profilaktyka emicizumabem wdrożona we wczesnym okresie życia (przed ukończeniem 3 roku życia) może dodatkowo zmniejszyć ryzyko artropatii hemofilowej.</p> <p>Po rozpoczęciu profilaktyki może być konieczne kontynuowanie wybranej terapii przez całe życie. Powody przerwania profilaktyki obejmują: powstanie inhibitora podczas profilaktyki czynnikowej (brak odpowiedzi na czynnik VIII lub IX) oraz preferencje pacjenta za zgodą lekarza.</p>
	<p><i>Dotyczy wszystkich dokumentów MASAC.</i></p> <p><i><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano</i></p> <p><i><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono</i></p> <p><i>Materiał udostępniony wyłącznie w celach informacyjnych. Narodowa Fundacja Hemofilii nie udziela porad lekarskich ani nie zajmuje się praktyką lekarską. Narodowa Fundacja Hemofilii w żadnym wypadku nie zaleca szczególnego leczenia dla określonych osób, a we wszystkich przypadkach zaleca konsultację z lekarzem lub lokalnym ośrodkiem leczenia przed podjęciem jakiegokolwiek leczenia.</i></p>
<p>WFH 2020 (światowe)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia hemofilii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka polega na dożylnym podawaniu koncentratu czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu. • Profilaktyka zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniom stawów, co powinno być celem terapii, i pozwala zachować prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego (poziom 2). • Udowodniono przydatność profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia nawet w sytuacjach, kiedy poziom czynnika nie był przez cały czas utrzymywany powyżej 1 j.m./dl. • Nie jest jasne, czy wszyscy pacjenci powinni kontynuować profilaktykę przez czas nieokreślony, po osiągnięciu dorosłości. Choć niektóre dane wskazują, że część młodych dorosłych pacjentów jest w stanie dobrze funkcjonować bez profilaktyki, trzeba wykonać więcej badań, aby ustalić przejrzyste zalecenia. • U pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami, szczególnie do tych samych stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę przez 4 do 8 tygodni, żeby przerwać cykl krwawień. Może być to połączone z intensywną fizjoterapią lub synowiortezą.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednakże zmniejsza częstotliwość krwawień i może spowolnić progresję choroby stawów i poprawić jakość życia. • Profilaktyka – stosowana tak, jak obecnie, w krajach, gdzie nie ma istotnego ograniczenia zasobów – jest leczeniem kosztownym. Jest ona możliwa tylko wtedy, gdy na opiekę nad chorymi na hemofilię przeznaczone zostaną znaczne fundusze. Długofalowo jednak jest ona opłacalna finansowo, ponieważ eliminuje koszty związane z leczeniem uszkodzeń stawów i poprawia jakość życia. ○ Sposób podania i schematy dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie istnieją dwa protokoły profilaktyczne, dla których dostępne są dane długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Protokół z Malmö: 25–40 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A. ✓ Protokół z Utrechtu: 15–30 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A. • Czasami nawet na obszarze jednego kraju wykorzystywane są różne protokoły podawania czynnika. Nadal istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu. • Protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia. • Jedną z możliwości leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego. • Leczenie profilaktyczne najlepiej stosować rano, aby zabezpieczyć okresy największej aktywności pacjenta. • Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest wskazane przed podjęciem aktywności o zwiększonym ryzyku urazu (poziom 4). ○ Leki hemostatyczne: <ul style="list-style-type: none"> • Do leczenia hemofilii i innych dziedzicznych skaz krwotocznych WFH zdecydowanie zaleca stosowanie koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia, a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza (poziom 5). • Koncentraty czynnika VIII są w hemofilii A lekami z wyboru. <ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie/ podawanie: W przypadku braku inhibitora, każda jednostka czynnik VIII na kilogram masy ciała podana we wlewie dożylnym podnosi poziom czynnika VIII w osoczu o około 2 j.m./dl. (poziom 4). Okres półtrwania czynnika VIII wynosi około 8–12 godzin. Poziom czynnika u pacjenta należy zmierzyć 15 minut po infuzji, aby zweryfikować obliczoną dawkę (poziom 4). Czynnik VIII powinien być podawany w powolnym wlewie dożylnym z szybkością nieprzekraczającą 3 ml na minutę u dorosłych i 100 jednostek na minutę u małych dzieci, lub według zaleceń podanych w ulotce produktu (poziom 5). Wlew ciągły pozwala uniknąć wahań poziomu czynnika i jest uważany przez niektórych za korzystniejszy i wygodniejszy. Jednakże pacjenci muszą być często monitorowani z powodu możliwości awarii pompy (poziom 3). Wlew ciągły może prowadzić do redukcji całkowitej ilości zużywanych koncentratów czynnika krzepnięcia i może być bardziej opłacalny u pacjentów z ciężką hemofilią. To porównanie opłacalności może zależeć od dawek użytych do wlewów ciągłych i do wlewów bolusów koncentratu. Dawkę do wlewu ciągłego ustala się w oparciu o częste badania poziomu czynnika oraz wyliczony klirens. • U pacjentów z ciężkim fenotypem hemofilii A zaleca się profilaktyczne stosowanie koncentratów czynnika krzepnięcia (o standardowym lub wydłużonym okresie półtrwania) w dawkach i odstępach między dawkami (w zależności od właściwości farmakokinetycznych koncentratu czynnika krzepnięcia), pozwalających na zachowanie w każdym punkcie czasowym odpowiednio wysokiej aktywności FVIII, pozwalającej na uniknięcie krwawień (dostawowych, spontanicznych, przełamujące), przy jednoczesnym zachowaniu dotychczasowego stylu życia i funkcji stawów. • Pacjenci z hemofilią, którzy przechodzą z koncentratów czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania na koncentraty czynników krzepnięcia o wydłużonym okresie półtrwania, zwykle wymagają zmniejszenia częstości dawkowania, ale produkty EHL można również stosować w celu utrzymania wyższych poziomów minimalnych w celu optymalizacji profilaktyki. • W przypadku pacjentów z ciężkim fenotypem hemofilii A stosujących koncentraty EHL FVIII WFH zaleca profilaktyczne stosowanie koncentratów czynnika krzepnięcia EHL w odpowiednich dawkach i odstępach między dawkami, aby zapobiec krwotokom śródstawowym oraz samoistnym i przełomowym krwawieniom oraz zachować funkcję stawów. ○ Inne produkty osoczopochodne: <ul style="list-style-type: none"> • WFH popiera preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. Powodem są obawy związane z ich jakością i bezpieczeństwem pacjentów. Jednakże WFH zdaje sobie sprawę, że są one nadal często stosowane w wielu krajach na świecie, gdzie są jedynymi osiągalnymi i dostępnymi finansowo opcjami leczenia (poziom 5). • Krioprecypitat i świeżo mrożone osocze nie są poddawane procedurom inaktywacji wirusów (takim jak podgrzewanie i traktowanie detergentami), co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych. Przy wielokrotnych infuzjach ryzyko jest istotne. • W leczeniu hemofilii A krioprecypitat jest lekiem preferowanym w stosunku do świeżo mrożonego osocza (poziom 4). • Świeżo mrożone osocze – ze względu na obawy związane z jego jakością oraz bezpieczeństwem stosowania nie zaleca się podawania osocza, jeżeli dostępne są inne możliwości leczenia (poziom 4). • Krioprecypitat – ze względu na obawy dotyczące jakości krioprecypitatu i bezpieczeństwa pacjentów, jego stosowanie w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych nie jest zalecane i może być uzasadnione tylko w sytuacjach, kiedy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne (poziom 4).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>o Inne opcje farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wielu przypadkach duże zastosowanie mogą mieć inne leki, takie jak: desmopresyna, kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy. <p><u>Poziomy dowodów naukowych:</u></p> <p><u>Poziomy dowodów naukowych (według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom 1 rekomendacja wydana w oparciu o systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku; • Poziom 2 rekomendacja wydana w oparciu o badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem; • Poziom 3 rekomendacja wydana w oparciu o nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne; • Poziom 4 rekomendacja wydana w oparciu o serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi. <p><u>Siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano.</p> <p><i>WFH nie popiera żadnego konkretnego produktu leczniczego ani producenta; wszelkie odniesienia do nazwy produktu nie stanowią poparcia ze strony WFH.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Jedynym źródłem finansowania tych wytycznych była WFH.</p>
<p>BSH 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania profilaktycznej wymiany czynnika u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię A</u></p> <p>Podstawowym celem leczenia hemofilii jest zapobieganie krwawieniom; zwykle osiąga się to poprzez profilaktykę. W Wielkiej Brytanii profilaktykę rozpoczyna się w coraz młodszym wieku, a niektórzy dorośli, którzy nie stosowali profilaktyki jako dziecko, rozpoczynają profilaktykę w późniejszym życiu, aby zachować funkcje układu mięśniowo-szkieletowego.</p> <p>Profilaktyka pierwotna: rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, najpóźniej przed drugim krwawieniem do stawu lub w wieku 3 lat, przy braku udokumentowanej choroby stawów.</p> <p>Profilaktyka wtórna: rozpoczyna się po dwóch lub więcej krwawieniach do stawów, ale przed wystąpieniem potwierdzonej choroby stawów. Jest prawdopodobne, że te krwawienia spowodowały subkliniczną, ale ustaloną, nieodwracalną chorobę stawów. Profilaktyka ma na celu ograniczenie konsekwencji tego uszkodzenia poprzez zapobieganie dalszemu krwawieniu, maksymalizację funkcji w perspektywie długoterminowej.</p> <p>Profilaktyka trzeciorzędowa: rozpoczyna się po wystąpieniu klinicznie/radiologicznie widocznej choroby stawów i ma na celu spowolnienie postępu choroby stawów, zmniejszenie bólu i utrzymanie jakości życia. Nie może jednak odwrócić ustalonej choroby stawów.</p> <p>o Rekomendacje dotyczące celu profilaktyki w postępowaniu z osobą chorą na hemofilię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie dzieci z ciężką hemofilią powinny otrzymać profilaktykę pierwotną (klasa 1A). • Profilaktykę pierwotną należy rozważyć u wszystkich dzieci z wyjściowym stężeniem czynnika krzepnięcia 1-3 j.m./dl. (klasa 2C). • Profilaktykę należy zaproponować każdemu choremu, u którego wystąpiło jedno lub więcej samoistnych krwawień do stawów (klasa 2C) lub u którego stwierdzono uszkodzenie stawów w wyniku wylewów krwi do stawów, czemu towarzyszy ciągle krwawienie (klasa 1B). <p>o Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia pierwotnej profilaktyki u dzieci z ciężką hemofilią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osoby z ciężką hemofilią z wyjściowym poziomem czynnika krzepnięcia 1–3 j.m./dl profilaktykę pierwotną należy rozpocząć przed lub bezpośrednio po pierwszym krwawieniu do stawu. Zwykle będzie to miało miejsce w czasie chodzenia, w wieku około 12 miesięcy, a na pewno przed ukończeniem 24 miesięcy (klasa 2C). • Po wstępnym leczeniu samoistnego krwotoku śródczaszkowego należy rozpocząć profilaktykę i kontynuować ją długoterminowo (klasa 1C). <p>o Rekomendacje dotyczące wyboru produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór produktu zastępującego czynnik krzepnięcia musi być podejmowany wspólnie z osobą chorą na hemofilię i/lub jej rodzicem/opiekunem prawnym (klasa 1C). • Zamiana produktów zastępujących czynnik może być dokonana u pacjentów z ponad 150 dniami ekspozycji i bez wcześniejszego inhibitora (klasa 1C). • Rekombinowane produkty FVIII EHL należy stosować zgodnie z opublikowanymi wytycznymi UKHCDO i stosować tylko wtedy, gdy zapewniają one wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu ze standardowymi produktami o okresie półtrwania (klasa 1C). <p>o Rekomendacje dotyczące stosowania emicizumabu w ciężkiej hemofilii niepowikłanej inhibitorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma RCT porównującego emicizumab ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII, co stanowi istotną lukę w bazie danych. • Emicizumab można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią w wieku >2 lat bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII. • Ze względu na ograniczone dane dostępne dla dzieci w wieku <2 lat, zarówno dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii z inhibitorami, jak i bez, zaleca się ostrożność przy rozważaniu emicizumabu w tej grupie wiekowej. • Przed zmianą leczenia należy udzielić porady i wziąć pod uwagę indywidualny styl życia, szczególnie w odniesieniu do aktywności o dużym wpływie. <p>o Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia profilaktyki u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktykę rozpoczętą ze zmniejszoną częstotliwością należy jak najszybciej rozszerzyć do profilaktyki pełnej natychmiast w przypadku jakiegokolwiek przełomowego wylewu krwi do stawu (klasa 1C).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Droga podania powinna być uzgodniona z rodzicem/opiekunem w zależności od łatwości dostępu żylnego, współpracy dziecka, możliwości technicznych i warunków socjalnych (klasa 2C). ○ Rekomendacje dotyczące wyboru najbardziej odpowiedniego schematu profilaktyki – farmakokinetyka: <ul style="list-style-type: none"> • Schemat profilaktyki nie powinien opierać się na docelowym maksymalnym i minimalnym stężeniu, ale powinien być dostosowany do zapobiegania krwawieniom u danej osoby w ramach jej zwykłego dziennego harmonogramu aktywności. W wielu przypadkach do osiągnięcia tego celu może być wymagane minimum >1 j.m./dl lub nawet >3 j.m./dl (klasa 2C). • Schemat profilaktyki powinien być zindywidualizowany, ustalony wspólnie z pacjentem i oparty na danych farmakokinetycznych, aktywności pacjenta i preferencjach pacjenta (klasa 2C). • W przypadku małych dzieci dawki należy zaokrąglić w górę do najbliższego rozmiaru fiołki, który zapobiega krwawieniu (klasa 2C). ○ Rekomendacje dotyczące czasu kontynuacji profilaktyki: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka przez całe życie powinna być standardem opieki i należy do niej zachęcać (klasa 1C). • Jeżeli osoba dorosła przerwie profilaktykę, to należy ją wznowić w przypadku wystąpienia samoistnego wylewu krwi do stawu lub jakiegokolwiek krwawienia, które utrudnia naukę, pracę lub jakość życia (klasa 2C). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – silna rekomendacja, autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości,</p> <p>2 – słaba rekomendacja, choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>C – niska, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</p> <p>B – umiarkowana, autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</p> <p>A – wysoka, autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BSH pokrył wydatki poniesione podczas pisania niniejszych wytycznych.</p>
UKHCDO 2016 (Wielka Brytania)	<p><u>Zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania w rutynowej praktyce klinicznej</u></p> <p>Przepisywanie koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania pacjentom wcześniej nieleczonym i leczonym minimalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugerujemy, aby pacjentom wcześniej nieleczonym (PUP) zaproponować udział w badaniu, jeśli jest to możliwe, lub, do czasu uzyskania dalszych danych, rozpoczęcie leczenia produktem licencjonowanym dla PUP. • U pacjentów leczonych minimalnie w ciężkim stanie można rozważyć przejście na EHL-CFC po 50 EDs. U pacjentów z umiarkowanym/łagodnym nasileniem można rozważyć zmianę leczenia po mniejszej liczbie EDs. • Pacjenci leczeni minimalnie powinni być badani na obecność inhibitora przed i po około 10 EDs po zmianie produktu. <p>Zmiana na koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przeprowadzić wstępną konsultację, aby realistycznie rozważyć potencjalne schematy z EHL-CFC. Pacjentów należy poinformować, że EHL-FVIII mogą nie pozwolić na zmniejszenie częstości infuzji u wszystkich osób. • Należy podać próbną dawkę EHL-CFC i uzyskać dane farmakokinetyczne w celu określenia zindywidualizowanego przyrostu odzysku i okresu półtrwania, tak aby można było zoptymalizować schemat leczenia. • Sugerujemy, aby pacjenci, u których w przeszłości był obecny inhibitor i odnotowano tolerancję na inhibitor w ciągu ostatniego roku, nie zmieniali CFC. • Po przejściu na EHL-CFC osoby powinny być obserwowane co 4 tygodnie, przez 3 miesiące, aby ocenić częstotliwość krwawień. Należy zmierzyć poziomy minimalne. Badanie przesiewowe na obecność inhibitorów należy wykonać po około 10 EDs i 3 miesiące po zmianie lub jeśli istnieją wskazania kliniczne. • Wszystkich pacjentów należy ocenić pod kątem skuteczności schematu w oparciu o roczny wskaźnik krwawień, przestrzeganie zaleceń, wygodę, punktację stawów i roczny koszt leczenia po 1 roku stosowania EHL-CFC. <p>Postępowanie w przypadku epizodów krwawienia za pomocą koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie epizodów krwawień u pacjentów przyjmujących EHL-CFC powinno opierać się na ciężkości krwawienia, stopniowej regeneracji, okresie półtrwania i wieku. • Pierwsza infuzja powinna podnieść FVIII do poziomu odpowiedniego dla rodzaju krwawienia, biorąc pod uwagę czas i dawkę poprzedniej infuzji. • Jeśli krwawienia nie ustąpią po dwóch infuzjach, pacjenci powinni omówić dalsze leczenie z ośrodkiem leczenia hemofilii. W celu optymalizacji postępowania może być wymagana ocena kliniczna, pomiar poziomów FVIII i testowanie inhibitorów. <p>Zarządzanie profilaktyką z EHL-CFC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy profilaktyczne z EHL-CFC powinny być dostosowane w oparciu o indywidualną farmakokinetykę i zindywidualizowane okoliczności. Dokładne rejestry infuzji i krwawień są ważne dla optymalizacji leczenia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U niektórych pacjentów preferowaną opcją może być kontynuacja stosowania produktów o standardowym okresie półtrwania. • Typowe początkowe schematy podawania EHL-CFC u dorosłych będą podawane co 3 lub 4 dni lub dwa razy w tygodniu, w zależności od indywidualnego okresu półtrwania w przypadku hemofilii A. • W podgrupie dorosłych pacjentów modyfikacja profilaktyki po zmianie leczenia może być możliwa w oparciu o schemat krwawień, tak że częstotliwość leczenia można dodatkowo zmniejszyć do co 5 dni lub raz w tygodniu w przypadku hemofilii A. Są to schematy mniej opłacalne, ponieważ do utrzymania docelowego poziomu minimalnego wymagana jest wysoka dawka całkowita. • Docelowy ABR u dzieci wynosi zero. Ze względu na krótsze okresy półtrwania w tej grupie wiekowej jest mało prawdopodobne, aby schematy leczenia rzadsze niż co 3 lub 4 dni w przypadku hemofilii A zapewniły odpowiednią profilaktykę. Ponadto mogą być konieczne częstsze wlewy, zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 6 lat. • Po zmianie na EHL-CFC schematy profilaktyczne muszą być ściśle monitorowane (początkowo co najmniej raz w miesiącu), a jeśli ABR wzrośnie, schemat należy zweryfikować i w razie potrzeby dostosować lub przełączyć pacjenta z powrotem na produkt o standardowym okresie półtrwania. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>

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

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

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

W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania (SHL), jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania (EHL). We wspomnianych wytycznych opcje profilaktyki w hemofilii A bez inhibitorów obejmują stosowanie wszystkich koncentratów czynnika VIII (pochodzących z osocza i rekombinowanych o standardowym okresie półtrwania i wydłużonym okresie półtrwania). W wytycznych wskazano także na zmniejszoną częstość dawkowania FVIII EHL w porównaniu do FVIII SHL, odpowiednio 1-3 razy w tygodniu vs 2-4 razy w tygodniu.

Koncentraty rekombinowane FVIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (FVIII EHL) są produktami wymienianymi do zastosowania w profilaktyce krwawień w wytycznych PTOiHD 2022, gdzie wskazuje się na udowodnioną w badaniach klinicznych podobną skuteczność i bezpieczeństwo EHL oraz zmniejszoną częstość dawkowania czynnika VIII z 3 do 2 razy w tygodniu w porównaniu z SHL. Jednocześnie w wytycznych podkreślono, że EMA nie dopuściła do stosowania u dzieci < 12. r.ż. wszystkich preparatów EHL obecnie zarejestrowanych dla dorosłych.

W światowych wytycznych WFH 2020, u pacjentów z ciężkim fenotypem hemofilii A zaleca się profilaktyczne stosowanie FVIII EHL. Dodatkowo wskazano, że jeśli pacjent przechodzi z koncentratów SHL na EHL, zwykle wymaga to zmniejszenia częstości dawkowania, ale produkty EHL można również stosować w celu utrzymania wyższych poziomów minimalnych w celu optymalizacji profilaktyki.

W odnalezionych brytyjski wytycznych podkreślono, że produkty FVIII EHL należy stosować tylko wtedy, gdy zapewniają one wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu z SHL (BSH 2020). W innych brytyjskich wytycznych (UKHCDO 2016), w których skupiono się na zastosowaniu FVIII EHL w rutynowej praktyce klinicznej, podkreślono konieczność informowania pacjentów o tym, że FVIII EHL mogą nie pozwolić na zmniejszenie częstości infuzji u wszystkich osób oraz, że u niektórych pacjentów preferowaną opcją może być kontynuacja stosowania produktów SHL. Dodatkowo w wytycznych wskazano, że po zmianie z SHL na EHL schematy profilaktyczne muszą być ściśle monitorowane, a jeśli wskaźnik ABR wzrośnie, schemat należy zweryfikować i w razie potrzeby dostosować lub przełączyć pacjenta z powrotem na czynnik SHL.

Żadne wytyczne nie wskazują przy tym konkretnych i preferowanych produktów FVIII EHL, które powinny być stosowane u pacjentów z hemofilią A. W żadnych wytycznych nie odniesiono się także do szczegółowych kryteriów niepowodzenia leczenia SHL i schematu przejścia na EHL.

W przypadku polskich wytycznych PTHiT 2016 koncentraty FVIII EHL zostały wymienione wśród leków hemostatycznych stosowanych u chorych na hemofilię, jednak nie sformułowano konkretnych wytycznych dla tej grupy preparatów, gdyż w chwili ukończenia niniejszych wytycznych, koncentraty EHL nie były stosowane w Polsce.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinie do 4 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji raportu otrzymano opinię od stowarzyszenia pacjenckiego, która spełniała kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinia stowarzyszenia pacjentów

Odpowiedzi Prezesa Zarządu Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię Bogdana Gajewskiego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Odpowiedzi stowarzyszenia pacjentów

Pytanie	Bogdan Gajewski Prezes Zarządu Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	„Z punktu widzenia bolesności i częstości występowania, najbardziej dotkliwe objawy to krwawienia do stawów, które powodują silny ból, unieruchomienie, osłabienie kończyny i trwałe uszkodzenie stawu. Leczenie profilaktyczne istotnie zmniejsza częstość występowania takich krwawień i ogranicza utratę funkcji stawów, ale u części osób zdarzają się poważne krwawienia pomimo stosowania profilaktyki. Ponadto prawidłowe stosowanie leczenia profilaktycznego wymaga częstych i regularnych wkluc dożylnych, które dla części pacjentów są dużym wyzwaniem.”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Krótki okres półtrwania czynników krzepnięcia, konieczność częstych wkluc dożylnych, krwawienia pojawiające się u części osób mimo stosowania profilaktyki.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Czynnik o wydłużonym okresie półtrwania (EHL) ułatwiają stosowanie profilaktyki i/lub zwiększają jej skuteczność, jeśli dawkowanie dobiera się w taki sposób, aby zwiększyć minimalny poziom FVIII osiągnięty przed następnym podaniem leku. Niestety w przypadku większości koncentratów EHL czynnika VIII wydłużenie okresu półtrwania jest stosunkowo niewielkie, około 1,5x, co na ogół pozwala zmniejszyć częstość podań o zaledwie 33%.”
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	„Pacjenci chcieliby zmniejszyć liczbę krwawień do zera, tak aby w ogóle nie wpływały one na ich jakość życia. Pewnym ograniczeniem są także trudności w stosowaniu profilaktyki, szczególnie te dotyczące dostępu żylnego.”

Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<p>„Koncentraty EHL czynnik VIII pierwszej generacji jedynie umiarkowanie wpływają na jakość i skuteczność leczenia profilaktycznego. U części pacjentów odpowiedź na lek może być poniżej oczekiwań w związku z indywidualnym krótkim okresem półtrwania.</p> <p>Reakcje immunologiczne: Chociaż czynniki krzepnięcia VIII EHL są modyfikowane, aby wydłużyć czas ich działania, istnieje wciąż ryzyko wystąpienia reakcji immunologicznych, w tym rozwinięcia przeciwciał neutralizujących, które mogą zmniejszyć skuteczność leczenia. Monitorowanie immunogenności i skuteczności terapii jest ważne dla pacjentów stosujących czynniki VIII EHL.</p> <p>Indywidualne różnice w odpowiedzi: Czynniki krzepnięcia VIII EHL mogą wykazywać różnice w odpowiedzi u różnych pacjentów. Czynniki takie jak genetyka, stan zdrowia i inne czynniki farmakokinetyczne mogą wpływać na skuteczność i czas działania czynnika EHL VIII u poszczególnych pacjentów. Dlatego konieczne jest indywidualne monitorowanie i dostosowywanie terapii.</p> <p>Koszty: Czynniki krzepnięcia VIII EHL mogą być kosztowne w porównaniu do standardowych czynników VIII.”</p>
Inne uwagi.	„Brak.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

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

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

Zgodnie z raportem refundacyjnym za okres styczeń-marzec 2023 roku, refundowane w ramach programu lekowego produkty lecznicze to Advate (octocogum alfa) i NovoEight (turoctocogum alfa) - czynniki VIII rekombinowane o standardowym czasie działania.

W Obwieszczeniu MZ wskazano szczegółowe schematy dawkowania czynników w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego. Dodatkowo wskazano, że dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.

„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”

W ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” w obrębie modułu 1 zapewnione są koncentraty czynnika VIII¹² niezależnie od wieku pacjenta. Wymienione przeznaczenie leków (dot. hemofilii A) to: leczenie krwawień w warunkach domowych; profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem; leczenie ambulatoryjne i leczenie szpitalne.

W obrębie modułu 2 programu zapewnione są:

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

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

Zgodnie z przekazanymi danymi w 2022 roku ogółem wydano dla pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora 233,57 mln j.m. koncentratu czynnika VIII osoczopochodnego oraz 4,09 mln j.m. koncentratu czynnika VIII rekombinowanego. Dodatkowo Agencja otrzymała dane z NCK potwierdzające, iż jeden z przetargów został wygrany przez Pomiot Odpowiedzialny dla produktu leczniczego Elocta. [REDACTED]

¹² Zgodnie z zapisami programu przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia VIII osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

3.6. Technologie alternatywne

Tabela 20. Zestawienie komparatorów wskazanych w analizach HTA załączanych do zlecenia MZ i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie na podstawie analiz HTA załączanych do zlecenia MZ	Ocena wyboru wg analityków Agencji
HTA Adynovi		
<ul style="list-style-type: none"> • W grupie osoczopochodnych czynników krzepnięcia: Beriate®, Fandhi®, Immunate®, Octanate®; • W grupie rekombinowanych czynników krzepnięcia: Advate®, Kogenate®, NovoEight®, Nuwiq®, ReFacto®, Afstyla®, Elocta®. 	<p>„(...), mając na uwadze wspomniany wyżej fakt, iż zgodnie z zapisami Programu Narodowego, do przetargu może być zgłoszony dowolny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu w Polsce lub w Unii Europejskiej, a w ramach modułu 4 ww. programu istnieje możliwość zapewnienia pacjentom dostępu do czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu, zdecydowano się w ramach analizy efektywności klinicznej poszerzyć listę wybranych komparatorów o dodatkowe produkty lecznicze, zarejestrowane do stosowania w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (bez względu na wiek chorego) tj. produkty lecznicze zawierające koncentraty czynnika krzepnięcia FVIII, obecne na wykazie leków refundowanych do stosowania w ramach programów B.15 oraz B.94 „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią typu A i B” w ciągu ostatniego roku tj: Kogenate, NovoEight, Nuwiq, Afstyla, Elocta jak również produkty lecznicze zawierające koncentraty czynnika krzepnięcia VIII, które ubiegały się o refundację: ReFacto.”</p>	
HTA Afstyla		
<ul style="list-style-type: none"> • efmoroctocog alfa (Elocta) 	<p>„Część chorych, zarówno z populacji dzieci objętych programem lekowym, jak również osób dorosłych wymaga wdrożenia leczenia rFVIII o przedłużonym działaniu (z ang. Extended Half-Life) z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFVIII, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFVIII przed podaniem kolejnej dawki (z ang. trough level). Finansowanie tych leków może odbywać się w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.12), gdzie w module 4 uwzględnione są czynniki krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz inne nowo rejestrowane produkty lecznicze do leczenia hemofilii. Wśród preparatów o przedłużonym działaniu można wyróżnić lonoctocog alfa (Afstyla), efmoroctocog alfa (Elocta), a także preparaty pegylowane (PEG-rFVIII) – rurioktokog alfa pegol (ChPL Adynovi 2019), damoktokog alfa pegol (ChPL Jivi 2020) oraz turoktokog alfa pegol (ChPL Esperoct 2020). Spośród nich jedynie Afstyla i Elocta podlegają refundacji w ramach obecnego programu lekowego, mają ustalone ceny urzędowe i podlegały ocenie AOTMiT. Ponadto realizacja zapotrzebowania na rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia stosowane w ramach programu lekowego oraz „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” odbywa się za pośrednictwem przetargu centralnego ogłaszanego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Na podstawie analizy dokumentacji zawartych na stronach Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia widocznym jest, że w celu zakupu ludzkich czynników krzepnięcia rekombinowanych ogłaszane są oddzielnie przetargi dla preparatów pierwszej generacji i osobno dla wszystkich innych rekombinowanych czynników co najmniej drugiej generacji. Wśród potencjalnych komparatorów jedynym preparatem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu, który uczestniczył w przetargach dla koncentratów rekombinowanych czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji jest lek Elocta (efmoroctocog alfa) (ZZP 2021).”</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów z ciężką hemofilią A należy prowadzić terapię profilaktyczną, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom, które jest finansowane w Polsce.</p> <p>W opinii Agencji za komparator należy uznać obecnie finansowane w ramach Narodowego Programu czynniki VIII (osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane oraz o przedłużonym działaniu). Zgodnie z informacjami przekazanymi od NCK na początku bieżącego roku jeden z przetargów został wygrany przez Podmiot Odpowiedzialny za lek Elocta.</p>

4. Analiza kliniczna

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 26.05.2023 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 10.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji oraz typów badań, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Osoby dorosłe z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, w szczególności które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.1. „Ocena analityków Agencji”).	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum), • Afstyla (lonoctocogum alfa), • Elocta (efmoroctocogum alfa) • Esperoct (turoctocog alfa pegol), • Jivi (damoctocogum alfa), W ramach profilaktyki krwawień.	Stosowane niezgodnie z odpowiednimi ChPL. Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Obecnie finansowane w ramach Narodowego Programu czynniki VIII (osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane oraz o przedłużonym działaniu).	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Dot. częstości krwawień (m.in. krwawienia ogółem, krwawienia wymagające leczenia czynnikami krzepnięcia, krwawienia spontaniczne, krwawienia w obrębie stawów i krwawień do wybranych stawów) • hospitalizacje; • powikłania krwawień; • śmiertelność; • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • nieobecność w pracy; • profil bezpieczeństwa, w tym powstawanie neutralizujących przeciwciał. 	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne; • Badania RCT. 	-
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim. W przypadku nieodnalezienia badań spełniających powyższe kryteria, włączano badania dotyczące szerszej populacji.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

4.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono następujące badania wtórne:

- Przegląd systematyczny **Minno 2021**, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu u pacjentów z hemofilią A.
- Przegląd systematyczny **Graf 2020**, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (LA rFVIII) u wcześniej leczonych pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią A (endogenne poziomy FVIII $\leq 2\%$);

Dodatkowo do analizy włączono cztery badania, w których dokonano porównań pośrednich wybranych czynników VIII o przedłużonym działaniu z komparatorami (dane dla interwencji pochodzące z głównych badań rejestracyjnych, dane dla komparatora uzyskane na podstawie przeglądu systematycznego):

- **Bonanad 2021**, praca w której przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą dopasowania (ang. matching-adjusted indirect comparison, MAIC) skuteczności i zużycia jednołańcuchowego rVIII (lonoctocog alfa, Afstyla) w porównaniu z dwoma rekombinowanymi produktami FVIII (Advate i Elocta) stosowanymi w profilaktycznym leczeniu dorosłych/młodzieży z ciężką hemofilią A;
- **Vashi 2021**, praca w której przedstawiono wyniki porównania pośredniego leczenia za pomocą czynnika FVIII - damoctocog alfa pegol (Jivi) z czynnikiem VIII - turoctocog alfa pegol (Esperoct), jako leczenia profilaktycznego u pacjentów z hemofilią A;
- **Batt 2019**, praca w której przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC rocznej częstości krwawień i wykorzystania BAY 94-9027 (uprzednia nazwa damoctocogum alfa, Jivi) z trzema rekombinowanymi czynnikami VIII w profilaktyce u pacjentów z ciężką hemofilią A;
- **Iorio 2017**, praca w której przedstawiono wyniki porównania pośredniego dot. skuteczności i tygodniowego zużycia czynnika podczas ciągłej profilaktyki z rekombinowanym białkiem fuzyjnym czynnika VIII Fc (efmoroctocogum alfa, Elocta) i konwencjonalnymi produktami rekombinowanego czynnika VIII.

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań RCT, spełniających kryteria włączenia do analizy.

W ramach analizy klinicznej Podmiot Odpowiedzialny za produkt leczniczy Adynovi przedstawił w ramach badań pierwotnych, wyniki badań o niższej jakości, które dotyczyły:

- do analizy głównej, dla produktu leczniczego Adynovi, badania (analiza główna):
 - badanie IIIb fazy, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo Adynovi stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej i leczeniu krwawień w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A;
 - badanie fazy III porównujące dwa schematy profilaktyki spersonalizowanej (opartej o parametry farmakokinetyczne) przy zastosowaniu produktu leczniczego Adynovi w zależności od docelowego poziomu aktywności FVIII w populacji z ciężką hemofilią typu A;
 - badanie II/ III fazy (badanie pilotażowe) oceniające własności farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Adynovi w profilaktyce standardowej i leczeniu doraźnym krwawień wśród uprzednio leczonych pacjentów z ciężką hemofilią typu A;
 - badanie II fazy oceniającej efektywność kliniczną Adynovi w profilaktyce okołoperacyjnej w populacji pacjentów z ciężką hemofilią typu A;
- dodatkowo w analizie dotyczącej efektywności praktycznej przedstawiono wyniki pięciu retrospektywnych analiz pacjentów stosujących Adynovi w ramach profilaktyki standardowej;
- oraz wyniki wyszukiwania dla komparatorów:
 - Beriate: 1 prospektywne badanie obserwacyjne;
 - FANHDI: nie zidentyfikowano badań dla tego komparatora;
 - Immunate: 1 prospektywne badanie kliniczne III fazy;
 - Octanate: 1 prospektywne badanie kliniczne;
 - Advate: 10 badań klinicznych, w tym jedno randomizowane badanie kliniczne, trzy prospektywne eksperymentalne badania kliniczne oraz sześć prospektywnych badań obserwacyjnych;
 - Kogenate: 16 badań, z czego trzy badania były badaniami randomizowanymi. Badania nierandomizowane: nierandomizowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej,

prospektywne, nierandomizowane badanie z grupą kontrolną, prospektywne, nierandomizowane badanie typu cross-over. 6 badań stanowiły prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, trzy badania były postmarketingowymi, prospektywnymi badaniami obserwacyjnymi bez grupy kontrolnej.;

- Novoeight: 3 prospektywne badania eksperymentalne;
- Nuwiq: 3 prospektywne badania eksperymentalne;
- ReFacto: 9 prospektywnych badań, w tym dwa prospektywne, otwarte badania III fazy, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, nieinterwencyjne badanie postmarketingowe, prospektywne badanie postmarketingowe, prospektywne badanie otwarte;
- Afstyla: jedno badanie prospektywne, jednoramienne;
- Elocta: 2 prospektywne, częściowo randomizowane badanie fazy III oraz prospektywne, nierandomizowane badanie fazy III bez grupy kontrolnej w układzie grup równoległych.

Szczegóły przedstawiono w analizie klinicznej Podmiotu Odpowiedzialnego.

W ramach analizy klinicznej Podmiot Odpowiedzialny za produkt leczniczy Afstyla przedstawił w ramach badań pierwotnych, wyniki badań o niższej jakości, które dotyczyły:

- Oceny produktu leczniczego Afstyla (lonoctocog alfa, rFVIII-SC) na podstawie rejestracyjnych badań bez randomizacji;
- Oceny produktu leczniczego Afstyla w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, zestawiających wyniki produktu Afstyla z wynikami produktu Elocta (efmoroctocog alfa, rFVIII-Fc);
- Oceny porównawczej (porównanie pośrednie farmakokinetyki przez wspólny komparator (produkt Advate) leku Afstyla z produktem Elocta w populacji ≥ 12 lat);
- Oceny porównawczej (proste zestawienie wyników ze względu na brak grup kontrolnych) preparatów Afstyla oraz Elocta (ocena skuteczności i bezpieczeństwa) w populacji < 12 lat (analizę wykonano celem uzupełnienia wyników przedstawionych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie populacja dzieci < 12 lat nie była licznie reprezentowana – około 8%, lub nieobecna w porównaniu pośrednim farmakokinetyki).

Szczegóły przedstawiono w analizie klinicznej Podmiotu Odpowiedzialnego.

4.1.1.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Poniżej przedstawiono charakterystykę przeglądów systematycznych włączonych do przeglądu Agencji.

Tabela 22. Skrócowa charakterystyka badań wtórnych

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia do przeglądu	Punkty końcowe
Graf 2020 Sponsor: CSL Behring LLC	<p>Cel: Celem przeglądu systematycznego była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (LA rFVIII) u wcześniej leczonych pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z umiarkowaną do ciężkiej hemofilii A (endogenne poziomy FVIII $\leq 2\%$).</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE</p> <p>Data wyszukiwania: 21 sierpnia 2020 r.</p> <p>Badania włączone do przeglądu: Mahlangu 2016 (lonoctocog alfa, rVIII-SingleChain, Afstyla), Mahlangu 2014 (efmoroctocog alfa, rFVIII-Fc, Eloctate/Elocta), Konkle 2015 (rurioctocog alfa pegol, BAX 855, ADYNOVATE/ Adynovi),</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne III fazy; • badania opublikowane w czasopismach naukowych; • publikacje w języku angielskim; • badania oceniające profilaktyczne stosowanie rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (LA rFVIII) u wcześniej leczonych pacjentów w wieku 12-65 lat, z umiarkowaną do ciężkiej hemofilii A (wewnętrzny poziom FVIII $\leq 2\%$); • badania, w których oceniano ABR (ang. annualised bleeds rate) - roczną częstość krwawień), AsBR (ang. annualised spontaneous bleeding rate) - roczną częstość spontanicznych krwawień, AjBR (ang. annualised joint bleeding rate) - roczną częstość krwawień do stawów lub zużycie rFVIII; 	<ul style="list-style-type: none"> • częstość krwawień; • wie kość zużycia leków.

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia do przeglądu	Punkty końcowe
	Giangrande 2017 (turoctocog alfa pegol N8-GP, Esperoct), Reding 2017 (damoctocog alfa pegol, BAY 94-902, Jivi) Ocena jakości badania wg skali AMSTAR: 4/11	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedną dawkę, aby zostać uwzględnionym w analizie skuteczności. 	
Minno 2021 Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt (Bayer, Pfizer, Novo Nordisk, Sobi i Takeda)	<p>Cel: Celem przeglądu systematycznego była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu u pacjentów z hemofilią A.</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, and clinicaltrials.gov</p> <p>Badania włączone do przeglądu: A LONG, Kids A-LONG, ASPIRE, PUPs, PUPs A-LONG PROLONG ATE, PROPEL, PROTECT, PROTECT VIII Kids, PATHFINDER, PATHFINDER 2 extension</p> <p>Ocena jakości badania wg skali AMSTAR: 4/11</p>	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne III fazy; badania oceniające profilaktyczne stosowanie rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu z hemofilią A ; badania, w których oceniano ABR lub zużycie rFVIII. 	<ul style="list-style-type: none"> częstość krwawień; wie kość zużycia leków.

4.1.2. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym

Wyniki oceny w skali AMSTAR włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli powyżej.

Ograniczenia analizy klinicznej:

- Głównym ograniczeniem dostępnych danych jest brak badań bezpośrednio porównujących czynniki VIII o przedłużonym działaniu z czynnikami VIII o standardowym czasie działania. Na podstawie zebranych danych można też wskazać, iż brak jest również badań bezpośrednio porównujących czynniki VIII o przedłużonym działaniu z innymi czynnikami VIII o przedłużonym działaniu. Nie uwzględniono w analizie danych dot. rzeczywistej praktyki.
- Ograniczenia przeglądu Graf 2020: Do przeglądu włączono niewielką liczbę badań, po jednej publikacji dla poszczególnych produktów. Główne ograniczenie stanowią różnice w projektach badań. Wiarygodne porównanie poszczególnych produktów ograniczają także zróżnicowane schematy dawkowania. Dodatkowo, w przeglądzie uwzględniono tylko wyniki dla dawkowania zgodnego z zarejestrowanymi dla poszczególnych produktów w USA.
- Ograniczenia przeglądu Minno 2021: Autorzy wskazują na niejednorodność badań dotyczących koncentratów rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu oraz nie zalecają bezpośrednich porównań.
- W rekomendacjach refundacyjnych HAS (szczegóły przedstawiono rodz. 7. „Przegląd rekomendacji refundacyjnych”) zwrócono uwagę na potencjalne zagrożenie związane z długoterminową akumulacją cząsteczek PEG w tkankach, szczególnie w splotach naczyniówkowych oraz ryzyko utraty skuteczności związane z przeciwciałami anty PEG (dotyczy: rurioctocogum alfa pegolum, turoctocog alfa pegol i damoctocog alfa pegol).
- Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony. W ramach analizy podjęto próbę określenia skuteczności i bezpieczeństwa czynników VIII o przedłużonym działaniu u osób dorosłych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

W poniższym rozdziale przedstawiono odnalezione w ramach przeglądu Agencji wyniki przeglądów systematycznych Graf 2020 oraz Minoni 2021 dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanych czynników VIII o przedłużonym działaniu u pacjentów z hemofilią A.

Wyniki analizy skuteczności – badania wtórne

Graf 2020

W wyniku wyszukiwania autorzy przeglądu Graf 2020 odnaleźli 8 048 publikacji, z których 5 spełniało kryteria włączenia do przeglądu. Były to badania otwarte, bez grupy kontrolnej, w każdym z nich oceniano jedną z następujących substancji: lonoctocog alfa (rVIII-SingleChain, Afstyla), efmoroctocog alfa (rFVIII-Fc, Eloctate/Elocta), rurioctocog alfa pegol (BAX 855, ADYNOVATE/ Adynovi), turoctocog alfa pegol (N8-GP, Esperoct), damoactocog alfa pegol (BAY 94-902, Jivi).

Charakterystyka populacji

Populacje pacjentów włączonych do badań były porównywalne. Średni wiek wynosił od 28,0 do 33,1 lat, u wszystkich pacjentów wewnętrzne poziomy FVIII były <1%. Mediana czasu leczenia wynosiła od 32,1 do 299 tygodni (w badaniach dla lonoctocog alfa i efmoroctocog alfa nie podano czasu trwania leczenia). Liczba pacjentów w populacji ITT w poszczególnych badaniach wynosiła od 134 do 186. W czterech badaniach oceniano odsetek pacjentów, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne przed włączeniem do badania i było to 40% dla lonoctocog alfa, 53% dla efmoroctocog alfa, 72% dla rurioctocog alfa pegol i 80% dla turoctocog alfa pegol.

Wyniki przeglądu

W uwzględnionych w przeglądzie badaniach mediana rocznych krwawień (ABR) wahała się od 1,14 (IQR 0,00 - 4,30) dla lonoctocog alfa do 4,1 (IQR 2,0 - 10,6) dla damoactocog alfa pegol. Średnia ABR oceniona w 3 badaniach była zbliżona i wyniosła: 3,32 dla lonoctocog alfa, 3,7 dla rurioctocog alfa pegol i 3,04 dla turoctocog alfa pegol.

Medianę rocznych spontanicznych krwawień (AsBR) przedstawiono w 4 badaniach i w każdym wyniosła 0. Średnia wartość AsBR, oceniana w dwóch publikacjach była porównywalna i wyniosła 2,33 dla lonoctocog alfa oraz 2,1 dla rurioctocog alfa pegol. W trzech badaniach przedstawiono medianę rocznych krwawień do stawów (AjBR), które również były zbliżone i wyniosły od 0 do 0,85. Średni (sd) AjBR odnotowano tylko w badaniu dla rurioctocog alfa pegol i wyniósł 1,8 (3,0).

Zużycie czynnika VIII było porównywalne we wszystkich badaniach. Medianę rocznego zużycia zgłoszono w badaniu dla lonoctocog alfa i wyniosło 4282,9 j.m./kg, natomiast średnie roczne zużycie zgłoszono w trzech badaniach: 4472,5 j.m./kg dla lonoctocog alfa, 4845 j.m./kg dla turoctocog alfa pegol, 4497,8 j.m./kg dla damoactocog alfa pegol u pacjentów, u których wystąpiło krwawienie >1 w fazie wstępnej badania oraz 3341,1 j.m./kg dla damoactocog alfa pegol u pacjentów, u których wystąpiło krwawienie <1 w fazie wstępnej badania.

Dla efmoroctocogu alfa podano średnią i medianę tygodniowego profilaktycznego zużycia (odpowiednio 77,9 i 85,4 j.m./kg), które w celu umożliwienia porównania z innymi substancjami, zostały przeliczona na wartości roczne (tj. odpowiednio 4050,8 i 4440,8 j.m./kg). Natomiast medianę rocznego zużycia dla rurioctocog alfa pegol (4546 j.m./kg) obliczono na podstawie podanej w badaniu mediany dawki na infuzję (44,6 j.m./kg mc.) i mediany liczby infuzji na tydzień (1,96).

Szczegółowe wyniki badań włączonych do przeglądu Graf 2020 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki przeglądu systematycznego Graf 2020

Produkt, schemat dawkowania	I. pacjentów (n); średnia wieku (SD)	mediana ABR (IQR) średnia (SD)	mediana AsBR, (IQR) średnia (SD)	mediana AjBR, (IQR), średnia (SD)	mediana zużycia (IU/kg/rok)	średnia zużycia (IU/kg/rok)
lonoctocog alfa 20–50 IU/kg 2 lub 3 × tyg.	n = 126 29,7 (11,1)	1,14 (0,00 - 4,30) 3,32 (5,34)	0,00 (0,00 - 2,66) 2,33 (5,07)	bd	4282,9	4472,5 (SD: 1794,0)

efmoroctocog alfa 25 IU/kg w 1 dniu, 50 IU/kg w 4 dniu, następnie 25 - 65 IU/kg, co 3 - 5 dni	n = 117 29 (12,65) [§]	1,6 (0,0 - 4,7) bd	0,0 (0,0 - 2,0) bd	0,0 (0,0 - 1,7) ³ bd	4050,8 ⁴	4440,8 ⁴
rurioctocog alfa pegol 45 ± 5 IU/kg 2 × tyg.	n = 120 28 (12,58) ¹	1,9 (0,0 - 5,8) 3,7 (4,7)	0 (0,0 - 2,2) 2,1 (3,5)	0,0 (0,0 - 2,0) 1,8 (3,0)	4546 ⁵	bd
turoctocog alfa pegol 50 IU/kg co 4 dni	n = 175 30,6 (12,5)	1,18 (0,00 - 4,25) 3,04 (2,45 - 3,77) ²	0,00 (0,00 - 1,82) bd	0,85 (0,00 - 2,84) bd	bd	4845
damoctocog alfa pegol 30-40 IU/kg 2 × tyg.*	n = 13 31,4 (11,6)	4,1 (2,0 - 10,6) bd	bd	bd	bd	4497,8
damoctocog alfa pegol 30-40 IU/kg 2 × tyg.**	n = 11 33,1 (11,0)	1,9 (0,0 - 5,2) bd	bd	bd	bd	3341,1

ABR (ang. annualised bleeds rate) - roczna częstość krwawień), AsBR (ang. annualised spontaneous bleeding rate) - roczna częstość spontanicznych krwawień, AjBR (ang. annualised joint bleeding rate) - roczna częstość krwawień do stawów, IQR (ang. interquartile range) - rozstęp międzykwartyłowy, IU (ang. international units) - jednostka międzynarodowa, sd (ang. standard deviation) - odchylenie standardowe

* grupa, która doświadczyła >1 krwawienia podczas wstępnej fazy badania;

** grupa, która nie doświadczyła krwawienia podczas wstępnej fazy badania;

¹ mediana (min, max);

² przedział ufności [95% CI];

³ spontaniczne krwawienie do stawów;

⁴ obliczona na podstawie tygodniowych zużyć (mediana 77,9, średnia 85,4);

⁵ obliczona na podstawie mediany dawki na infuzję (44,6) i mediany liczby infuzji na tydzień (1,96).

Wyniki przeglądu systematycznego Graf 2020 pokazują, że obecnie dostępne produkty zawierające rekombinowane czynniki VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII EHL) mają porównywalną skuteczność i wielkość zużycia. W ramach przeglądu systematycznego przedstawiono kluczowe wyniki badań dla produktów rFVIII EHL. Wykazano, że rFVIII EHL mogą zapewnić odpowiednią ochronę przed krwawieniem u pacjentów z hemofilią A przy podobnym zużyciu leków. Biorąc pod uwagę brak bezpośrednich badań porównujących produkty rFVIII, niniejszy przegląd przedstawia podsumowanie wyników, dotyczących skuteczności i zużycia różnych produktów rFVIII EHL.

Ograniczenia

Do przeglądu włączono niewielką liczbę badań, po jednej publikacji dla poszczególnych produktów. Główne ograniczenie stanowią różnice w projektach badań. Dla części prób klinicznych nie odnotowano wszystkich znaczących wyników, co ograniczyło ilość dostępnych danych. Wiarygodne porównanie poszczególnych produktów ograniczają także zróżnicowane schematy dawkowania. Dodatkowo, w przeglądzie uwzględniono tylko wyniki dla dawkowania zgodnego z zarejestrowanymi dla poszczególnych produktów w USA.

Minno 2021

W wyniku wyszukiwania autorzy przeglądu Minno 2021 znaleźli 122 publikacji, z których 12 spełniało kryteria włączenia do przeglądu (po 4 dla populacji dorosłych, 4 dla dzieci i 4 dla fazy przedłużonej). Były to badania oceniające jeden z następujących substancji: efmorocog alfa (rFVIIIc, Eloctate/Elocta), rurioctocog alfa pegol (BAX 855, ADYNOVATE/ Adynovi), turoctocog alfa pegol (N8-GP, Esperoct), damoctocog alfa pegol (BAY 94-902, Jivi).

Wyniki przeglądu

W przeglądzie analizowano tylko dane dotyczące pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne. Przedstawiono zestawienie liczby rocznych krwawień z miesięcznym zużyciem rFVIII. Zgodnie z poniższą tabelą wydaje się, że optymalne podejście może zapewniać dawkowanie co 3,5 do 4 dni. Dzięki takiemu schematowi leczenia większość koncentratów rFVIII jest w stanie zagwarantować ABR<2.

Wydłużenie odstępu w infuzjach od 5 do 7 dni może być celowe, u pacjentów u których nie dochodziło do krwawień między kolejnymi dawkami. Jeśli chodzi o miesięczne zużycie, należy wziąć pod uwagę, że standardowy harmonogram profilaktyki wskazuje na zużycie od 450 do 600 j.m./kg. Tak więc w większości

przypadków schematy profilaktyki z rFVIII o przedłużonym uwalnianiu wiążą się z oszczędnością zużytego koncentratu.

Szczegółowe wyniki dotyczące liczby ABR i zużycia leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wyniki przeglądu systematycznego Minno 2021

Produkt, schemat dawkowania	dawka co 3,5 dnia (104/rok)		dawka co 4 dni (91/rok)		dawka co 5 dni (73/rok)		dawka co 7 dni (52/rok)	
	dawka/mc [IU/kg]	ABR	dawka/mc [IU/kg]	ABR	dawka/mc [IU/kg]	ABR	dawka/mc [IU/kg]	ABR
efmorctocog alfa	dawka/mc: 340, ABR: 1,6						280	3,6
efmorctocog alfa faza przedłużona	320	0,7	-	-	280	4,1	260	2,5
rurioctocog alfa pegol	390	1,9	-	-	-	-	-	-
rurioctocog alfa pegol faza przedłużona	480	1,5	380	1,6	-	-	-	-
damoctocog alfa pegol	270*-340**	1,9-4,1	-	-	270	1,9	250	3,9
damoctocog alfa pegol faza przedłużona	326	1,7	-	-	292	1,2	260	0,7^
turoctocog alfa pegol	-	-	400	1,2	-	-	-	-
turoctocog alfa pegol faza przedłużona	-	-	400	0	-	-	333	0

ABR (ang. annualised bleeds rate) - roczna częstość krwawień;

* grupa, która doświadczyła >1 krwawienia podczas wstępnej fazy badania;

** grupa, która doświadczyła <1 krwawienia podczas wstępnej fazy badania;

^ 28 pacjentów, którzy zmienili schemat po rozpoczęciu okresu przedłużenia, zostało osobno przeanalizowanych i zgłosili 3,1 ABR.

Stosowanie rFVIII o przedłużonym uwalnianiu wydaje się być wysoce skuteczne i bezpieczne. Zmniejszenie odstępów między podaniami do dwóch w tygodniu lub rzadziej, zmniejsza, choć nie eliminuje całkowicie obciążenia chorobą.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

a. Bonanad 2021

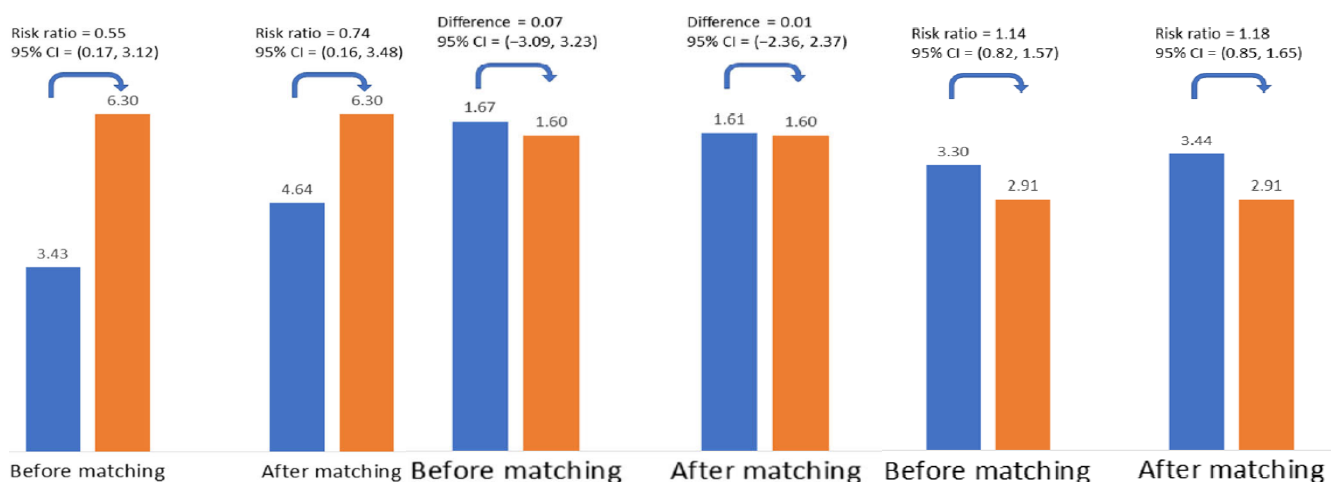
Kontekst oceny:

- Ważone dane pacjentów z badania NCT01486927 dotyczącego oceny rVIII-SingleChain (lonoctocog alfa, produkt leczniczy Afstyla) wykorzystano do porównania rocznych wskaźników krwawień (ABR), odsetka pacjentów bez krwawień oraz wykorzystania czynnika z opublikowanymi danymi dotyczącymi czynnika o przedłużonym działaniu opartych o białko fuzyjne rFVIII-Fc (rFVIII-Fc) i rekombinowany czynnik antyhemofilowy/osocze/metoda wolna od albumin (rAHF-PFM).

Przegląd systematyczny: badania obejmowały mężczyzn w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A ($FVIII \leq 1\%$) leczeni wcześniej koncentratami czynnika VIII. Na podstawie przeglądu w celu porównania pośredniego za pomocą MAIC zidentyfikowano trzy opublikowane badania kliniczne: dwa badania dla rAHF-PFM (Tarantino 2004 oraz Valentino 2012) oraz jedno badanie rFVIII-Fc (A-LONG, Mahlangu 2014).

Ocena skuteczności – roczny wskaźnik krwawień (ABR)

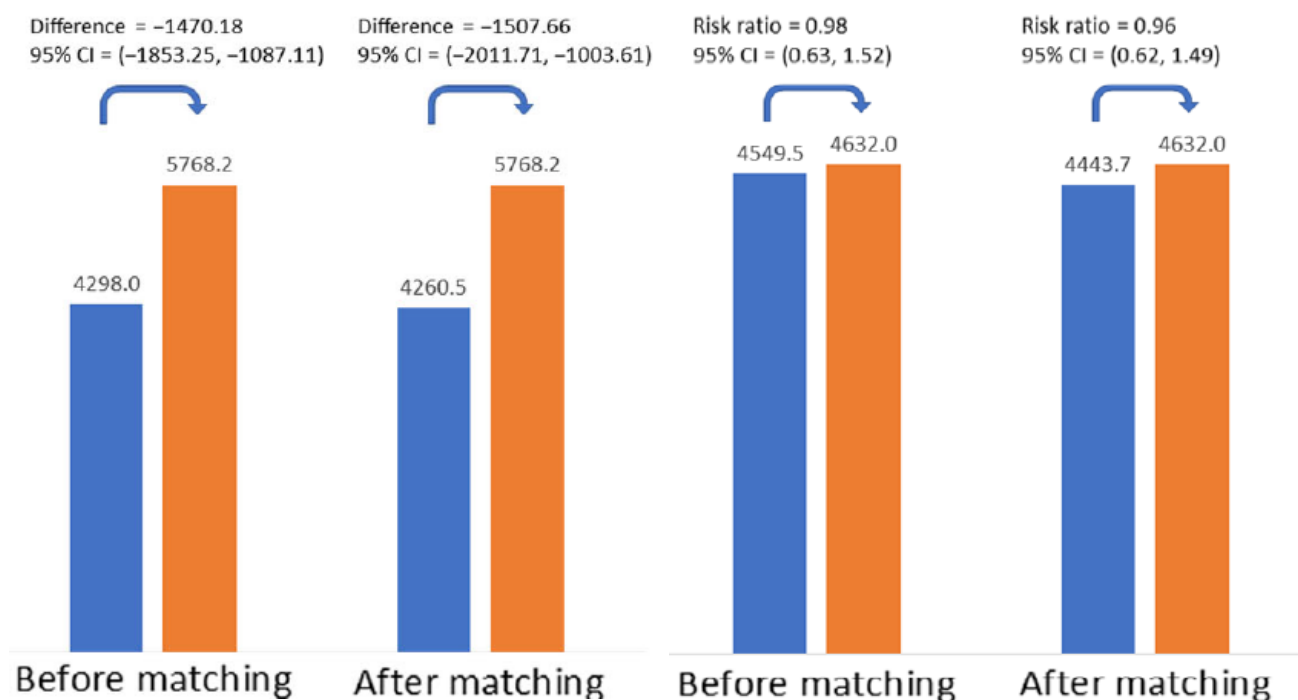
Przed dopasowaniem średni ABR dla lonoctocog alfa był niższy (3,43 vs 6,30) niż obserwowany dla rAHF-PFM-2004. Po dopasowaniu, chociaż mniej wyraźny, średni ABR dla lonoctocog alfa był nadal niższy (4,64 vs 6,30). Średnie ABR po przekształceniu pierwiastka kwadratowego dla lonoctocog alfa i rAHF-PFM-2012 były podobne przed i po dopasowaniu (przed 1,67 vs 1,60; po 1,61 vs 1,60). Przed dopasowaniem lonoctocog alfa wiązał się z nieco wyższym średnim ABR (3,30 vs 2,91) niż rFVIII-Fc. Porównania po dopasowaniu były podobne do tych przed dopasowaniem: 3,44 vs 2,91. Żadne z porównań nie osiągnęło istotności statystycznej.



Rycina 1. Pary porównań przed i po dopasowaniu dla porównań Afstyla vs Advate 2004, Advate 2012, Elocta – roczny wskaźnik krwawień ABR

Ocena skuteczności – średnie roczne zużycie czynników

Mediana rocznego spożycia rFVIII dla lonoctocog alfa i rAHF-PFM-2012 były podobne przed i po dopasowaniu (przed 4298 vs 5768 j.m./kg mc./rok; po 4261 vs 5768 j.m./kg/rok). Różnica w medianie rocznej konsumpcji czynnika VIII osiągnęła jednak istotność statystyczną ($p < 0,0001$) zarówno przed, jak i po dopasowaniu. Po dopasowaniu oszacowano medianę różnicy wynoszącą 1508 j.m./kg/rok (95% CI: 1004; 2012) na korzyść lonoctocog alfa. Przed dopasowaniem lonoctocog alfa wiązał się z nieco niższym średnim rocznym zużyciem rFVIII (4549 vs 4632 IU/kg/rok). Po dopasowaniu wyniki były podobne 4444 vs 4632 IU/kg/rok.



Rycina 2. Pary porównań przed i po dopasowaniu dla porównań Afstyla vs Advate 2012, Elocta – roczne zużycie czynnika VIII

Ograniczenia i wnioski

Ograniczenia badania są zgodne ze zgłoszonymi uprzednio. Chociaż w ramach podejścia MAIC można skorygować potencjalne zakłócenia spowodowane nierównowagą między opublikowanymi a dostępnymi podstawowymi charakterystykami, szacunkowe mogą nadal występować w podstawowych charakterystykach niedostępnych dla ramienia profilaktyki rVIII-SingleChain i/lub ramion profilaktyki badań porównawczych (np. rodzaj wcześniejszej terapii zastępczej czynnikiem VIII). Ponadto pewnych różnic w projektach badań prowadzących do braku pokrywania się populacji pacjentów, zwłaszcza w odniesieniu do starszych badań rAHF-PFM, nie można było skorygować w przypadku: badań rAHF-PFM dopuszczano pacjentów z umiarkowanie ciężką hemofilią A (rAHF-PFM 2004, 3,6% rAHF-PFM-2012, 6,2%) i nieco niższym wiekiem minimalnym; badanie rAHF-PFM-2012 dopuszczało jedynie pacjentów z wcześniejszym leczeniem na żądanie. Definicje potencjalnych okresów obserwacji, były niespójne w różnych badaniach klinicznych: średni okres oceny skuteczności wynoszący 244 dni dla rVIII-SingleChain; średnia całkowita ekspozycja 117 dni dla rAHF-PFM-2004; średni okres leczenia wynoszący 362 dni dla rAHF-PFM 2012; oraz mediana czasu trwania leczenia rFVIII-Fc wynosząca 225 dni.

Chociaż ograniczone do opublikowanych informacji, wyniki porównania MAIC sugerują, że przy rocznym zużyciu czynnika porównywalnym z rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa, produkt leczniczy Elocta), ale znacznie niższym niż rAHF-PFM (rekombinowanego czynnika VII o standardowym działaniu) profilaktyka rVIII-SingleChain (lonoctocog alfa, produkt leczniczy Afstyla) jest w stanie utrzymać podobny ABR.

b. Vashi 2021

Kontekst oceny:

- Ważone dane pacjentów z badania BAY 94-9027 (damoctocog alfa pegol produkt leczniczy Jivi) PROTECT VIII wykorzystano do porównania rocznych wskaźników krwawień (ABR) oraz wykorzystania czynnika z opublikowanymi danymi dotyczącymi czynnika o przedłużonym działaniu N8-GP (turoctocog alfa pegol, produkt leczniczy Esperoct).

Przegląd systematyczny: badania obejmowały pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z ciężką postacią hemofilii A (FVIII \leq 1%) bez historii wystąpienia inhibitora, leczonych wcześniej koncentratami czynnika VIII. Na podstawie przeglądu w celu porównania pośredniego za pomocą MAIC analizę oparto na głównych fazach dwóch badań klinicznych: PROTECT VIII na damoctocog alfa pegol i PATHFINDER 2 na turoctocog alfa pegol.

Ocena skuteczności – roczny wskaźnik krwawień (ABR)

Skorygowane oszacowania średniej ABR dla dowolnego krwawienia były zbliżone do surowej średniej liczby ABR zgłoszonej w badaniu PROTECT VIII. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w średnim ABR, przy porównaniu damoctocogu alfa pegol z turoctocogiem alfa pegol, ani w nieskorygowanych lub skorygowanych analizach. Skorygowana różnica ABR, tj. IRR dla krwawienia, wyniosła 1,11 (95% CI, 0,85; 1,44). Co więcej, skorygowana o MAIC mediana ABR dla samoistnych krwawień była taka sama dla porównywanych metod leczenia i wynosiła 0.

Ocena skuteczności – średnie roczne zużycie czynników

Zaobserwowano statystycznie istotne różnice w zużyciu czynnika VIII, niższe w damoctocogu alfa pegol w porównaniu z turoctocogiem alfa pegol ze średnią skorygowaną różnicą $-1292,57$ IU/kg/rok (95% CI, $-2152,44$; $-432,70$). Ta różnica odzwierciedla zmniejszenie zużycia jednostek o 26,7%.

Ograniczenia i wnioski

Zastosowanie MAIC lub STC zamiast naiwnego (nieskorygowanego) porównania niesie ze sobą pewne ograniczenia, ponieważ zmniejsza błąd systematyczny tylko wtedy, gdy wszystkie kluczowe modyfikatory leczenia i czynniki prognostyczne są uwzględnione w korekcie. Klinicznie ważny czynnik wcześniejszej liczby krwawień do docelowych stawów nie został uwzględniony, ponieważ parametr ten nie został zgłoszony w badaniu PATHFINDER 2. Główna faza badania PATHFINDER 2 była dwukrotnie dłuższa niż w badaniu PROTECT VIII, co mogło mieć dodatkowe implikacje.

Profilaktyczne leczenie damoctocogiem alfa pegol wykazuje podobną skuteczność w porównaniu z turoctocogiem alfa pegol pod względem ABR i jest związane z 26,7% niższym rocznym zużyciem czynnika, co sugeruje potencjalne oszczędności kosztów przy jego stosowaniu.

c. Batt 2019

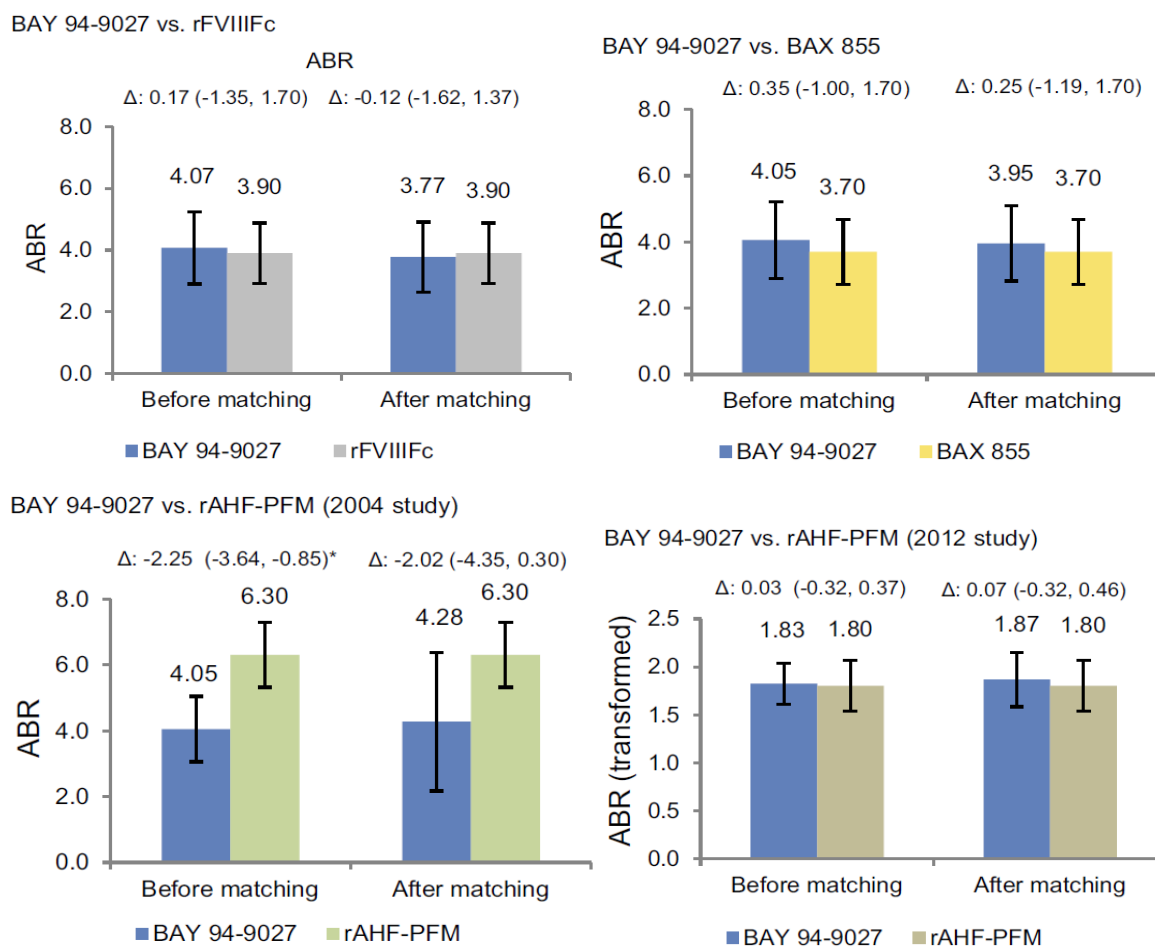
Kontekst oceny:

- Ważone dane pacjentów z badania BAY 94-9027 PROTECT VIII wykorzystano do porównania rocznych wskaźników krwawień (ABR), odsetka pacjentów bez krwawień oraz wykorzystania czynnika z opublikowanymi danymi dotyczącymi czynników o przedłużonym działaniu opartych o białko fuzyjne rFVIII-Fc (rFVIIIIFc), BAX 855 i rekombinowany czynnik antyhemofilowy/osocze/metoda wolna od albumin (rAHF-PFM).

Przegląd systematyczny: badania obejmowały mężczyzn w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A (FVIII $\leq 1\%$) leczonych wcześniej koncentratami czynnika VIII. Do porównania wybrano cztery opublikowane badania kliniczne: A-LONG dla rFVIIIIFc, PROLONG-ATE dla BAX 855 (rurioctocog alfa pegol, produkt leczniczy Adynovi) i dwa badania rAHF-PFM.

Ocena skuteczności – roczny wskaźnik krwawień (ABR)

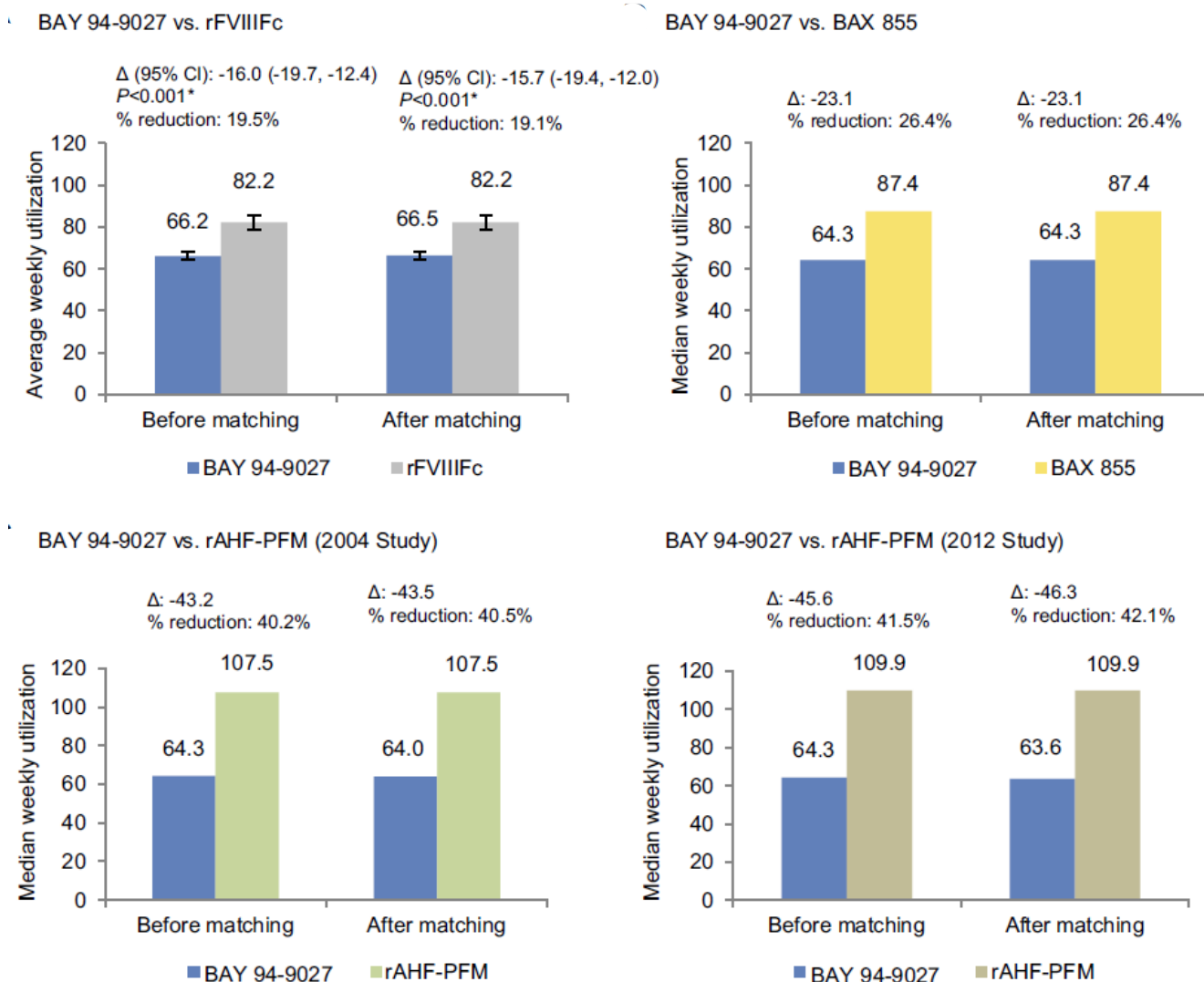
Przed dopasowaniem damoctocog alfa pegol (produkt leczniczy Jivi) był związany z nieco wyższym średnim ABR w porównaniu z rFVIIIIFc (efmoroctocog alfa, produkt leczniczy Elocta), BAX 855 i rAHF-PFM-2012; różnice nie były istotne statystycznie. Wykazano również, że był on związany ze znacznie niższym średnim ABR w porównaniu z rAHF-PFM-2004 (różnica: $-2,25$, $P < 0,01$). Po dopasowaniu średni ABR był podobny między damactocogiem- α -PEG i komparatorami: 3,77 vs 3,90 (Elocta), 4,25 vs 2,91 (indywidualizowany rFVIIIIFc), 3,95 vs 3,70 (Adynovi), 4,28 vs 6,30 (rAHF-PFM-2004) i 1,87 vs 1,80 (rAHF-PFM-2012, ABR po przekształceniu pierwiastka kwadratowego). Żadna z tych różnic nie osiągnęła istotności statystycznej ($p > 0,05$). BAY 94-9027 był związany z nieco wyższą medianą ABR w porównaniu z rFVIIIIFc (przed i po: 2,09 vs 1,93), BAX 855 (przed i po: 2,1 vs 1,9) i rAHF-PFM-2012 (przed: 1,61 vs 1,10; po: 1,56 vs 1,10). Mediany ABR nie podano w badaniu rAHF-PFM-2004. Wartości p dla porównania median były nieobliczalne ze względu na niedostępność błędów standardowych mediany ABR dla komparatorów.



Rycina 3. Wyniki porównania dla produktów Jivi vs Adynovi, Elocta, rFVIII – ABR

Ocena skuteczności – średnie tygodniowe zużycie czynników

Średnie tygodniowe wykorzystanie rFVIII u pacjentów leczonych damactogogiem- α -PEG było istotnie niższe niż u pacjentów leczonych efmoroctogogiem alfa (66,5 vs 82,2 IU/kg/tydzień; $p < 0,001$). Mediana tygodniowego wykorzystania rFVIII dla damactogog- α -PEG była również niższa niż dla rurioctocog- α -PEG (64,3 vs 87,4 IU/kg/tydzień) i rFVIII (64,0 vs 107,5 [rAHF-PFM-2004] i 63,6 vs 109,9 [rAHF-PFM-2012]). Jednak wartości p były nieobliczalne ze względu na niedostępność błędów standardowych dla mediany wykorzystania rurioctocog- α -PEG i rFVIII.



Rycina 4. Wyniki porównania dla produktów Jivi vs Adynovi, Elocta, rFVIII – zużycie czynników

Ograniczenia i wnioski

Porównania MAIC są ograniczone, gdy gromadzenie danych nie jest jednolite lub gdy udostępniane są niekompletne zbiory danych. Ze względów etycznych badania hemofilii na ogół nie obejmowały one wspólnej grupy referencyjnej (np. randomizowanej grupy placebo), którą można wykorzystać do oceny lub skorygowania resztkowych czynników zakłócających. Niektórych różnic między badaniami nie można było wyeliminować przez dopasowanie ze względu na brak pokrywania się populacji pacjentów. Czas ekspozycji na profilaktykę różnił się w zależności od badania.

Zdaniem autorów BAY 94-9027, czyli damoctocog alfa pegol (produkt leczniczy Jivi) wykazał podobną skuteczność w zakresie ABR skorygowanym w analizie MAIC oraz z niższym wykorzystaniem czynników w porównaniu do rFVIII Fc (efmoroctocog alfa, produkt leczniczy Elocta), BAX 855 (rurioctocog alfa pegol, produkt leczniczy Adynovi) i rAHF-PFM (rekombinowanego czynnika VII o standardowym działaniu).

d. Iorio 2017

Kontekst oceny:

- porównanie pośrednie skuteczności dla wskaźników tygodniowego zużycia czynnika VIII o przedłużonym działaniu w porównaniu z konwencjonalnymi rekombinowanymi produktami.

Przegląd systematyczny: badania kliniczne lub obserwacyjne przeprowadzone po wprowadzeniu do obrotu ciągłego leczenia profilaktycznego wcześniej leczonych pacjentów z umiarkowaną i ciężką hemofilią A

z wykorzystaniem zatwierdzonego produktu z rekombinowanym czynnikiem VIII (rFVIII). W celu porównania z danymi dotyczącymi czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc - efmoroctocog alfa, produkt leczniczy Elocta) wymagano, aby kwalifikujące się badania obejmowały pacjentów w wieku od 12 do 65 lat z umiarkowaną i ciężką hemofilią A (poziom endogennego czynnika VIII $<0,02$ IU/ml). Wykluczono badania, w których nie podano średniego ABR (lub danych, na podstawie których można było oszacować średni ABR) u pacjentów otrzymujących ciągłą profilaktykę.

Ocena skuteczności – roczny wskaźnik krwawień (ABR)

Różnice w ABR w analizie głównej porównania wskazały na istotną statystycznie redukcję ($p=0,007$) średnio o 1,95 epizodu. Różnice w średnich ABR dla porównań względem poszczególnych badań wahały się od redukcji o 3,59 epizodu do wzrostu liczby zdarzeń o 0,61 epizodu.

Tabela 25. Wyniki porównania w leczeniu profilaktycznym czynnikiem VIII w zakresie rocznego wskaźnika krwawień

Badanie, reżim dawkowania	Różnica ABR rFVIII-Fc - rFVIII	Wartość p
Tarantino, 3–4 podania/tydzień, 25–40 IU/kg	-3,39	<0,001
Shapiro, 3–4 podania/tydzień, 25–40 IU/kg	-3,09	0,002
Valentino, 2,3 podania/tydzień, 20–80 IU/kg	-1,38	0,149
Valentino, 3,5 podania/tydzień, 20–40 IU/kg	-0,36	0,740
Recht, 3 podania/tydzień, 30–45 IU/kg	-0,99	0,195
Lentz, 3–4 podania/tydzień, 20–50 IU/kg	-3,59	<0,001
Tiede, 3–4 podania/tydzień, 30–40 IU/kg	+0,61	0,416
Pollmann, ≥ 2 podania/tydzień przez $\geq 70\%$ tyg. w ciągu roku	-3,49	<0,001
Porównanie dla metaanalizy badań z rFVIII	-1,95	0,007
Analiza wrażliwości	-1,87	<0,001

Ocena skuteczności – średnie tygodniowe zużycie czynników

W porównaniu z czynnikiem VIII o przedłużonym działaniu odnotowano, że zużycie czynników rekombinowanych było przeważnie wyższe poza jednym porównaniem, w którym wykazano istotnie statystycznie wyższe zużycie czynników o przedłużonym działaniu.

Tabela 26. Wyniki porównania w leczeniu profilaktycznym czynnikiem VIII w zakresie zużycia czynnika

Badanie, reżim dawkowania	Różnica zużycia tygodniowego rFVIII-Fc – rFVIII [IU/kg]	Wartość p
Tarantino, 3–4 podania/tydzień, 25–40 IU/kg	-29,6	nie dostępna
Shapiro, 3–4 podania/tydzień, 25–40 IU/kg	nie zaraportowano	nie dostępna
Valentino, 2,3 podania/tydzień, 20–80 IU/kg	-18,9	nie dostępna
Valentino, 3,5 podania/tydzień, 20–40 IU/kg	-29,8	nie dostępna
Recht, 3 podania/tydzień, 30–45 IU/kg	-12,7	nie dostępna
Lentz, 3–4 podania/tydzień, 20–50 IU/kg	+14,3	<0,001
Tiede, 3–4 podania/tydzień, 30–40 IU/kg	-21,8	<0,001
Pollmann, ≥ 2 podania/tydzień przez $\geq 70\%$ tyg. w ciągu roku	-15,5	0,137

Ograniczenia i wnioski

Autorzy zwrócili uwagę na stroniczość raportowanych danych ze względu na założenia dopasowania populacji do referencji badania na czynnik VIII o przedłużonym działaniu. Dostępne dowody sugerują, że zakres tego błędu jest ograniczony. Analiza była ograniczona jedynie do sumarycznych pomiarów ABR, w przeciwieństwie do danych dostępnych dla podmiotów z poziomu pacjenta. Brak danych na poziomie pacjenta uniemożliwił pełne potwierdzenie, że parametryczne założenia testów statystycznych są zgodne z danymi, jednak analiza wrażliwości potwierdziła, że wyniki nie są wrażliwe na założenia dotyczące dystrybucji danych. Autorzy podkreślili

fakt, że przeprowadzone porównania należy interpretować z ostrożnością ze względu na obecność potencjalnych czynników zakłócających. Niektóre badania porównawcze obejmowały pacjentów z umiarkowaną hemofilią A, podczas gdy wszyscy pacjenci w referencji badania na czynnik VIII o przedłużonym działaniu mieli ciężką postać choroby. Różnica może spowodować, że porównanie pośrednie zaniży różnicę w ABR między pacjentami z tym samym nasileniem choroby podczas profilaktyki produktami rFVIIIc i rFVIII. Było niewiele odpowiednich badań dla produktów rFVIII do włączenia do metaanalizy. Wartości SD ABR dla niektórych badań musiały zostać oszacowane ze względu na brakujące dane. Niektóre szacunki tygodniowego zużycia czynnika opierały się na przepisanej tygodniowej liczbie wstrzyknięć. W zakresie, w jakim rzeczywiste częstotliwości wstrzyknięć były mniejsze niż zalecane, wyniki mogą zawyżać stopień, w jakim tygodniowe zużycie czynnika rFVIIIc było niższe niż w badaniach rFVIII.

Wyniki sugerują, że zindywidualizowane leczenie profilaktyczne rFVIIIc może skutkować niższym odsetkiem krwawień, wymagając mniejszej liczby wstrzyknięć i mniejszego ogólnego tygodniowego zużycia czynnika w odniesieniu do wymagających większej liczby iniekcji produktów rFVIII. W porównaniu z produktami rFVIII o podobnych częstościach krwawień, rFVIIIc może również wiązać się z niższymi tygodniowymi wskaźnikami zużycia czynnika, jednocześnie wymagając mniejszej liczby przepisanych wstrzyknięć.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – ChPL Adynowi

Identyfikowalność

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

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 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 50 dni ekspozycji, ale utrzymuje się przez całe życie, chociaż ryzyko jest rzadkie 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 o 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

Produkt leczniczy zawiera do 12,42 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,62% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. W zależności od masy ciała i dawkowania pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADYNOVI zapisać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – ChPL Adynowi

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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – ChPL Afstyła

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa i numer serii podawanego produktu powinny być odnotowane.

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu produktu AFSTYLA mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości białek chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości, pacjent powinien natychmiast zaprzestać stosowania produktu i skontaktować się z lekarzem. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, do których należą pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego krwi oraz anafilaksja. U pacjentów, u których występowały reakcje nadwrażliwości należy wziąć pod uwagę odpowiednią premedykację.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII, które oznacza się ilościowo w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z ciężkością choroby, a także czasem ekspozycji na czynnik VIII, który jest najwyższy w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji, ale może trwać przez całe życie, chociaż takie ryzyko występuje niezbyt często.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitorów będzie zależeć od miana inhibitorów, w niskim mianie stwarzając mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni produktami zawierającymi czynnik VIII krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania

laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Monitorowanie testów laboratoryjnych

Przy zastosowaniu jednostopniowego testu krzepnięcia, wynik należy pomnożyć przez współczynnik konwersji wynoszący 2, w celu określenia poziomu aktywności czynnika VIII u danego pacjenta.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 35,0 mg sodu na fiolkę co odpowiada 1,8% zalecanej przez WHO maksymalnej, wynoszącej 2 g, dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – ChPL Afstyla

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko podczas stosowania produktów leczniczych czynnika VIII i mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs).

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilia A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym AFSTYLA. Jeśli wystąpią takie inhibitory, może się to objawiać jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – ChPL Elocta

Nadwrażliwość

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego podczas stosowania produktu leczniczego ELOCTA. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym.

Pacjentów należy poinformować o objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja.

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Tworzenie się neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciwko czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te to zazwyczaj immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko działaniu prokoagulacyjnemu czynnika VIII, które oblicza się w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko tworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, ryzyko to jest największe w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji, ale utrzymuje się przez całe życie, choć nie jest zbyt częste.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory z niskim mianem stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Zasadniczo, wszyscy pacjenci leczeni produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII powinni być uważnie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne. Jeśli oczekiwane poziomy aktywności czynnika VIII w osoczu nie zostały osiągnięte lub nie udaje się opanować krwawienia po podaniu odpowiedniej dawki, należy wykonać badania na obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokim poziomem inhibitorów terapia czynnikiem VIII może okazać się nieskuteczna i należy rozważyć inne metody leczenia. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią oraz inhibitorami czynnika VIII.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

Jeśli wymagane jest urządzenie 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.

Identyfikowalność

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

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci i młodzieży.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Jednak w zależności od masy ciała i dawkowania pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – ChPL Elocta

Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ELOCTA. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – ChPL Esperoct

Identyfikowalność

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

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości na produkt Esperoct. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika, które u niektórych pacjentów mogą powodować reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i kontakt z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja.

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Wytworzenie inhibitorów

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest tworzenie się przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitorami, oznaczanymi ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Bethesda, są zazwyczaj immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko domenom

decydującym o aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest największe w trakcie pierwszych 50 dni ekspozycji. Ryzyko utrzymuje się przez całe życie i jest niezbyt częste.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora zależy od miana inhibitora, przy czym inhibitory w niskim mianie stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory w wysokim mianie.

Zasadniczo wszyscy pacjenci leczeni preparatami czynnika krzepnięcia VIII powinni być dokładnie monitorowani przez odpowiednią obserwację kliniczną i badania laboratoryjne z uwagi na możliwość pojawienia się inhibitorów. W przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub nieuzyskania zatrzymania krwawienia po podaniu odpowiedniej dawki należy wykonać badania na obecność inhibitora czynnika VIII. U pacjentów z wysokim mianem inhibitora leczenie czynnikiem VIII może nie być skuteczne i należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia. Takimi pacjentami powinien zajmować się lekarz z doświadczeniem w opiece nad chorymi na hemofilię powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Zmniejszona aktywność czynnika VIII u leczonych wcześniej pacjentów

Z danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, że u wcześniej leczonych pacjentów zgłaszano zmniejszoną aktywność czynnika VIII przy braku wykrywalnych inhibitorów czynnika VIII. Zmniejszoną aktywność czynnika VIII zaobserwowano podczas zmiany na produkt Esperoct i w niektórych przypadkach mogła być ona związana z wytworzeniem przeciwciał przeciw glikolowi polietylenowemu (PEG). Należy rozważyć zbadanie aktywności czynnika VIII po zmianie na produkt Esperoct.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów, u których występują czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, leczenie za pomocą czynnika VIII może zwiększać to ryzyko.

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

Jeżeli wymagany jest centralny dostęp dożylny (CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, takich jak zakażenia miejscowe, bakteriemia i zakrzepica w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i młodzieży (12-18 lat).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy po rekonstrukcji zawiera 30,5 mg sodu na fiolkę, co stanowi równowartość 1,5% zalecanego przez WHO maksymalnego dobowego spożycia dla osoby dorosłej, wynoszącego 2,0 g sodu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – ChPL Esperoct

W rzadkich przypadkach obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu podawania wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój ruchowy, częstoskurcz serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech). W niektórych przypadkach może dojść do wystąpienia ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Bardzo rzadko obserwowano pojawianie się przeciwciał skierowanych przeciwko białku chomika powodujących reakcje nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem Esperoct. Stan ten objawia się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna na podanie leku. W takich przypadkach zaleca się konsultację w specjalistycznym ośrodku leczenia hemofilii.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – ChPL Jivi

Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu produktu leczniczego Jivi mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości białek mysich i białek chomika. Reakcje nadwrażliwości mogą być również związane z przeciwciałami przeciwko PEG (patrz punkt Odpowiedź immunologiczna na glikol polietylenowy (PEG)). Należy zalecić pacjentom natychmiastowe odstawienie produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem

prowadzącym, 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 razie potrzeby należy wdrożyć leczenie objawowe nadwrażliwości. W przypadku anafilaksji lub wstrząsu należy zastosować obowiązujące standardy medyczne leczenia.

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 Bethesda. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji (ang. exposure days, ED) i występuje przez całe życie, chociaż jest niezbyt częste. W rzadkich przypadkach inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 50 dniach ekspozycji.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależać od miana inhibitora, przy czym inhibitory o 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.

Odpowiedź immunologiczna na glikol polietylenowy (PEG)

Obserwowano kliniczną odpowiedź immunologiczną związaną z przeciwciałami anti-PEG, przejawiającą się jako objawy ostrej nadwrażliwości i (lub) utraty działania leku, głównie w ciągu pierwszych 4 dni ekspozycji. Niskie poziomy czynnika VIII po wstrzyknięciu przy braku wykrywalnych inhibitorów czynnika VIII wskazują, że utrata działania leku jest prawdopodobnie spowodowana przeciwciałami anti-PEG; w takich przypadkach należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Jivi i zmienić leczenie na wcześniej skuteczny produkt zawierający czynnik VIII.

Zaobserwowano znaczący spadek ryzyka odpowiedzi immunologicznej na PEG wraz z wiekiem. Działanie to może być związane ze zmianą odporności podczas rozwoju, i chociaż trudno jest zdefiniować wyraźną granicę wieku dla zmiany ryzyka, zjawisko to występuje głównie u małych dzieci z hemofilią.

Skutki potencjalnego ryzyka dla pacjentów z reakcją nadwrażliwości na pegylowane białka są nieznane. Dane wskazują, że u takich osób, po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Jivi, zmniejszyło się miano przeciwciał IgM anti-PEG i z czasem stawało się niewykrywalne. Nie zaobserwowano reaktywności krzyżowej przeciwciał IgM anti-PEG z innymi niezmodyfikowanymi produktami zawierającymi czynnik VIII. Wszystkich pacjentów można było z powodzeniem leczyć przy użyciu stosowanych przez nich uprzednio produktów zawierających czynnik VIII.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (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.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i młodzieży. Produkt leczniczy Jivi nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku <12 lat oraz u wcześniej nieleczonych pacjentów.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – ChPL Jivi

Obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, ospałość, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs).

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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych u wcześniej leczonych pacjentów (ang. previously-treated patients, PTPs) były ból głowy, kaszel i gorączka.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W dniu 06.06.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianych technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Adynovi, Afstyła, Elocta, Esperoct, rurioktokog alfa pegol / rurioctocog alfa pegol, lonoctocog alfa, efmoroktokog alfa / efmoroctocog alfa, turoktokog alfa / turoctocog alfa, damoktokog alfa / damoctocog alfa. Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ww. leków skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

4.3. Komentarz Agencji

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

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony. W ramach analizy podjęto próbę określenia skuteczności i bezpieczeństwa czynników VIII o przedłużonym działaniu u osób dorosłych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 26.05.2023 r.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono następujące badania wtórne:

- Przegląd systematyczny **Minno 2021**, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu u pacjentów z hemofilią A.
- Przegląd systematyczny **Graf 2020**, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (LA rFVIII) u wcześniej leczonych pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią A (endogenne poziomy FVIII $\leq 2\%$);

Graf 2020

Populacje pacjentów włączonych do badań były porównywalne. Średni wiek wynosił od 28,0 do 33,1 lat, u wszystkich pacjentów wewnętrzne poziomy FVIII były $<1\%$. Mediana czasu leczenia wynosiła od 32,1 do 299 tygodni (w badaniach dla lonoctocog alfa i efmoroctocog alfa nie podano czasu trwania leczenia). Liczba pacjentów w populacji ITT w poszczególnych badaniach wynosiła od 134 do 186. W czterech badaniach oceniano odsetek pacjentów, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne przed włączeniem do badania i było to 40% dla lonoctocog alfa, 53% dla efmoroctocog alfa, 72% dla rurioctocog alfa pegol i 80% dla turoctocog alfa pegol.

W uwzględnionych w przeglądzie badaniach mediana rocznych krwawień (ABR) wahała się od 1,14 (IQR 0,00 - 4,30) dla lonoctocog alfa do 4,1 (IQR 2,0 - 10,6) dla damoactocog alfa pegol. Średnia ABR oceniona w 3 badaniach była zbliżona i wyniosła: 3,32 dla lonoctocog alfa, 3,7 dla rurioctocog alfa pegol i 3,04 dla turoctocog alfa pegol.

Medianę rocznych spontanicznych krwawień (AsBR) przedstawiono w 4 badaniach i w każdym wyniosła 0. Średnia wartość AsBR, oceniana w dwóch publikacjach była porównywalna i wyniosła 2,33 dla lonoctocog alfa oraz 2,1 dla rurioctocog alfa pegol. W trzech badaniach przedstawiono medianę rocznych krwawień do stawów (AjBR), które również były zbliżone i wyniosły od 0 do 0,85. Średni (sd) AjBR odnotowano tylko w badaniu dla rurioctocog alfa pegol i wyniósł 1,8 (3,0).

Zużycie czynnika VIII było porównywalne we wszystkich badaniach. Medianę rocznego zużycia zgłoszono w badaniu dla lonoctocog alfa i wyniosło 4282,9 j.m./kg, natomiast średnie roczne zużycie zgłoszono w trzech badaniach: 4472,5 j.m./kg dla lonoctocog alfa, 4845 j.m./kg dla turoctocog alfa pegol, 4497,8 j.m./kg dla damoactocog alfa pegol u pacjentów, u których wystąpiło krwawienie >1 w fazie wstępnej badania oraz 3341,1 j.m./kg dla damoactocog alfa pegol u pacjentów, u których wystąpiło krwawienie <1 w fazie wstępnej badania.

Dla efmoroctocogu alfa podano średnią i medianę tygodniowego profilaktycznego zużycia (odpowiednio 77,9 i 85,4 j.m./kg), które w celu umożliwienia porównania z innymi substancjami, zostały przeliczone na wartości roczne (tj. odpowiednio 4050,8 i 4440,8 j.m./kg). Natomiast medianę rocznego zużycia dla rurioctocog alfa pegol (4546 j.m./kg) obliczono na podstawie podanej w badaniu mediany dawki na infuzję (44,6 j.m./kg mc.) i mediany liczby infuzji na tydzień (1,96).

Minno 2021

W wyniku wyszukiwania autorzy przeglądu Minno 2021 odnaleźli 122 publikacji, z których 12 spełniało kryteria włączenia do przeglądu (po 4 dla populacji dorosłych, 4 dla dzieci i 4 dla fazy przedłużonej). Były to badania oceniające jeden z następujących substancji: efmoctocog alfa (rFVIIIc, Eloctate/Elocta), rurioctocog alfa pegol (BAX 855, ADYNOVATE/ Adynovi), turoctocog alfa pegol (N8-GP, Esperoct), damoctocog alfa pegol (BAY 94-902, Jivi).

Wyniki przeglądu

W przeglądzie analizowano tylko dane dotyczące pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne. Przedstawiono zestawienie liczby rocznych krwawień z miesięcznym zużyciem rFVIII. Autorzy podają, że optymalne podejście może zapewniać dawkowanie co 3,5 do 4 dni. Dzięki takiemu schematowi leczenia większość koncentratów rFVIII jest w stanie zagwarantować $ABR < 2$.

Wydłużenie odstępu w infuzjach od 5 do 7 dni może być celowe, u pacjentów u których nie dochodziło do krwawień między kolejnymi dawkami. Jeśli chodzi o miesięczne zużycie, należy wziąć pod uwagę, że standardowy harmonogram profilaktyki wskazuje na zużycie od 450 do 600 j.m./kg. Tak więc w większości przypadków schematy profilaktyki z rFVIII o przedłużonym uwalnianiu wiążą się z oszczędnością zużytego koncentratu. Autorzy przeglądu wskazują, że stosowanie rFVIII o przedłużonym uwalnianiu wydaje się być wysoce skuteczne i bezpieczne. Zmniejszenie odstępów między podaniami do dwóch w tygodniu lub rzadziej, zmniejsza, choć nie eliminuje całkowicie obciążenia chorobą.

Zgodnie z ChPL ocenianych produktów rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne, 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.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących czynniki VIII o przedłużonym działaniu z czynnikami VIII o standardowym czasie działania. Na podstawie zebranych danych można też wskazać, iż brak jest również badań bezpośrednio porównujących czynniki VIII o przedłużonym działaniu z innymi czynnikami VIII o przedłużonym działaniu. Należy mieć na uwadze, że hemofilia A jest chorobą rzadką i możliwość przeprowadzenia dużych badań randomizowanych z próbą kontrolną jest ograniczone.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności medycznej czynników VIII o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu) Narodowego Programu u pacjentów z ciężką hemofilią A.

5. Ocena analizy ekonomicznej

5.1. Przedstawienie analizy ekonomicznej

5.1.1. Analiza ekonomiczna - Afstyla

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Afstyla (lonoctocog alfa), rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, z ang. rVIII-SingleChain) w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A.”

Jako populacje uwzględniono pacjentów z ciężką hemofilią A ze wszystkich grup wiekowych (wyniki zaprezentowano oddzielnie dla populacji dzieci i dorosłych). Interwencje, tj. produkt leczniczy Afstyla (lonoctocog alfa) porównano z produktem leczniczym Elocta (efmorococog alfa), założono finansowanie leków w ramach modułu 4 Narodowego programu. Wyniki przedstawiono dla jednego „uśrednionego” pacjenta.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (PPP), perspektywa ta jest tożsama z PPP i pacjenta ze względu na brak dopłaty pacjentów do leczenia, w rocznym horyzoncie czasowym (brak konieczności dyskontowania kosztów).

Podmiot Odpowiedzialny za produkt leczniczy Afstyla przedstawił analizę techniką minimalizacji kosztów, uzasadniając przyjętą technikę: „ograniczoną jakością dowodów naukowych i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lonoctocogu alfa z komparatorem (efmorococog alfa) w zakresie skuteczności klinicznej dla wszystkich grup wiekowych populacji docelowej (brak badań randomizowanych mających na celu bezpośrednio porównanie lonoctocogu alfa z komparatorem).”

Żużycie leków określono na podstawie 2 badań dot. rzeczywistej praktyki klinicznej. Koszty leków określono za CHB wskazaną w Obwieszczeniu MZ dla produktów leczniczych Afstyla oraz Elocta (wariant bez RSS) oraz na podstawie kosztu wynikającego z zaproponowanego RSS oraz wyniku przetargu publicznego organizowanego przez Zakład Zamówień Publicznych przy ministrze Zdrowia, odpowiednio dla leku Afstyla i Elocta. Szczegółowe dane wejściowe do modelu przedstawiono w analizie ekonomicznej Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Afstyla.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Afstyla

Tabela 27. Wyniki CMA Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Afstyla

Kategoria kosztów		Roczny koszty terapii PLN		
		(Afstyla) lonoctocog alfa	Elocta (efmorococog alfa)	Różnica Afstyla vs Elocta
Populacja dzieci chorych na ciężką hemofilię A				
Łącznie	Bez RSS	333 635,11	498 442,32	-164 807
	z RSS		118 527,80	
Populacja dorosłych chorych na ciężką hemofilię A				
Łącznie	Bez RSS	725 267,55	1 083 531,17	-358 264
	z RSS		257 659,83	

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej.

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej - Afstyła

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	Ocena dot. finansowania w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego. Populację docelową określono jako pacjentów z ciężką hemofilią A ze wszystkich grup wiekowych. Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	Interwencję określono zgodnie z ChPL Afstyła.
Czy technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Za komparator przyjęto produkt leczniczy Elocta (efmorococog alfa). Nie wykonano porównania z finansowanymi obecnie w Narodowym Programie czynnikami krzepnięcia (osoczopochodnymi i rekombinowanymi). Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wykonano przegląd systematyczny, w ramach którego odnaleziono badania o ograniczonej jakości oraz nie odnaleziono dowodów umożliwiających przeprowadzenia porównania pośredniego lonoctocogu alfa z komparatorem (efmorococog alfa).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont czasowy właściwy dla przyjętej techniki analitycznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Brak konieczności dyskontowania kosztów ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy ekonomicznej wskazane przez Podmiot Odpowiedzialny:

- „Brak jest badań typu head to head bezpośrednio porównujących lonoctocog alfa z komparatorem (efmorococog alfa), we wnioskowanej populacji pacjentów. Jedyne odnalezione badania zestawiające bezpośrednio wyniki dla leku Afstyła oraz Elocta były próbami obserwacyjnymi prowadzonymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – porównanie to obarczone było ograniczeniami, w szczególności nie oceniono w nim farmakokinetyki obu leków, a mały udział populacji dzieci w wieku < 12 lat nie pozwalał na odniesienie wyników do tej grupy.”
- „W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – istniejące dane klinicznie nie pozwalają na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, jednakże można założyć, że w tym zakresie nie występują istotne różnice między porównywanymi terapiami.”

- „Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie miało odzwierciedlenie w zużyciu. Jednakże w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, programu lekowego oraz charakterystyka produktów leczniczych.”
- „Dane kliniczne wykorzystywane w analizę w populacji dzieci pochodzą w większości z badań klinicznych, gdzie populacja dzieci chorych na hemofilię A obejmowała pacjentów w wieku od 0 do 12 lat. Podobnie do oszacowań w populacji dorosłych pacjentów chorych na hemofilię A w większości korzystano z badań, w których populację docelową stanowili młodzież i dorośli chorzy na hemofilię A tzn. włączano osoby w wieku od 12 lat.”

Ocena modelu Podmiotu Odpowiedzialnego

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony.

W świetle wyników przetargów z początku bieżącego roku, jeden z przetargów został wygrany przez Podmiot Odpowiedzialny za czynnik Elocta, dlatego porównanie z tym produktem leczniczym jest zasadne, aczkolwiek za główny komparator należałoby uznać finansowane w ramach Narodowego Programu czynniki VIII (osoczo pochodne, jak i czynniki rekombinowane).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie”, oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, w opinii analityków Agencji, nie spełniono powyższych warunków. Dlatego prawidłową techniką analityczną byłaby analiza konsekwencji kosztów. Należy wskazać, że po stronie kosztów wyniki analizy nie różniłyby się od wyników przedstawionych przez Podmiot Odpowiedzialny. Koszty porównywanych interwencji określono poprawnie.

Biorąc pod uwagę brak bezpośrednich dowodów dot. skuteczności i zużycia porównywanych interwencji oraz zakup leków w ramach centralnych przetargów przez NCK otrzymane wyniki cechuje niepewność.

5.1.2. Analiza ekonomiczna - Adynovi

Celem analizy ekonomicznej była „ocena opłacalności stosowania rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej (zależnej od farmakokinetyki) i leczeniu krwawień u dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).”

Jako populację uwzględniono dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) wymagających leczenia i profilaktyki krwawień z udziałem koncentratu czynnika VIII.

Interwencje, tj. produkt leczniczy Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) porównano z czynnikiem VIII osoczo pochodnym i rekombinowanym, założono finansowanie leków w ramach modułu 4 Narodowego programu. Wyniki przedstawiono dla jednego „uśrednionego” pacjenta.

Analizę przeprowadzono z perspektywy Ministra Zdrowia (MZ), perspektywa ta jest tożsama z perspektywą MZ i pacjenta ze względu na brak dopłaty pacjentów do leczenia, w rocznym horyzoncie czasowym (brak konieczności dyskontowania kosztów).

Podmiot Odpowiedzialny za produkt leczniczy Afstyła przedstawił analizę konsekwencji kosztów, uzasadniając przyjętą technikę brakiem „wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej”.

Zużycie leków określono na podstawie badania CONTINUATION, gdzie przedstawiono wyniki dotyczące zastosowania profilaktyki spersonalizowanej z udziałem rurioktokogu alfa pegol w populacji dorosłych chorych rozważanej w niniejszej analizie. Zużycie komparatorów określono na podstawie danych z badań klinicznych GUARDIAN-1 oraz GENA-08, dotyczących profilaktyki standardowej prowadzonej z udziałem rekombinowanych

czynników krzepnięcia VIII o standardowym okresie półtrwania (przy założeniu podobnej skuteczności osoczo pochodnych i rekombinowanych czynników krzepnięcia).

Koszty leków określono na podstawie kosztu zaproponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny oraz wyników przetargów publicznych organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy ministrze Zdrowia, odpowiednio dla leku Adynovi i przyjętego komparatora. Efekty zdrowotne przedstawiono w postaci współczynników QALY i ABR. Szczegółowe dane wejściowe do modelu przedstawiono w analizie ekonomicznej Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Adynovi.

Wyniki analizy konsekwencji kosztów dla produktu leczniczego Adynovi

Tabela 29. Wyniki CCA Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Adynovi

Parametr	Interwencja	Komparator
Koszty		
Koszt FVIII stosowanego w ramach profilaktyki krwawień [PLN]		124 885,25
Koszt FVIII stosowanego w ramach leczenia krwawień [PLN]		8 590,42
Koszt całkowity [PLN]		133 475,67
Konsekwencje zdrowotne		
ABR	1,38	5,79
QALY	0,8197	0,8188
Współczynniki koszty-użyteczność		
CUR [PLN/QALY]		163 012

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej.

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej - Adynovi

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	Ocena dot. finansowania w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego. Populację docelową określono jako dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) wymagający leczenia i profilaktyki krwawień z udziałem koncentratu czynnik VIII. Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	Interwencję określono zgodnie z ChPL Adynovi.
Czy technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Z komparator przyjęto finansowane obecnie w Narodowym Programie czynnik krzepnięcia. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów (CCA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wykonano przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio interwencję z przyjętymi komparatorami w omawianej populacji pacjentów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont czasowy właściwy dla przyjętej techniki analitycznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Brak konieczności dyskontowania kosztów ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczna analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy ekonomicznej wskazane przez Podmiot Odpowiedzialny:

- „Należy mieć jednak na względzie, iż potencjalnym ograniczeniem niniejszej analizy są dane kosztowe dotyczące koncentratów FVIII w ramieniu komparatora. Wynika to z faktu, iż zakup koncentratów FVIII stosowanych w leczeniu i profilaktyce krwawień w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” prowadzony jest w ramach postępowań o udzielenie zamówień publicznych. A zatem koszty ponoszone przez płatnika publicznego (Ministra Zdrowia będącego realizatorem programu) na koncentraty FVIII są zmienne w obrębie tego samego produktu leczniczego. Biorąc powyższe pod uwagę w wariancie podstawowym niniejszej analizy uwzględniono średnie koszty rozważanych w ramieniu komparatora produktów leczniczych ważone wielkością ich zakupu w 2019 r.. W ramach analizy wrażliwości przetestowano szeroko niniejszy parametr poprzez przyjęcie minimalnych, maksymalnych oraz najbardziej aktualnych kosztów uzyskanych w ramach postępowań przetargowych dotyczących zakupu koncentratów FVIII na 2019 r. a także średnie ważone koszty tych koncentratów uzyskane w ramach postępowań przetargowych dotyczących dostaw na lata 2019-2021. Wyniki otrzymane przy uwzględnieniu ww. parametrów odbiegały od kosztów całkowitych uzyskanych w ramach analizy podstawowej o 10,2% - 10,8% przy równoczesnym podtrzymaniu wniosków płynących z analizy podstawowej.”
- „Z uwagi na brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanej interwencji, a także brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność rozważanych w ramieniu komparatora koncentratów FVIII w porównaniu z ruriotokogiem alfa pegol stosowanym w profilaktyce spersonalizowanej i leczeniu krwawień, przeprowadzenie, odpowiednio, walidacji konwergencji i walidacji zewnętrznej, nie było możliwe.”
- „Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (tj. technikę konsekwencji kosztów) brak jest możliwości odniesienia wyników niniejszej analizy do progu opłacalności kosztowej.”

Ocena modelu Podmiotu Odpowiedzialnego

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony.

Komparator zdefiniowano poprawnie. Przyjętą technikę analityczną i koszty porównywanych interwencji określono poprawnie.

Biorąc pod uwagę brak bezpośrednich dowodów dot. skuteczności i zużycia porównywanych interwencji oraz zakup leków w ramach centralnych przetargów przez NCK otrzymane wyniki cechuje niepewność.

5.1.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono roczne koszty ocenianych terapii na podstawie zużycia leków przedstawionych w pracach odnalezionych w ramach przeglądu – dotyczących profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią, uwzględniając koszty jednostkowe wskazane przez Podmioty Odpowiedzialne.

Nie uwzględniono wyników prac Vashi 2021 oraz Batt 2019 ze względu na fakt, iż Podmioty Odpowiedzialne nie przedstawiły cen leków umożliwiających wykonanie stosownych szacunków. Pominięto także pracę Iorio 2017, ponieważ w pracy tej wskazano na istotne statystycznie różnice w zakresie rocznej liczby krwawień (na podstawie wyników metaanalizy), jednocześnie przedstawiono sprzeczne dane w zakresie zużycia leków (nie wykonano metaanalizy wyników dla tego parametru). W związku z powyższym interpretacja uzyskanych wyników byłaby utrudniona. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Obliczenia własne Agencji

Publikacja	Wynik			Źródło / założenia
Graf 2020	Produkt leczniczy	Koszt roczny – określony na podstawie mediany zużycia czynnika [PLN]	Koszt roczny – określony na podstawie średniego zużycia czynnika [PLN]	Masa ciała: 75 kg (przyjęto arbitralnie, brak wpływu na względne wyniki inkrementalne). Koszty czynników VIII określono na podstawie cen jednostkowych zaproponowanych przez Podmioty Odpowiedzialne. Koszty czynników FVIII osoczopochodnych (0,2735 PLN/IU) oraz rekombinowanych (0,4600 PLN/IU) określono na podstawie danych NCK za 2022 rok. 1 rok = 52 tyg./12 mies.
	Afstyla			
	Elocta			
	Adynovi		bd	
Minno 2021	Produkt leczniczy	Koszt roczny [PLN]		
		Dawkowanie co 3,5 dnia	Dawkowanie co 4 dni	
	Elocta		bd	
	Elocta (dane z fazy przedłużonej badań)		bd	
	Adynovi		bd	
Adynovi (dane z fazy przedłużonej badań)				
Bonanad 2021	Porównanie nr 1 (Afstyla vs Elocta)	Afstyla	Elocta	
	Porównanie nr 2 (Afstyla vs Advate)	Afstyla	Advate	
			198 996,00	

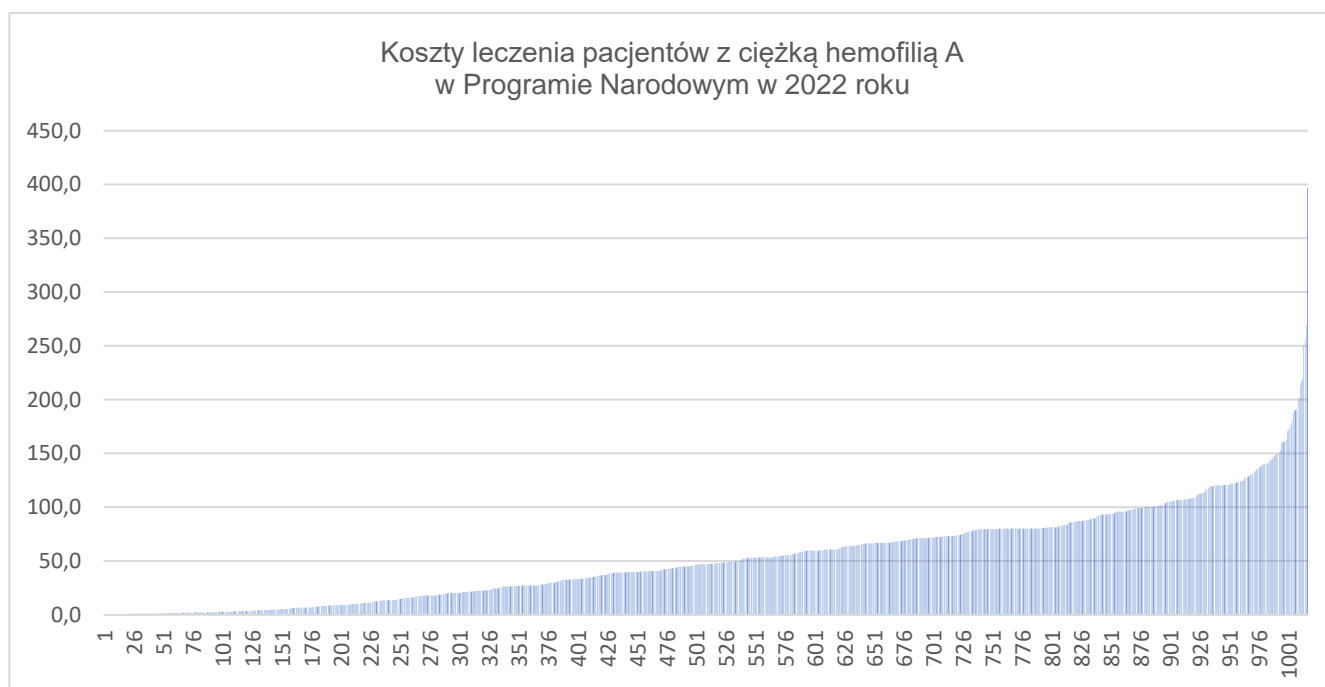
bd – brak danych

Na podstawie uzyskanych wyników można wskazać, że zużycie leków w uwzględnionych pracach jest na podobnym poziomie i szacowany koszt roczny jest zależny od ceny jednostkowej czynnika. Uzyskane wyniki są także spójne z wynikami analiz ekonomicznych Podmiotów Odpowiedzialnych.

Warto zwrócić uwagę, że wyniki z pracy Bonanad 2021 pozwoliły na określenie kosztu terapii za pomocą czynnika VIII rekombinowanego o standardowym czasie działania.

Dodatkowa analiza danych NCK

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



Rycina 5. Rozkład rocznych kosztów leczenia pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora w ramach Narodowego Programu w 2022 roku – na podstawie danych NCK

5.2. Komentarz Agencji

W ramach analiz ekonomicznych przedstawiono analizę techniką minimalizacji kosztów (dla porównania Afstyla vs Elocta) oraz analizę konsekwencji kosztów (dla porównania Adynovi vs FVIII o standardowym czasie działania) w rocznym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy konsekwencji kosztów, oszacowano, [redacted] w porównaniu do kosztu 133 475,67 PLN określonego dla komparatora.

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowych. Na podstawie uzyskanych wyników (w ramach obliczeń własnych Agencji) można wskazać, że zużycie leków w uwzględnionych pracach jest na podobnym poziomie i szacowany koszt roczny jest zależny od ceny jednostkowej czynnika. Uzyskane wyniki są także spójne z wynikami analiz ekonomicznych Podmiotów Odpowiedzialnych.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego Programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności kosztowej czynników VIII o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

6.1. Przedstawienie analizy wpływu na budżet

6.1.1. Analiza wpływu na budżet - Afstyła

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Afstyła (lonococog alfa, rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, z ang. rVIII-SingleChain) w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH).”

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (PPP), perspektywa ta jest tożsama z PPP i pacjenta ze względu na brak dopłaty pacjentów do leczenia, w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym utrzymano aktualny status refundacyjny, tj. obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane, natomiast produkt leczniczy Afstyła nie podlega finansowaniu ze środków ramach budżetu Narodowego Programu oraz scenariusz nowy, czyli sytuację w przypadku podjęcia pozytywnej o finansowaniu w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) produktu leczniczego Afstyła we wnioskowanym wskazaniu.

Liczebność populacji docelowej dzieci oszacowano w oparciu o rzeczywistą liczbę pacjentów leczonych w Programie lekowym 2018 i 2019 roku oraz o dane literaturowe. Natomiast wielkość populacji docelowej dorosłych chorych prognozowano korzystając z rzeczywistej liczby pacjentów leczonych w NPLH oraz danych literaturowych. Ostatecznie epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało zweryfikowane przez ekspertkę kliniczną z dziedziny hematologii. Uwzględniono koszty za przedstawioną analizą ekonomiczną.

Zgodnie z założeniem scenariusza istniejącego (brak refundacji produktu Afstyła ze środków publicznych w ramach NPLH), udział tej technologii medycznej w populacji docelowej w tym scenariuszu wyniesie 0%. Założono, że w scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać produkt leczniczy Elocta (100% udziałów w rynku). W scenariuszu nowym analizy podstawowej założono, że lek Afstyła przejmie [redacted] udziałów w rynku

Wyniki

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji - Afstyła

Populacja	Populacja pediatryczna		Populacja dorosłych	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczebność populacji docelowej wg oszacowania epidemiologicznego	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udział chorych, którzy zostaną zakwalifikowani do Modułu IV NPLH – prognoza dr n. med. Joanny Zdziarskiej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba chorych na hemofilię A, którzy otrzymają leczenie rFVIII EHL w ramach Modułu IV NPLH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta – wariant podstawowy z RSS - Afstyła

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków	
			[PLN]	[%]
I rok				
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<u>Afstyla (lonococog alfa)</u>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Elocta (efmoroctocog alfa)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków	
			[PLN]	[%]
II rok				
Łącznie				
<u>Afstyla (lonococog alfa)</u>				
Elocta (efmorococog alfa)				

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej.

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet - Afstyla

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ostatecznie epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało zweryfikowane przez ekspertkę kliniczną z dziedziny hematologii.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto dwuletni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	nd	Ocena dot. finansowania preparatu Afstyla w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Obecnie większość pacjentów jest leczonych za pomocą osoczo pochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Komparator uwzględniono spójnie w analizach.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ oraz NCK nie można precyzyjnie określić liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikiem VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	nd	Ocena dot. finansowania preparatu Afstyla w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	nd	Jw.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	nd	Jw.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy wpływu na budżet wskazane przez Podmiot Odpowiedzialny:

- „Brak jest badań typu head to head bezpośrednio porównujących lonoctocog alfa z komparatorem (efmorococog alfa), które stanowiły bezpośrednie komparatory dla wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów.”
- „W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – istniejące dane klinicznie nie pozwalają na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, jednakże można założyć, że w tym zakresie nie występują istotne różnice między porównywanymi terapiami.”
- „Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie miało odzwierciedlenie w zużyciu. Jednakże w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z programu lekowego oraz charakterystyka produktów leczniczych.”
- „Dane kliniczne wykorzystywane w analizę w populacji dzieci pochodzą w większości z badań klinicznych, gdzie populacja dzieci chorych na hemofilię A obejmowała pacjentów w wieku od 0 do 12 lat. Podobnie do oszacowań w populacji dorosłych pacjentów chorych na hemofilię A w większości korzystano z badań, w których populację docelową stanowili młodzież i dorośli chorzy na hemofilię A tzn. włączano osoby w wieku od 12 lat.”
- „Udział w rynku lonoctocogu alfa w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej określono w sposób arbitralny.”

Ocena modelu Podmiotu Odpowiedzialnego

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony i istnieje niepewność co do ostatecznej liczebności populacji docelowej.

Uwzględnione dane wyjściowe do szacowania liczebności populacji są spójne z danymi NCK oraz NFZ. W ramach prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich, które spełniałyby kryteria dot. konfliktów interesów – brak możliwości weryfikacji względem wiedzy eksperckiej.

Biorąc pod uwagę uwzględniony komparator, przedstawione wyniki nie odzwierciedlają kosztu objęcia finansowaniem „przeciętnego” pacjenta z ciężką hemofilią A leczonego w Polsce. Obecnie większość pacjentów jest leczonych za pomocą osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.

6.1.2. Analiza wpływu na budżet - Adynovi

Celem analizy było oszacowanie „wpływu na budżet płatnika publicznego (Minister Zdrowia, MZ) wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) w profilaktyce spersonalizowanej zależnej od farmakokinetyki (ang. pharmacokinetics, PK) i leczeniu krwawień w populacji dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).”

Analizę przeprowadzono z perspektywy Ministra Zdrowia (MZ), perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (MZ i pacjenta) ze względu na brak dopłaty pacjentów do leczenia, w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący - zakładający brak finansowania produktu leczniczego Adynovi (rurioktokog alfa pegol) ze środków publicznych w rozważanej populacji oraz scenariusz nowy, w którym od VII 2021 roku produkt leczniczy Adynovi będzie finansowany ze środków publicznych w profilaktyce spersonalizowanej i leczeniu krwawień u dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane Narodowego Centrum Krwi dotyczące 2018 i 2019 roku. Ostatecznie liczebność populacji przyjęto za prognozami Podmiotu Odpowiedzialnego. Uwzględniono koszty za przedstawioną analizą ekonomiczną.

Udziały czynników VIII w scenariusz istniejącym stosowanych u dorosłych chorych w ramach Narodowego Programu określono na podstawie wyników postępowań przetargowych. W scenariuszu nowym przyjęto, że produkt leczniczy Adynovi [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji - Adynovi

Populacja	I rok	II rok
Prognozowana liczebność populacji dorosłych chorych z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) wymagających leczenia i profilaktyki krwawień z udziałem koncentratu czynnika krzepnięcia VIII prowadzonych w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” -	■	■
Prognozowana liczebność populacji pacjentów, którzy będą stosowali produkt leczniczy Adynovi	■	■


Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy MZ i pacjenta - Adynovi

Produkt leczniczy zawierający FVIII	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
I rok			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
II rok			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej.

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet - Adynovi

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ostatecznie liczebność populacji przyjęto za prognozami Podmiotu Odpowiedzialnego.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto dwuletni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	nd	Ocena dot. finansowania preparatu Adynovi w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	 Obecnie większość pacjentów jest leczonych za pomocą osoczo pochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Komparator uwzględniono spójnie w analizach.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ oraz NCK nie można precyzyjnie określić liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	nd	Ocena dot. finansowania preparatu Adynovi w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	nd	Jw.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	nd	Jw.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	Przeprowadzono deterministyczna analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy wpływu na budżet wskazane przez Podmiot Odpowiedzialny:

- „Potencjalnym ograniczeniem niniejszej analizy są koszty koncentratów czynnika krzepnięcia VIII. Wynika to z faktu, iż zakup koncentratów FVIII stosowanych w leczeniu i profilaktyce krwawień w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” prowadzony jest w ramach postępowań o udzielenie zamówień publicznych. A zatem koszty ponoszone przez płatnika publicznego (Ministra Zdrowia będącego realizatorem programu) na koncentraty FVIII są zmienne w obrębie tego samego produktu leczniczego. Biorąc powyższe pod uwagę, w wariantcie podstawowym niniejszej analizy uwzględniono średnie koszty rozważanych produktów leczniczych ważone wielkością ich zakupu. W ramach analizy wrażliwości przetestowano szeroko niniejszy parametr poprzez przyjęcie minimalnych, maksymalnych, najbardziej aktualnych kosztów jednostkowych rozważanych koncentratów FVIII wg. dostaw na 2019 r. a także średnich ważonych kosztów jednostkowych wg. dostaw na lata 2019-2021. Otrzymane przy uwzględnieniu wszystkich ww. parametrów wyniki nie odbiegały znacząco od wartości uzyskanych w analizie podstawowej (zmiany sięgnęły maksymalnie 15,16% w horyzoncie analizy) przy równoczesnym podtrzymaniu wniosków płynących z wyników analizy podstawowej.”
- „Przytoczona wyżej metoda zakupu koncentratów FVIII na potrzeby pacjentów objętych „Narodowym Programem Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” generuje ponadto niepewność związaną z dostępnością do poszczególnych produktów leczniczych. Nie sposób jednak przewidzieć, które produkty lecznicze zostaną zgłoszone do postępowań przetargowych ani jak ukształtują się wyniki tych postępowań. W związku z powyższym uwzględnienie w horyzoncie niniejszej analizy najbardziej aktualnych danych obejmujących dostawy koncentratów FVIII na pełny rok kalendarzowy (tj. 2019 r.) uznano za najbardziej odpowiednie podejście.”

Ocena modelu Podmiotu Odpowiedzialnego

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony i istnieje niepewność co do ostatecznej liczebności populacji docelowej.

Uwzględnione dane wyjściowe do szacowania liczebności populacji są spójne z danymi NCK oraz NFZ. W ramach prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich, które spełniałyby kryteria dot. konfliktów interesów – brak możliwości weryfikacji względem wiedzy eksperckiej.

Biorąc pod uwagę uwzględniony komparator, przedstawione wyniki odzwierciedlają koszt objęcia finansowaniem „przeciętnego” pacjenta z ciężką hemofilią A leczonego w Polsce. Obecnie większość pacjentów jest leczonych za pomocą osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.

6.1.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

6.2. Komentarz Agencji

[Redacted content]

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony i istnieje niepewność co do ostatecznej liczebności populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę uwzględniony komparator, przedstawione wyniki dla produktu leczniczego Afstyla nie odzwierciedlają kosztu objęcia finansowaniem „przeciętnego” pacjenta z ciężką hemofilią A leczonego w Polsce. Obecnie większość pacjentów jest leczonych za pomocą osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających czynnik VIII o przedłużonym działaniu w leczeniu pacjentów z hemofilią A, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 06.06.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Adynovi, rurioctocog alfa pegol, Afstyla, lonoctocogum alfa, Elocta, efmoroctocogum alfa, Esperoct, turoctocog alfa pegol, Jivi, damoctocogum alfa.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2017 Afstyla, HAS 2016 Elocta) oraz osiem rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych francuskiej agencji zwrócono uwagę na brak dodatkowej korzyści w porównaniu do aktualnego na czas oceny standardu postępowania jednak miejsce terapii oceniono jako ważne. W rekomendacjach negatywnych zasadniczo wskazywano na brak danych umożliwiających na ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania ocenianych terapii w porównaniu do innych czynników VIII. Dodatkowo w rekomendacjach francuskich zwracano uwagę na potencjalne zagrożenie związane z długoterminową akumulacją cząsteczek PEG w tkankach, szczególnie w splotach naczyniówkowych oraz ryzyko utraty skuteczności związane z przeciwciałami anty PEG. Przy czym należy podkreślić, że cząsteczki glikolu polietylenowego zawarte są wyłącznie w produktach Adynovi, Esperoct oraz Jivi.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla ocenianych produktów leczniczych

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2021 ¹³ Esperoct	Rekomendacja negatywna Opinia przeciwko refundacji w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Biorąc pod uwagę wykazanie skuteczności ESPEROCT (turoktokog alfa pegol) w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom w ciężkiej hemofilii A w badaniu nieporównawczym, brak danych wykazujących korzyści, w szczególności pod względem skuteczności i jakości życia, w porównaniu z dostępnymi alternatywami, aktualny stan wiedzy, który nie wyklucza ryzyka wystąpienia szkodliwych skutków klinicznych związanych z potencjalną akumulacją PEG, w szczególności w splotach naczyniówkowych, po wielu latach leczenia, potencjalnego ryzyka wymienionego w RMP, w kontekście, w którym dostępne alternatywy nie stwarzają takiego ryzyka oraz z uwagi na wiele dostępnych alternatyw terapeutycznych, zarówno w leczeniu krwawień, jak i w długotrwałej profilaktyce, które przyczyniają się do pokrycia potrzeb medycznych, Komisja uważa, że dla ESPEROCT (turoktokog alfa pegol) nie ma miejsca w leczeniu i profilaktyce epizodów krwotocznych u pacjentów z hemofilią A w wieku od 12 lat.
G-BA 2020 ¹⁴ Esperoct	Rekomendacja negatywna Ocena dotyczyła wskazania terapeutycznego „Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)”. Rekombinowane lub pochodzące z ludzkiego osocza produkty VIII czynnika krzepnięcia krwi zostały określone przez G-BA jako odpowiednia terapia porównawcza. Firma farmaceutyczna nie przedstawiła żadnych bezpośrednich badań porównawczych turoktokogu alfa pegol w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Ze względu na ograniczenia metodologiczne przedstawione porównania przed i po nie nadają się również do właściwego odniesienia się do kwestii oceny korzyści. W związku z tym nie są dostępne odpowiednie dane do oceny dodatkowych korzyści ze stosowania turoktokogu alfa pegol w leczeniu i profilaktyce krwawień u wcześniej leczonych pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). W związku z tym nie udowodniono dodatkowej korzyści .

¹³ https://www.has-sante.fr/icms/p_3298417/fr/esperoct-100321-summary-ct18824 [dostęp: 07.06.2023 r.]

¹⁴ https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6328/2020-02-06_AM-RL-XII_Turoctocog_D-468_TrG_EN.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2019¹⁵ Adynovi</p>	<p>Rekomendacja negatywna Niewystarczająca korzyść kliniczna uzasadniająca refundację w hemofilii A ze względu na niepewność co do długoterminowych konsekwencji akumulacji glikolu polietylenowego (PEG) w tkankach oraz brak danych wykazujących, że ADYNOVI zapewnia korzyści w porównaniu z dostępnymi technologiami alternatywnymi. ADYNOVI posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A w wieku od 12 lat. Jest to czynnik VIII (FVIII) o wydłużonym okresie półtrwania poprzez sprzężanie z cząsteczką glikolu polietylenowego (PEG). Dostępne są FVIII o przedłużonym okresie półtrwania pozbawione PEG. Nie można wykluczyć potencjalnych zagrożeń związanych z długoterminową akumulacją cząsteczek PEG w tkankach, szczególnie w spłotach naczyń włosowatych.</p>
<p>G-BA 2019¹⁶ Jivi</p>	<p>Rekomendacja negatywna Ocena dotyczyła wykazania korzyści stosowania produktu leczniczego Jivi zawierającego substancję czynną Damoktokog alfa pegol we wskazaniu „Leczenie i profilaktyka krwawień u leczonych wcześniej hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w wieku 12 lat i starszych”. Rekombinowane lub pochodzące z ludzkiego osocza preparaty VIII czynnika krzepnięcia krwi zostały uznane przez G-BA za odpowiednią terapię porównawczą. Firma nie przedstawia badań porównawczych Damoktokogu alfa pegol z odpowiednią terapią porównawczą. W związku z tym nie są dostępne odpowiednie dane dotyczące leczenia umożliwiające ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania damoktokogu alfa pegol w leczeniu i profilaktyce krwawień u wcześniej leczonych pacjentów w wieku 12 lat i starszych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). W związku z tym nie udowodniono żadnych dodatkowych korzyści.</p>
<p>HAS 2019¹⁷ Jivi</p>	<p>Rekomendacja negatywna Niewystarczająca korzyść kliniczna, aby uzasadnić refundację w hemofilii A ze względu na niepewność co do długoterminowych konsekwencji akumulacji glikolu polietylenowego (PEG) w tkankach i brak danych wykazujących, że JIVI zapewnia korzyści w porównaniu z dostępnymi technologiami alternatywnymi. JIVI posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z wcześniej leczoną hemofilią A od 12 roku życia. Jest to czynnik VIII (FVIII) o przedłużonym okresie półtrwania poprzez sprzężanie z cząsteczką glikolu polietylenowego (PEG). Dostępne są FVIII o przedłużonym okresie półtrwania pozbawione PEG. Nie można wykluczyć potencjalnych zagrożeń związanych z długoterminową akumulacją cząsteczek PEG w tkankach, szczególnie w spłotach naczyń włosowatych. Ryzyko utraty skuteczności związane z przeciwciałami anty-PEG jest ważnym ryzykiem określonym w Europejskim Planie Zarządzania Ryzykiem.</p>
<p>G-BA 2018¹⁸ Adynovi</p>	<p>Rekomendacja negatywna Uzasadnienie: w dokumentacji dotyczącej oceny dodatkowych korzyści ze stosowania rurioktokogu alfa pegol firma nie przedstawiła żadnych bezpośrednich badań porównawczych z odpowiednią terapią porównawczą. Wnioskodawca przedstawia dwa badania 261201 i 261204. Badanie 261201 jest otwartym, dwuramiennym badaniem fazy II/III porównującym leczenie na żądanie z leczeniem profilaktycznym rurioktokogiem alfa pegolem u wcześniej leczonej młodzieży (od 12 do <18 lat) i dorosłych pacjentów płci męskiej (w wieku od ≥18 do 65 lat) z ciężką hemofilią typu A. Ponadto przeprowadzono pomiary parametrów farmakokinetycznych w subpopulacji badania w porównaniu z oktokogiem alfa. Jednoramienne badanie 261204 oceniało wcześniej leczonych pacjentów płci męskiej z ciężką postacią hemofilii A, którzy są poddawani zabiegom chirurgicznym lub innym zabiegom inwazyjnym. Przedstawione badania stanowią podstawę do rejestracji. Badania nie mogą być brane pod uwagę przez G-BA, ponieważ nie pozwalają na porównanie z odpowiednią terapią porównawczą. Nie można było zidentyfikować odpowiednich badań do porównania. Wniosek: wnioskodawca nie przedstawił żadnych istotnych danych do oceny dodatkowych korzyści ze stosowania rurioktokogu alfa pegol. Ogólnie rzecz biorąc, G-BA uznał przedstawione wyniki za nieodpowiednie do wyprowadzenia istotnych dla pacjenta skutków dodatkowych korzyści ze stosowania rurioktokogu alfa pegol w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Dodatkowa korzyść w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą nie została zatem udowodniona.</p>
<p>HAS 2017¹⁹ Afstyla</p>	<p>Rekomendacja pozytywna Stosunek korzyści do ryzyka dla produktu AFSTYLA jest wysoki. Istnieją alternatywne leki terapeutyczne (FVIII pochodzenia osoczowego lub inny rekombinowany FVIII). Korzyści dla zdrowia publicznego: Biorąc pod uwagę brak danych dotyczących kryteriów zdrowia publicznego (zmniejszenie śmiertelności lub zachorowalności, poprawa jakości życia, modyfikacja organizacji opieki itp.), AFSTYLA nie ma prawdopodobnie wpływu na zdrowie publiczne w aktualnym leczeniu hemofilii A. W świetle tych elementów Komitet uważa, że rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu AFSTYLA są istotne we wskazaniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Komitet zaleca umieszczenie na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego we wskazaniu „Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” w dawkach jak zarejestrowane. Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniach klinicznych, brak porównania z innym FVIII w odniesieniu do tych kryteriów, Komisja uważa, że AFSTYLA nie zapewnia poprawy świadczonych usług medycznych (ASMR V) w leczeniu i profilaktyce hemofilii A w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia.</p>

¹⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/adynovi_summary_ct16988.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

¹⁶ https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-5791/2019-06-20_AM-RL-XII_Damococog-alfa-pegol_D-425_TrG_EN.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

¹⁷ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3113232/fr/jivi-synthese-ct17559 [dostęp: 07.06.2023 r.]

¹⁸ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/365/> [dostęp: 07.06.2023 r.]

¹⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2788649/fr/afstyla-05072017-avis-ct16035 [dostęp: 07.06.2023 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>G-BA 2017²⁰ Afstyla</p>	<p>Rekomendacja negatywna Uzasadnienie: W dokumentacji dotyczącej oceny dodatkowych korzyści ze stosowania lonoctokogu alfa firma farmaceutyczna nie przedstawiła żadnych bezpośrednich badań porównawczych z odpowiednią terapią porównawczą. Nie podjęto próby porównania pośredniego. Przedstawione w dokumentacji badania CSL627_1001 (n = 173; wiek od ≥12 do ≤ 65 lat) i CSL627_3002 (n = 83; wiek <12 lat) to dwa otwarte, wielośrodkowe badania z jedną grupą kontrolną mające na celu zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lonoctocogu alfa u wcześniej leczonych pacjentów płci męskiej z ciężką postacią hemofilii A w różnym wieku. Oba badania rozpoczęto od wstępnej fazy po podaniu pojedynczej dawki badanego leku. Badanie CSL627_1001 obejmowało porównanie z oktoctogiem alfa w fazie farmakokinetycznej (po 4-dniowym okresie wyplukiwania). Natomiast w badaniu CSL627_3002 ocena farmakokinetyki przed leczeniem była opcjonalna i wykonywana tylko po podaniu pojedynczej dawki lonoctokogu alfa. W obu badaniach po ocenie farmakokinetyki następowała faza leczenia i kontynuacja, z całkowitym czasem trwania leczenia do 24 miesięcy. Badania nie stanowią porównania z odpowiednią terapią i nie mogą być brane pod uwagę przez G-BA. Wniosek: Firma nie przedstawia żadnych danych istotnych dla oceny dodatkowej korzyści ze stosowania lonoctokogu alfa. Ogólnie rzecz biorąc, G-BA uważa, że przedstawione wyniki są nieodpowiednie do wyprowadzenia istotnego dla pacjenta wpływu na dodatkową korzyść ze stosowania lonoctokogu alfa w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Dodatkowa korzyść w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą nie została zatem udowodniona.</p>
<p>HAS 2016²¹ Elocta</p>	<p>Rekomendacja pozytywna Nie wykazano przewagi klinicznej nad innym czynnikiem krzepnięcia VIII w profilaktyce i leczeniu epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A. Wobec braku bezpośredniego porównania, badania nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków na temat możliwych korzyści w porównaniu z innymi dostępnymi czynnikami VIII pod względem zmniejszenia krwawienia lub częstości wstrzyknięć, szczególnie u małych dzieci. Komitet uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu ELOCTA jest istotna we wskazaniu „Leczenie i profilaktyka epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią typu A”. Komitet zaleca umieszczenie na liście leków dopuszczonych do stosowania szpitalnego we wskazaniu „Leczenie i profilaktyka epizodów krwawień u pacjentów z hemofilią A” w dawkach jak zarejestrowane. Komisja uważa, że ELOCTA nie zapewnia poprawy świadczonych usług medycznych (ASMR V) w leczeniu i profilaktyce hemofilii A w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia.</p>
<p>G-BA 2016²² Elocta</p>	<p>Rekomendacja negatywna Uzasadnienie: firma wymienia rekombinowane preparaty wykonane z ludzkiego osocza jako odpowiednią terapię porównawczą. Jednak w celu wykazania dodatkowej korzyści ze stosowania efmoroktokogu alfa zostało przedstawione tyko nieskorygowane porównanie leczenia profilaktycznego z preparatami rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi VIII. Nie ma bezpośrednich badań porównujących z odpowiednią terapią porównawczą. W celu pośredniego porównania zidentyfikowano pulę obejmującą łącznie osiem badań. Jeśli chodzi o odpowiednią populację pacjentów, firma farmaceutyczna ogranicza się do badań z udziałem wcześniej leczonych pacjentów w wieku od 12 do 65 lat z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A, w odniesieniu do interwencji, do badań dotyczących profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A. Jednak obszar zastosowania efmoroktokogu alfa nie jest ograniczony ani w odniesieniu do grupy wiekowej, wcześniejszego leczenia lub ciężkości hemofilii, ani w profilaktyce krwawień, tak więc można założyć, że zidentyfikowana pula badań jest niekompletna na podstawie kryteriów wyboru odpowiednich badań. Istnieją wyniki dotyczące dzieci w wieku poniżej 12 lat zarówno dla efmoroktokogu alfa, jak i dla odpowiedniej terapii porównawczej, które nie zostały uwzględnione ze względu na kryteria selekcji. Podobnie nie można zidentyfikować żadnych danych dotyczących leczenia doraźnego. Brakuje również systematycznych przeglądów badań w celu uzyskania informacji dla właściwej terapii porównawczej. Ponadto wystąpiły braki w doborze badań. Kilka odniesień zarówno do preparatów efmoroktokogu alfa, jak i rekombinowanego czynnika VIII nie zostało uwzględnionych, pomimo spełnienia wszystkich kryteriów włączenia ustalonych wcześniej przez firmę farmaceutyczną. Na przykład badanie 8HA01EXT zostało wykluczone dla efmoroktokogu alfa i potencjalnie istotne badania SPINART4, POTTER i Parra Lopez 2015 dla preparatów rekombinowanego czynnika VIII. Firma bierze pod uwagę tylko punkty końcowe „roczne epizody krwawień” i „zużycie czynnika VIII”. Zasadniczo do oceny korzyści należy wykorzystać wszystkie dostępne wyniki z kategorii punktów końcowych, takich jak śmiertelność, zachorowalność, jakość życia związana ze zdrowiem i zdarzenia niepożądane. Niekompletność pozyskania informacji o właściwej terapii porównawczej, która została stwierdzona w ramach przeglądu treści dokumentacji, uniemożliwia ocenę przedstawionych przez firmę farmaceutyczną danych. Wniosek: firma farmaceutyczna nie przedstawia danych istotnych dla oceny dodatkowej korzyści ze stosowania efmoroktokogu alfa. Ogólnie rzecz biorąc, G-BA uważa, że przedstawione wyniki są nieodpowiednie do wyprowadzenia istotnych dla pacjenta skutków dodatkowych korzyści ze stosowania efmoroktokogu alfa w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Dodatkowa korzyść w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą nie została zatem udowodniona.</p>

HAS – Haute Autorité de Santé; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss

²⁰ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4484/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonoctocog-alfa_D-273-TrG.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

²¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2675750/fr/eloceta-summary-ct14817 [dostęp: 07.06.2023 r.]

²² https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroktokog-alfa_D-195_TrG.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.06.2021 r., znak OITK.405.27.2021.AS (data wpływu do AOTMiT 25.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, w przedmiocie oceny zasadności wprowadzenia czynnika VIII o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityk zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (Narodowy Program), zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii, określoną w załączniku nr 8 do Narodowego Programu.

W Zleceniu wskazano, aby Agencja wydała łączną opinię dla wszystkich koncentratów czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu, ponieważ lek będzie kupowany w przetargach, do których dopuszczone będą wszystkie ww. koncentraty.

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

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

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

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

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

Na podstawie powyższego można wskazać, że procedowano częściowo zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano Agencji analizy dotyczące oceny efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach

budżetu Programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano analizy HTA od Podmiotów Odpowiedzialnych za produkty lecznicze Adynovi i Afstyla. Podmioty Odpowiedzialne za pozostałe produkty lecznicze nie przekazały analiz HTA. Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu.

Pismami z dnia 29.05.2023 r. Agencja wystosowała prośbę do Podmiotów Odpowiedzialnych o przedstawienie aktualnej oferty cenowej dla odpowiednich produktów leczniczych. W ramach odpowiedzi na ww. pisma, Agencja otrzymała informacje o aktualnej ofercie cenowej od Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Elocta.

Problem zdrowotny

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

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

Powikłania:

1. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilję w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną niepełnosprawności.

2. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość chorych na ciężką hemofilję A lub B leczonych substytucyjnie przed 1989 r. została zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.

Leczenie farmakologiczne:

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

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

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

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

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

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

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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

Podstawą profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii według wszystkich wytycznych jest regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia (terapia substytucyjna), wśród których obecnie w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII.

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

W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania (SHL), jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania (EHL). We wspomnianych wytycznych opcje profilaktyki w hemofilii A bez inhibitorów obejmują stosowanie wszystkich koncentratów czynnika VIII (pochodzących z osocza i rekombinowanych o standardowym okresie półtrwania i wydłużonym okresie półtrwania). W wytycznych wskazano także na zmniejszoną częstość dawkowania FVIII EHL w porównaniu do FVIII SHL, odpowiednio 1-3 razy w tygodniu vs 2-4 razy w tygodniu.

Koncentraty rekombinowane FVIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (FVIII EHL) są produktami wymienianymi do zastosowania w profilaktyce krwawień w wytycznych PTOiHD 2022, gdzie wskazuje się na udowodnioną w badaniach klinicznych podobną skuteczność i bezpieczeństwo EHL oraz zmniejszoną częstość dawkowania czynnika VIII z 3 do 2 razy w tygodniu w porównaniu z SHL. Jednocześnie w wytycznych podkreślono, że EMA nie dopuściła do stosowania u dzieci < 12. r.ż. wszystkich preparatów EHL obecnie zarejestrowanych dla dorosłych.

W światowych wytycznych WFH 2020, u pacjentów z ciężkim fenotypem hemofilii A zaleca się profilaktyczne stosowanie FVIII EHL. Dodatkowo wskazano, że jeśli pacjent przechodzi z koncentratów SHL na EHL, zwykle wymaga to zmniejszenia częstości dawkowania, ale produkty EHL można również stosować w celu utrzymania wyższych poziomów minimalnych w celu optymalizacji profilaktyki.

W odnalezionych brytyjski wytycznych podkreślono, że produkty FVIII EHL należy stosować tylko wtedy, gdy zapewniają one wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu z SHL (BSH 2020). W innych brytyjskich wytycznych (UKHCDO 2016), w których skupiono się na zastosowaniu FVIII EHL w rutynowej praktyce klinicznej, podkreślono konieczność informowania pacjentów o tym, że FVIII EHL mogą nie pozwolić na zmniejszenie częstości infuzji u wszystkich osób oraz, że u niektórych pacjentów preferowaną opcją może być kontynuacja stosowania produktów SHL. Dodatkowo w wytycznych wskazano, że po zmianie z SHL na EHL schematy profilaktyczne muszą być ściśle monitorowane, a jeśli wskaźnik ABR wzrośnie, schemat należy zweryfikować i w razie potrzeby dostosować lub przełączyć pacjenta z powrotem na czynnik SHL.

Żadne wytyczne nie wskazują przy tym konkretnych i preferowanych produktów FVIII EHL, które powinny być stosowane u pacjentów z hemofilią A. W żadnych wytycznych nie odniesiono się także do szczegółowych kryteriów niepowodzenia leczenia SHL i schematu przejścia na EHL.

W przypadku polskich wytycznych PTHiT 2016 koncentraty FVIII EHL zostały wymienione wśród leków hemostatycznych stosowanych u chorych na hemofilię, jednak nie sformułowano konkretnych wytycznych dla tej grupy preparatów, gdyż w chwili ukończenia niniejszych wytycznych, koncentraty EHL nie były stosowane w Polsce.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologie alternatywne Podmiot Odpowiedzialny wybrał: osoczopochodne i rekombinowane czynniki krzepnięcia (A+HTA Adynovi) oraz efmorococog alfa (HTA Afstyła).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów z ciężką hemofilią A należy prowadzić terapię profilaktyczną, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom, które jest finansowane w Polsce. W opinii Agencji za komparator należy uznać obecnie finansowane w ramach Narodowego Programu czynniki VIII (osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane oraz o przedłużonym działaniu). Zgodnie z informacjami przekazanymi od NCK na początku bieżącego roku jeden z przetargów został wygrany przez Podmiot Odpowiedzialny za lek Elocta.

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

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone stąd ostateczny kształt

populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony. W ramach analizy podjęto próbę określenia skuteczności i bezpieczeństwa czynników VIII o przedłużonym działaniu u osób dorosłych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 26.05.2023 r.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono następujące badania wtórne:

- Przegląd systematyczny **Minno 2021**, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu u pacjentów z hemofilią A.
- Przegląd systematyczny **Graf 2020**, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy dotyczących profilaktycznego stosowania rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (LA rFVIII) u wcześniej leczonych pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią A (endogenne poziomy FVIII $\leq 2\%$);

Graf 2020

Populacje pacjentów włączonych do badań były porównywalne. Średni wiek wynosił od 28,0 do 33,1 lat, u wszystkich pacjentów wewnętrzne poziomy FVIII były $<1\%$. Mediana czasu leczenia wynosiła od 32,1 do 299 tygodni (w badaniach dla lonoctocog alfa i efmoroctocog alfa nie podano czasu trwania leczenia). Liczba pacjentów w populacji ITT w poszczególnych badaniach wynosiła od 134 do 186. W czterech badaniach oceniano odsetek pacjentów, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne przed włączeniem do badania i było to 40% dla lonoctocog alfa, 53% dla efmoroctocog alfa, 72% dla rurioctocog alfa pegol i 80% dla turoctocog alfa pegol.

W uwzględnionych w przeglądzie badaniach mediana rocznych krwawień (ABR) wahała się od 1,14 (IQR 0,00 - 4,30) dla lonoctocog alfa do 4,1 (IQR 2,0 - 10,6) dla damoactocog alfa pegol. Średnia ABR oceniona w 3 badaniach była zbliżona i wyniosła: 3,32 dla lonoctocog alfa, 3,7 dla rurioctocog alfa pegol i 3,04 dla turoctocog alfa pegol.

Medianę rocznych spontanicznych krwawień (AsBR) przedstawiono w 4 badaniach i w każdym wyniosła 0. Średnia wartość AsBR, oceniana w dwóch publikacjach była porównywalna i wyniosła 2,33 dla lonoctocog alfa oraz 2,1 dla rurioctocog alfa pegol. W trzech badaniach przedstawiono medianę rocznych krwawień do stawów (AjBR), które również były zbliżone i wyniosły od 0 do 0,85. Średni (sd) AjBR odnotowano tylko w badaniu dla rurioctocog alfa pegol i wyniósł 1,8 (3,0).

Zużycie czynnika VIII było porównywalne we wszystkich badaniach. Medianę rocznego zużycia zgłoszono w badaniu dla lonoctocog alfa i wyniosło 4282,9 j.m./kg, natomiast średnie roczne zużycie zgłoszono w trzech badaniach: 4472,5 j.m./kg dla lonoctocog alfa, 4845 j.m./kg dla turoctocog alfa pegol, 4497,8 j.m./kg dla damoactocog alfa pegol u pacjentów, u których wystąpiło krwawienie >1 w fazie wstępnej badania oraz 3341,1 j.m./kg dla damoactocog alfa pegol u pacjentów, u których wystąpiło krwawienie <1 w fazie wstępnej badania.

Dla efmoroctocogu alfa podano średnią i medianę tygodniowego profilaktycznego zużycia (odpowiednio 77,9 i 85,4 j.m./kg), które w celu umożliwienia porównania z innymi substancjami, zostały przeliczona na wartości roczne (tj. odpowiednio 4050,8 i 4440,8 j.m./kg). Natomiast medianę rocznego zużycia dla rurioctocog alfa pegol (4546 j.m./kg) obliczono na podstawie podanej w badaniu mediany dawki na infuzję (44,6 j.m./kg mc.) i mediany liczby infuzji na tydzień (1,96).

Minno 2021

W wyniku wyszukiwania autorzy przeglądu Minno 2021 znaleźli 122 publikacji, z których 12 spełniało kryteria włączenia do przeglądu (po 4 dla populacji dorosłych, 4 dla dzieci i 4 dla fazy przedłużonej). Były to badania oceniające jeden z następujących substancji: efmoroctocog alfa (rFVIIIc, Eloctate/Elocta), rurioctocog alfa pegol (BAX 855, ADYNOVATE/ Adynovi), turoctocog alfa pegol (N8-GP, Esperoct), damoactocog alfa pegol (BAY 94-902, Jivi).

Wyniki przeglądu

W przeglądzie analizowano tylko dane dotyczące pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne. Przedstawiono zestawienie liczby rocznych krwawień z miesięcznym zużyciem rFVIII. Autorzy podają,

że optymalne podejście może zapewniać dawkowanie co 3,5 do 4 dni. Dzięki takiemu schematowi leczenia większość koncentratów rFVIII jest w stanie zagwarantować $ABR < 2$.

Wydłużenie odstępu w infuzjach od 5 do 7 dni może być celowe, u pacjentów u których nie dochodziło do krwawień między kolejnymi dawkami. Jeśli chodzi o miesięczne zużycie, należy wziąć pod uwagę, że standardowy harmonogram profilaktyki wskazuje na zużycie od 450 do 600 j.m./kg. Tak więc w większości przypadków schematy profilaktyki z rFVIII o przedłużonym uwalnianiu wiążą się z oszczędnością zużytego koncentratu. Autorzy przeglądu wskazują, że stosowanie rFVIII o przedłużonym uwalnianiu wydaje się być wysoce skuteczne i bezpieczne. Zmniejszenie odstępów między podaniami do dwóch w tygodniu lub rzadziej, zmniejsza, choć nie eliminuje całkowicie obciążenia chorobą.

Zgodnie z ChPL ocenianych produktów rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne, 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.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących czynniki VIII o przedłużonym działaniu z czynnikami VIII o standardowym czasie działania. Na podstawie zebranych danych można też wskazać, iż brak jest również badań bezpośrednio porównujących czynniki VIII o przedłużonym działaniu z innymi czynnikami VIII o przedłużonym działaniu. Należy mieć na uwadze, że hemofilia A jest chorobą rzadką i możliwość przeprowadzenia dużych badań randomizowanych z próbą kontrolną jest ograniczone.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności medycznej czynników VIII o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu u pacjentów z ciężką hemofilią A.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach analiz ekonomicznych przedstawiono analizę techniką minimalizacji kosztów (dla porównania Afstyla vs Elocta) oraz analizę konsekwencji kosztów (dla porównania Adynovi vs FVIII o standardowym czasie działania) w rocznym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy konsekwencji kosztów, oszacowano, [redacted] w porównaniu do kosztu 133 475,67 PLN określonego dla komparatora.

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowych. Na podstawie uzyskanych wyników (w ramach obliczeń własnych Agencji) można wskazać, że zużycie leków w uwzględnionych pracach jest na podobnym poziomie i szacowany koszt roczny jest zależny od ceny jednostkowej czynnika. Uzyskane wyniki są także spójne z wynikami analiz ekonomicznych Podmiotów Odpowiedzialnych.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego Programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności kosztowej czynników VIII o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami VIII o przedłużonym działaniu nie jest ustalony i istnieje niepewność co do ostatecznej liczebności populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę uwzględniony komparator, przedstawione wyniki dla produktu leczniczego Afstyla nie odzwierciedlają kosztu objęcia finansowaniem „przeciętnego” pacjenta z ciężką hemofilią A leczonego w Polsce. Obecnie większość pacjentów jest leczonych za pomocą osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2017 Afstyla, HAS 2016 Elocta) oraz osiem rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych francuskiej agencji zwrócono uwagę na brak dodatkowej korzyści w porównaniu do aktualnego na czas oceny standardu postępowania jednak miejsce terapii oceniono jako ważne. W rekomendacjach negatywnych zasadniczo wskazywano na brak danych umożliwiających na ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania ocenianych terapii w porównaniu do innych czynników VIII. Dodatkowo w rekomendacjach francuskich zwracano uwagę na potencjalne zagrożenie związane z długoterminową akumulacją cząsteczek PEG w tkankach, szczególnie w splotach naczyniówkowych oraz ryzyko utraty skuteczności związane z przeciwciałami anty PEG. Przy czym należy podkreślić, że cząsteczki glikolu polietylenowego zawarte są wyłącznie w produktach Adynovi, Esperoct oraz Jivi.

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Batt 2019	Batt K, Gao W, Ayyagari R, Deschaseaux C, Vashi PB, Yao Z, Wang Y, Kessabi S, Klamroth R. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A. <i>J Blood Med.</i> 2019 Jun 20;10:147-159.
Bonanad 2021	Bonanad S, Núñez R, Poveda JL, Kurnik K, Goldmann G, Andreozzi V, Vandewalle B, Santos S. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy and Consumption of rVIII-SingleChain Versus Two Recombinant FVIII Products Used for Prophylactic Treatment of Adults/Adolescents with Severe Haemophilia A. <i>Adv Ther.</i> 2021 Sep;38(9):4872-4884.
Graf 2020	Graf L, Yan S, Shen MC, Balasa V. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. <i>J Med Econ.</i> 2020 Dec;23(12):1493-1498.
Iorio 2017	Iorio A, Krishnan S, Myrén KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S, Karner P. Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products. <i>Haemophilia.</i> 2017 May;23(3):408-416.
Minno 2021	Di Minno MND, Di Minno A, Calcaterra I, Cimino E, Dell'Aquila F, Franchini M. Enhanced Half-Life Recombinant Factor VIII Concentrates for Hemophilia A: Insights from Pivotal and Extension Studies. <i>Semin Thromb Hemost.</i> 2021 Feb;47(1):32-42.
Vashi 2021	Vashi P, Batt K, Klamroth R, Mancuso ME, Majewska R, Tiede A, Mantovani LG. Indirect Treatment Comparison of Duroctocog Alfa Pegol versus Turoctocog Alfa Pegol as Prophylactic Treatment in Patients with Hemophilia A. <i>J Blood Med.</i> 2021 Nov 1;12:935-943.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BSH 2020	Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, <i>British Journal of Haematology</i> , 2020,190,684–695. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16704 [dostęp: 06.06.2023 r.]
MASAC 2022	Medical and Scientific Advisory Council. Recommendations on the use and management of emicizumab-kxwh (Hemlibra) for hemophilia A with and without inhibitors. MASAC Document #268 https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268_Emicizumab.pdf [dostęp: 06.06.2023 r.]
MASAC 2022	Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning prophylaxis for hemophilia A and B with and without inhibitors. MASAC Document #267 https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267_Prophylaxis.pdf [dostęp: 06.06.2023 r.]
PTHIT 2016	Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., i inn. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). <i>Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii, Acta Haematologica Polonica</i> , vol. 47, iss. 2, 2016, s. 86-114. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581416300093 [dostęp: 06.06.2023 r.]
PTOIH 2022	Łaguna P., Młynarski W., Urański T., Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <i>Przegląd Pediatriczny</i> vol. 51, no. 1, s. 41-54. https://ptohd.pl/postepowanie-u-dzieci-i-mlodziezy-z-hemofilia-a-lub-b-rekomendacje-polskiego-towarzystwa-onkologii-i-hematologii-dzieciecej/ [dostęp: 06.06.2023 r.]
UKHCDO 2016	Collins P, Chalmers E, Chowdary P, The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. <i>Haemophilia</i> (2016), 22, 487–498. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13013 [dostęp: 06.06.2023 r.]
WFH 2020	Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. <i>Haemophilia</i> . 2020;26(Suppl 6):1–158. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046 [dostęp: 05.05.2023 r.], polskie tłumaczenie: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1623.pdf [dostęp: 06.06.2023 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Adynovi	Charakterystyka Produktu leczniczego Adynovi. Ostatnia aktualizacja 11.11.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jivi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]
ChPL Afstyla	Charakterystyka Produktu leczniczego Afstyla. Ostatnia aktualizacja 25.07.2022 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]
ChPL Elocta	Charakterystyka Produktu leczniczego Elocta. Ostatnia aktualizacja 26.02.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elocta-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]
ChPL Esperoct	Charakterystyka Produktu leczniczego Esperoct. Ostatnia aktualizacja 22.12.2022 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esperoct-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]
ChPL Jivi	Charakterystyka Produktu leczniczego Jivi. Ostatnia aktualizacja 11.11.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jivi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

Mahlangu 2018	Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. Haemophilia. 2018 May;24(3):348-358.
Narodowy Program	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Aktualizacja 20.05.2023 r. https://www.gov.pl/attachment/64991d9d-41d0-46c1-be27-f789d1aadc14 [dostęp: 29.05.2023 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.

10. Załączniki

1. Analiza problemu decyzyjnego. Produkt leczniczy Afstyla (lonoctocog α) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0, Kraków 2021.
2. Analiza kliniczna. Produkt leczniczy Afstyla (lonoctocog α) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0, Kraków 2021.
3. Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet płatnika. Produkt leczniczy Afstyla (lonoctocog α) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0, Kraków 2021.
4. Analiza racjonalizacyjna. Produkt leczniczy Afstyla (lonoctocog α) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii typu A. Wersja 1.0, Kraków 2021.

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 26.05.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Adynovi"	5
2	rurioctocog alfa pegol	43
3	BAX 855	30
4	#1 OR #2 OR #3	44
5	"Afstyla"	12
6	lonoctocog alfa	7
7	#5 OR #6	15
8	"Elocta"	19
9	efmorococog alfa	27
10	factor VIII-Fc fusion protein	73
11	#8 OR #9 or #10	99
12	„Jivi”	13
13	damococog alfa pegol	18
14	#12 OR #13	23
15	„Esperoct”	12
16	"Novoeight"	22
17	turoctocog alfa pegol	33
18	recombinant factor VIII N8	69
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	93
20	recombinant AND (FVIII OR factor VIII)	5 069
21	(rVIII OR rFVIII)	532
22	#20 OR #21	5 100
23	extended plasma half-life products	225
24	EHL	1 187
25	extended plasma	16 178
26	extended product	71 693
27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	86 650
28	#22 AND #27	210
29	#4 OR #7 OR #11 OR #14 OR #19	235
30	#28 OR #29	391

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
31	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR ((("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract]))	1,534,231
32	("systematic"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "meta analyz*"[Title/Abstract] OR "meta analyt*"[Title/Abstract] OR "metaanalys*"[Title/Abstract] OR "metaanalyz*"[Title/Abstract] OR "metaanalyt*"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	761,119
33	#30 AND #31	81
34	#30 AND #32	16
35	#33 OR #34	93

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 26.05.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Adynovi.ab,kw,ti.	47
2	rurioctocog alfa pegol.ab,kw,ti.	130
3	BAX 855.ab,kw,ti.	215
4	1 or 2 or 3	326
5	Afstyla.ab,kw,ti.	57
6	lonoctocog alfa.ab,kw,ti.	21
7	5 or 6	67
8	Elocta.ab,kw,ti.	98
9	efmorococog alfa.ab,kw,ti.	112
10	factor VIII-Fc fusion protein.ab,kw,ti.	301
11	8 or 9 or 10	454
12	Jivi.ab,kw,ti.	71
13	damococog alfa pegol.ab,kw,ti.	95
14	12 or 13	119
15	Esperoct.ab,kw,ti.	40
16	Novoeight.ab,kw,ti.	122
17	turoctocog alfa pegol.ab,kw,ti.	134
18	recombinant factor VIII N8.ab,kw,ti.	18

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
19	15 or 16 or 17 or 18	266
20	(recombinant and (FVIII or factor VIII)).ab,kw,ti.	10322
21	(rVIII or rFVIII).ab,kw,ti.	2697
22	exp recombinant blood clotting factor 8/	5362
23	20 or 21 or 22	13508
24	EHL.ab,kw,ti.	2280
25	extended plasma.ab,kw,ti.	330
26	extended plasma half-life.ab,kw,ti.	150
27	extended product.ab,kw,ti.	89
28	extended products.ab,kw,ti.	136
29	24 or 25 or 26 or 27 or 28	2835
30	23 and 29	323
31	4 or 7 or 11 or 14 or 19	1089
32	30 or 31	1291
33	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	3577434
34	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psycit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	1575336
35	32 and 33	257
36	32 and 34	37
37	35 or 36	277

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 26.05.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Adynovi):ti,ab,kw	6
#2	(rurioctocog alfa pegol):ti,ab,kw	18
#3	(BAX 855):ti,ab,kw	25
#4	#1 OR #2 OR #3	33
#5	(Afstyla):ti,ab,kw	2
#6	(lonoctocog alfa):ti,ab,kw	0
#7	#5 OR #6	2
#8	(Elocta):ti,ab,kw	4
#9	(efmorococog alfa):ti,ab,kw	2
#10	(factor VIII-Fc fusion protein):ti,ab,kw	21
#11	#8 OR #9 OR #10	26
#12	(Jivi):ti,ab,kw	11

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	(damoctocog alfa pegol):ti,ab,kw	9
#14	#12 OR #13	12
#15	(Esperoct):ti,ab,kw	0
#16	(Novoeight):ti,ab,kw	6
#17	(turoctocog alfa pegol):ti,ab,kw	13
#18	(recombinant factor VIII N8):ti,ab,kw	11
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	21
#20	(recombinant AND (FVIII OR factor VIII)):ti,ab,kw	406
#21	(rVIII OR rFVIII):ti,ab,kw	155
#22	(recombinant blood clotting factor 8):ti,ab,kw	190
#23	#20 OR #21 OR #22	517
#24	(extended plasma half-life product):ti,ab,kw	64
#25	(extended plasma product):ti,ab,kw	385
#26	(extended half-life product):ti,ab,kw	130
#27	(extended product):ti,ab,kw	2097
#28	(EHL):ti,ab,kw	55
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	2137
#30	#23 AND #29	48
#31	#4 OR #7 OR #11 OR #14 OR #19	90
#32	#30 OR #31	115

10.2. Refundowane technologie medyczne

Tabela 41. Szczegółowe informacje nt. substancji oraz warunków refundacji refundowanych w ramach programu lekowego B.15 [Obwieszczenie MZ]

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

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

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

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

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

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

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