

**Turoktokog alfa (NovoEight®)
stosowany w pierwotnej profilaktyce
krwawień u pacjentów (≤ 26 r.ż.)
z ciężką hemofilią A (wrodzony
niedobór czynnika VIII) –
analiza efektywności klinicznej**



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Plk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....	9
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	10
3. STRESZCZENIE	13
4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	25
4.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	25
4.1.1. Populacja.....	25
4.1.1.1. Problem zdrowotny.....	27
4.1.1.2. Istniejąca praktyka i polskie wytyczne postępowania klinicznego.....	33
4.1.1.3. Zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego	44
4.1.2. Interwencja oceniana [5]	50
4.1.2.1. Wskazania [5]	50
4.1.2.2. Mechanizm działania [5].....	50
4.1.2.3. Dawkowanie [5]	51
4.1.2.4. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [5]	52
4.1.2.5. Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego NovoEight® [5]	54
4.1.2.6. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych.....	54
4.1.2.7. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach.....	55
4.1.3. Interwencja alternatywna	56
4.1.3.1. Advate® – koncentrat rekombinowanego czynnika VIII.....	61
4.2. Wyniki zdrowotne.....	64
4.3. Typ badania	65
5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	66
5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	66
5.2. Pytanie kliniczne	67
5.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy	68
5.4. Metody identyfikacji badań.....	70
5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	70
5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	71
5.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	74
5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	75
5.6. Ocena jakości danych	76
5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	76
5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	78
5.7. Analiza ilościowa	79
5.7.1. Parametry efektywności klinicznej	79
5.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	79
6. TUROKTOKOG ALFA (NOVOEIGHT®) STOSOWANY U PACJENTÓW (≤ 26 R.Ż.) Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	80

6.1. Porównanie profilu farmakokinetycznego i bezpieczeństwa stosowania turoktokogu alfa (NovoEight®) i oktokogu alfa (Advate®)	81
6.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	82
6.1.2. Charakterystyka interwencji.....	82
6.1.3. Ocena biorównoważności	83
6.1.4. Bezpieczeństwo	84
6.2. Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany u pacjentów (≤ 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A- systematyczny przegląd badań	85
6.2.1. Populacja pacjentów w wieku < 12 lat	85
6.2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	86
6.2.1.2. Charakterystyka interwencji	87
6.2.1.3. Skuteczność kliniczna	88
6.2.1.4. Bezpieczeństwo	91
6.2.2. Populacja pacjentów w wieku > 12 lat	94
6.2.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	95
6.2.2.2. Charakterystyka interwencji	97
6.2.2.3. Skuteczność kliniczna	97
6.2.2.4. Bezpieczeństwo	103
6.2.3. Faza <i>extention</i> (Guardian™2) do badań Guardian™1 i Guardian™3	105
6.2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	106
6.2.3.2. Charakterystyka interwencji	107
6.2.3.3. Skuteczność kliniczna	107
6.2.4. Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień w badaniach Guardian™1, Guardian™3 oraz fazie <i>extention</i> (Guardian™2) do badań Guardian™1 i Guardian™3)	110
7. ADVATE® STOSOWANY U PACJENTÓW (≤ 26 R.Ż.) Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ	112
7.1. Populacja pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej lub minimalnie leczonych czynnikiem VIII	112
7.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	115
7.1.2. Charakterystyka interwencji.....	117
7.1.3. Skuteczność kliniczna	119
7.1.3.1. Profilaktyka i leczenie krwawień	119
7.1.3.2. Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień.....	121
7.1.3.3. Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)	122
7.1.4. Bezpieczeństwo	123
7.1.4.1. Utrata z badania.....	123
7.1.4.2. Wystąpienie inhibitora czynnika VIII.....	123
7.1.4.3. Zdarzenia niepożądane ogółem	125
7.2. Populacja pacjentów pediatrycznych leczonych wcześniej czynnikiem VIII	126

7.2.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	127
7.2.2.	Charakterystyka interwencji.....	127
7.2.3.	Skuteczność kliniczna	128
7.2.3.1.	Profilaktyka krwawień	128
7.2.3.2.	Leczenie krwawień.....	129
7.2.3.3.	Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień.....	131
7.2.4.	Bezpieczeństwo	131
7.2.4.1.	Utrata z badania.....	131
7.2.4.2.	Wystąpienie inhibitora czynnika VIII.....	132
7.2.4.3.	Zdarzenia niepożądane	132
7.3.	Populacja mieszana.....	133
7.3.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	139
7.3.2.	Charakterystyka interwencji.....	144
7.3.3.	Skuteczność kliniczna	146
7.3.3.1.	Profilaktyka krwawień	146
7.3.3.2.	Leczenie krwawień.....	150
7.3.3.3.	Profilaktyka i okołoperacyjne leczenie krwawień	152
7.3.3.4.	Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)	155
7.3.3.5.	Ocena jakości życia	156
7.3.4.	Bezpieczeństwo	156
7.3.4.1.	Utrata z badania.....	156
7.3.4.2.	Wystąpienie inhibitora czynnika VIII.....	158
7.3.4.3.	Zdarzenia niepożądane	159
7.4.	Populacja pacjentów > 18r.ż. z hemofilią A.....	161
7.4.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	162
7.4.2.	Charakterystyka interwencji.....	163
7.4.3.	Skuteczność kliniczna	164
7.4.3.1.	Profilaktyka i okołoperacyjne leczenie krwawień	164
7.4.3.2.	Ocena jakości życia	165
7.4.4.	Bezpieczeństwo	166
7.4.4.1.	Utrata z badania.....	166
7.4.4.2.	Wystąpienie inhibitora czynnika VIII.....	166
7.4.4.3.	Zdarzenia niepożądane	167
8.	DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	168
8.1.	Cel	168
8.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres oceny.....	168
8.3.	Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych	168
8.4.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa	170

8.5. PSUR (Periodic Safety Update Report)[10]	170
8.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych pierwszej fazy [7, 8, 9].....	171
8.6.1. Charakterystyka badań.....	171
8.6.2. Charakterystyka wyjściowa populacji.....	173
8.6.3. Charakterystyka interwencji.....	174
8.6.4. Bezpieczeństwo.....	175
9. WNIOSKI.....	176
9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej	176
9.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa.....	180
10. OGRANICZENIA	182
11. DYSKUSJA	184
11.1. Wyszukiwanie.....	184
11.2. Wybór komparatora.....	185
11.3. Wiarygodność zewnętrzna.....	186
11.4. Wiarygodność wewnętrzna.....	187
11.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	189
11.6. Badanie <i>DiBenedetti 2014</i> [42].....	197
12. ZAŁĄCZNIKI	200
12.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	200
12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	201
12.3. Diagram wyszukiwania publikacji.....	206
12.4. Opis skali <i>Jadad</i>	207
12.5. Wiarygodność obserwacyjnych badań kohortowych ocenianych w skali NOS	210
12.6. Formularze ekstrakcji danych.....	212
13. PIŚMIENNICTWO	217
13.1. Analiza problemu decyzyjnego	217
13.2. Metodyka	220
13.3. Publikacje włączone do analizy głównej	221
13.3.1. NovoEight® - ocena profilu farmakokinetycznego i systematyczny przegląd badań, publikacje włączone	221
13.3.2. Advate® - systematyczny przegląd badań, publikacje włączone	222
13.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	223
13.5. Ograniczenia i dyskusja	224
13.6. Badania wyłączone z systematycznych przeglądów badań z zastosowaniem NovoEight® lub Advate® na podstawie pełnych tekstów.....	228
13.6.1. Nieadekwatna interwencja	228
13.6.2. Nieadekwatna populacja.....	235

13.6.3. Badania wtórne, modelowanie statystyczne, artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne	236
13.6.4. Nieadekwatny projekt/cel badania, sposób przedstawienia wyników, nieadekwatne punkty końcowe, badania in vitro/in vivo	241
13.6.5. Analizy retrospektywne	242
13.6.6. Doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery), listy, komentarze	243
13.6.7. Analiza przypadków (case reports)	255
13.6.8. Brak dostępu	256
14. SPIS TABEL	257
15. SPIS WYKRESÓW	262

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Raport powstał przy współpracy z następującymi ekspertami zewnętrznymi:

Imię i nazwisko	Funkcja	Miejsce pracy/stanowisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Niniejsza analiza została przygotowana przy uwzględnieniu programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, przedłożonego wraz z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego NovoEight®. W toku konsultacji z Ministrem Zdrowia powstał uzgodniony program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia; (ICD-10 D 66)” (pismo Ministra Zdrowia nr. PLA.4600.53.2015.7.JOS). W związku z powyższym znajdujące się w niniejszej analizie odwołania do przedłożonego pierwotnie programu lekowego należy odczytywać jako odnoszące się do uzgodnionego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia; (ICD-10 D 66)”.

Data zakończenia analizy: grudzień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Plk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

ABR	roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annual bleeding rate</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
amp.-strz.	ampułko-strzykawka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
aPCC	koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. <i>activated prothrombin complex concentrate</i>)
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (ang. <i>area under the curve</i>)
bd	brak danych
BU	jednostka Bethesda (ang. <i>Bethesda unit</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
cAMP	3',5'-cykliczny adenozymonofosforan
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>
C₀	początkowe stężenie leku (ang. <i>concentration at time zero</i>)
CL	klirens
C_{max}	maksymalne stężenie leku (ang. <i>maximal concentration</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
ED	dzień ekspozycji na lek (ang. <i>exposure day</i>)
EQ-5D	kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. <i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i>)
fiol.	fiolka
h	godzina
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>

HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
IQR	przedział międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IR	przyrostowy stopień poprawy (ang. <i>incremental recovery</i>)
IT	tolerancja immunologiczna (ang. <i>immune tolerance</i>)
ITI	indukcja tolerancji immunologicznej (ang. <i>immune tolerance induction</i>)
IU	jednostka międzynarodowa aktywności czynnika VIII (ang. <i>international unit</i>)
IVR	poprawa <i>in vivo</i> (ang. <i>in vivo recovery</i>)
kDa	kilodalton
mc	miesiąc
ml	mililitr
mM	milimol
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
µL	mikrolitr
µM	mikromol
MRT	średni czas obecności leku w organizmie (ang. <i>mean residence time</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NCK	Narodowe Centrum Krwi
nd	nie dotyczy
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>

PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
pt	pacjent
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
pts	pacjentów
rFVIIa	rekombinowany aktywowany czynnik VII
rFVIII	rekombinowany czynnik VIII
RCT	randomizowane badania kliniczne
rozp.	rozpuszczalnik
RTG	rentgenografia
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
$t_{1/2}$	okres półtrwania
TLV	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
U	jednostka (ang. <i>unit</i>)
USG	ultrasonografia
WFH	<i>World Federation of Hemophilia</i>
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
V_{ss}	objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (ang. <i>apparent volume of distribution at steady-state</i>)
V_z	końcowa objętość dystrybucji (ang. <i>apparent volume of distribution based on the terminal phase</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel

Celem niniejszego opracowania, w ramach problemu decyzyjnego, jest: 1) jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla interwencji terapeutycznej: turoktokog alfa (produkt leczniczy NovoEight®) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów ≤ 26 r.ż. z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). 2) analiza wytycznych postępowania klinicznego w profilaktyce i leczeniu krwawień oraz indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią A oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji

Analiza problemu decyzyjnego

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z ciężką hemofilią A, nowozdiagnozowani, wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi, kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień, zgodnie z zapisami programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Zgodnie z zapisem ww. programu lekowego, obecnie świadczeniem objęta jest grupa chorych do ukończenia 18 r.ż. Jednakże, w ślad za pozytywną rekomendacją Prezesa AOTM w zakresie poszerzenia przedziału wiekowego chorych z hemofilią B, kwalifikujących się do programu lekowego, do 26 r.ż. Zleceńodawca wnioskuję o analogiczne zmiany w zapisie programu lekowego dotyczące pacjentów z hemofilią A.

Biorąc pod uwagę powyższe, zasadne jest uwzględnienie w niniejszej analizie oprócz pacjentów pediatrycznych również populacji pacjentów z zakresu wiekowego 18 – 26 lat.

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego NovoEight®, przedstawionej w ChPL dla ocenianej interwencji. Zgodnie bowiem z ChPL produkt leczniczy NovoEight® może być stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) we wszystkich grupach wiekowych.

Ponadto w analizie zostanie uwzględnione

refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy NovoEight®).

Celem opracowania jest ponadto odpowiedź na pytanie czy turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów ≤ 26 lat, z ciężką hemofilią A, jest skuteczny i bezpieczny w porównaniu z innym rekombinowanym czynnikiem VIII trzeciej generacji- oktokogiem alfa (Advate®).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

wskazanie: wywoływanie tolerancji immunologicznej pacjentów z ciężką hemofilią A powikłaną nowopowstałym inhibitorem, co wynika z zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego, zgodnie z którym finansowanie realizacji indukcji tolerancji immunologicznej odbywa się na drodze odpowiednich umów z podmiotem odpowiedzialnym. Wymóg zawarcia ww. umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej

Hemofilia A jest skazą krwotoczną dziedziczną jako cechą recesywną, sprzężoną z płcią, która dotyczy głównie mężczyzn, podczas gdy kobiety są nosicielkami. Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi około 7/100 tys. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5000 męskich noworodków. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12300 mieszkańców. U 30-50% chorych mutacja genu czynnika VIII występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.

Zgodnie z danymi warszawskiego Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (stan na dzień 1.07.2011) w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną w Polsce znalazło się 2 216 chorych z hemofilią A. Wg danych Narodowego Centrum Kwi liczba dzieci z hemofilią typu A (stan na lipiec 2012 r) wynosiła 550, w tym 350 z ciężką postacią choroby.

W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika VIII w osoczu wyróżnia się trzy postacie

hemofilii A: ciężką, umiarkowaną i łagodną. Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych, dokładnie zebranego wywiadu rodzinnego oraz wyników badań laboratoryjnych.

Ciężka postać choroby (z aktywnością czynnika VIII <0,01 IU/ml (<1% normy)) objawia się częstymi krwawieniami do stawów i mięśni, początkowo o pourazowej etiologii, potem głównie samoistnymi.

Ponadto stwierdza się występowanie krwawień tyłnej ściany gardła i dna jamy ustnej, krwiomoczu, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienia śródczaszkowego. Szczególnie częste i obfite są krwawienia po usunięciu zęba lub z ran pooperacyjnych w przypadku braku odpowiedniej profilaktyki.

Umiarkowana hemofilia (aktywność czynnika VIII : 0,01-0,05 IU/ml (1-5% normy)) objawia się krwawieniami do stawów, o mniejszej częstotliwości jak w przypadku ciężkiej postaci choroby. Głównie są to krwawienia pourazowe. Krwawienia do mięśni występują rzadko. Hemofilia łagodna objawia się nadmiernymi krwawieniami po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych. Aktywność czynnika VIII w łagodnej hemofilii wynosi >5-50% normy.

Do powikłań związanych z hemofilią zalicza się powikłania samej choroby oraz powikłania leczenia substytucyjnego. Wśród powikłań choroby wymienia się przewlekłe zapalenie błony maziowej, artropatię hemofilową i pseudoguzę hemofilowe. Natomiast powikłania leczenia obejmują głównie wystąpienie inhibitora czynnika VIII (u 30% pacjentów z ciężką hemofilią A i 0,9-7% chorych z postacią umiarkowaną i łagodną) oraz zakażenia patogenami pochodzącymi z krwi dawcy (m.in. HIV, HCV, HBV). Ryzyko zakażenia związane jest z przyjmowaniem produktów osoczopochodnych, czynniki rekombinowane wytwarza się z użyciem metod inżynierii genetycznej.

Rokowanie co do życia i zdrowia chorych na hemofilię A jest korzystne pod warunkiem odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Oczekiwana średnia długość życia chorego na ciężką postać hemofilii na początku XX wieku wynosiła 11 lat, w latach 70-tych wzrosła do 55-63 lat.

Oczekiwana średnia długość życia chorego na ciężką postać hemofilii w XXI wieku zbliżyła się do średniej ogólnej populacji w krajach

wysokorozwiniętych. Na tak znaczącą poprawę wpłynęły m.in. zmiana modelu opieki, postęp w zakresie badań genetycznych i preparatów czynników krzepnięcia, wprowadzenie nowych metod leczenia i wspomniana poprawa bezpieczeństwa koncentratów czynników krzepnięcia.

Hemofilia to choroba nieuleczalna, gdyż jak dotąd nie znaleziono leczenia przyczynowego tej skazy. Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się:

- liofilizowane koncentraty czynnika VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne);
- liofilizowane koncentraty czynnika VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane);
- desmopresynę;

Z uwagi na odmienne metody produkcji rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia stosuje się następujący podział preparatów krzepnięcia:

- Rekombinowane czynniki krzepnięcia I generacji – przykładem jest zarejestrowany w Polsce preparat Recombinate®. W procesie jego wytwarzania wykorzystuje się zarówno albuminy zwierzęce (proces hodowli komórkowej w bioreaktorze) jak i ludzkie (stanowiące stabilizator gotowego leku).
- Rekombinowane czynniki krzepnięcia II generacji – produkowane w podobny sposób jak czynniki I generacji, przy czym w gotowym produkcie wyeliminowano zawartość albuminy ludzkiej zastępując ją sacharozą. Wpływa to na podwyższenie bezpieczeństwa mikrobiologicznego gotowego leku. Przykładem tej klasy czynnika krzepnięcia zarejestrowanego w Polsce jest Kogenate®.
- Rekombinowane czynniki krzepnięcia III generacji – z procesu przygotowania, produkcji i formulacji czynnika wyeliminowano dodatek jakichkolwiek komponentów osoczopochodnych zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych. A zatem poprawiony został margines bezpieczeństwa w porównaniu do czynników II generacji. Do tej

klasy czynników zalicza się preparaty Advate® i NovoEight®.

Stosowanie czynnika VIII w ramach profilaktyki u chorych z ciężką postacią hemofilii obejmuje: profilaktykę pierwotną – rozpoczętą przed lub tuż po pierwszym krwawieniu do stawu lub przed ukończeniem 2 r.ż., profilaktykę wtórną – wstrzykiwania rozpoczęte po wystąpieniu > 2 krwawień do stawu/stawów lub w wieku >2 lat oraz profilaktykę krótkoterminową mającą na celu ograniczenie krwawień do określonego stawu. Poza tym niezależnie od stopnia nasilenia choroby u pacjentów wymagających zabiegu chirurgicznego stosuje się profilaktykę okołoperacyjną. Wytyczne *World Federation of Hemophilia* wymieniają dodatkowo profilaktykę trzeciorzędową (ang. *tertiary prophylaxis*) polegającą na regularnym, ciągłym leczeniu wdrożonym po rozpoczęciu choroby stawów potwierdzonej w badaniu lekarskim i na podstawie radiogramów zmienionych chorobowo stawów.

Podanie leku w przypadku aktywnego krwawienia określa się leczeniem „na żądanie”.

Zgodnie z polskimi Zaleceniami postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu do koncentratów osoczo pochodnych, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych.

Jednym z powikłań stosowania czynnika VIII u pacjentów z hemofilią jest wystąpienie inhibitora czynnika VIII. Nadrzędnym celem leczenia hemofilii powiklanej inhibitorem jest trwała eliminacja inhibitora, a doraźnym – hamowanie krwawień. Trwałą eliminację inhibitora udaje się uzyskać u części chorych przez zastosowanie tzw. immunotolerancji. Wybór sposobu postępowania w hamowaniu krwawień zależy od miana inhibitora, rodzaju odpowiedzi anamnesticznej i stopnia nasilenia krwawienia.

Ocenianą w niniejszym dokumencie interwencję stanowi produkt leczniczy NovoEight® (turoktokog alfa) wskazany do leczenia i profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII) i może być stosowany we wszystkich

grupach wiekowych.

Turoktokog alfa to rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia III generacji ze skróconą domeną B (która składa się z 21 aminokwasów domeny B naturalnego czynnika VIII), bez jakichkolwiek innych modyfikacji sekwencji aminokwasowej. Jest oczyszczonym białkiem zawierającym 1445 aminokwasów. Jest otrzymywany w wyniku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego i przygotowywany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórek, oczyszczania czy tworzenia produktu końcowego.

W dniu 13 listopada 2013 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu NovoEight® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu NovoEight® jest Novo Nordisk A/S.

Natomiast 15 października 2013 r. preparat został dopuszczony do obrotu przed FDA, planowane jest wprowadzenie produktu na rynek po kwietniu 2015 r. Dotychczas produkt leczniczy NovoEight® został objęty całkowitą refundacją na terenie: Austrii, Danii, Francji, Holandii, Niemiec, Norwegii, Szwecji, Szwajcarii i Włoch.

W oparciu o podział czynników krzepnięcia, analizę standardów i wytycznych postępowania klinicznego, praktyki klinicznej oraz specyfikacje istotnych warunków zamówień i wyniki postępowań o udzieleniu zamówień publicznych przeprowadzonych w trybie przetargu nieograniczonego na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii w latach 2013 – 2014 dokonano wyboru interwencji alternatywnej dla turoktokogu alfa. Zdecydowano, iż adekwatną technologię opcjonalną stanowił będzie

- preparat rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji – Advate®.

W dostępnym badaniu klinicznym z grupą kontrolną *Martinowitz 2011* przeprowadzono porównanie obu interwencji w oparciu o parametry farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo stosowania.

W przygotowanych przeglądach dla produktów leczniczych: NovoEight® i Advate®, w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono: roczny

wskaźnik krwawień, odpowiedź hemostatyczną na leczenie krwawień, liczbę krwawień wraz z etiologią, a także zużycie leku i uzyskanie tolerancji immunologicznej. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono: wystąpienie inhibitora czynnika VIII, utratę z badania, zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

Metodyka analizy efektywności klinicznej

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych produktów leczniczych przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*).

Ze względu na fakt, iż zasób zidentyfikowanych

Analiza została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi przeprowadzenia oceny technologii medycznych AOTM oraz zgodnie z Rozporządzeniem ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.

dowodów naukowych pozwolił na przeprowadzenie porównania NovoEight® vs Advate® jedynie w oparciu o parametry farmakokinetyczne i szczerkowe dane dotyczące bezpieczeństwa zdecydowano o przygotowaniu odrębnych systematycznych przeglądów badań klinicznych z zastosowaniem obu interencji w populacji pacjentów ciężką hemofilią typu A.

Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany u pacjentów ≤ 26 r.ż., z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne, w którym porównywano ocenianą interwencję (NovoEight®) z produktem leczniczym Advate®. Mimo, iż oceniane w badaniu punkty końcowe dotyczyły głównie parametrów farmakokinetycznych zdecydowano o uwzględnieniu niniejszego badania w analizie efektywności klinicznej. Zgodnie z opinią Prezesa AOTM (na podst. pozytywnej rekomendacji dla produktu leczniczego BeneFIX) porównanie właściwości farmakokinetycznych czynników krzepnięcia, w tym odzysku czynnika krzepnięcia, jest istotnym punktem w analizie skuteczności klinicznej.

Do badania Martinowitz 2011 włączono 23 pacjentów płci męskiej w wieku 13-54 lat. Badanie zaprojektowano w metodyce próby otwartej, każdy pacjent otrzymał pojedyncze dawki obu porównywanych interwencji, sekwencyjne, z 4-dniowym okresem wash-out.

Próbki krwi do oceny profilu farmakokinetycznego pobierano przed podaniem każdego z leków, a następnie 15 i 30 minut, 1, 4, 8, 12, 24 i 48 godzin po podaniu leku. Ewaluację parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono na podstawie

pomiaru aktywności koagulacyjnej czynnika VIII (w oparciu o test bazujący na pomiarze czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)). W analizie uwzględniano następujące parametry farmakokinetyczne: IR, $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$, klirens, AUC_{0-t} , C_{max} , $C(0)$, MRT, V_{ss} , V_z .

Na podstawie podobieństwa otrzymanych wartości dla poszczególnych parametrów farmakokinetycznych autorzy badania wnioskuje o biorównoważność obu porównywanych produktów leczniczych (90% przedział ufności estymacji punktowej dla ocenianych parametrów: AUC i C_{max} mieści się w granicach założonego zakresu (0,80 – 1,25)). Dodatkowo biorównoważność obu preparatów została potwierdzona na podstawie wyników dla pozostałych analizowanych parametrów

W trakcie trwania badania nie zarejestrowano ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń stanowiących przyczynę utraty z badania, wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodny stopień nasilenia.

Ponadto autorzy badania podali informację, iż nie stwierdzono znaczących zmian w wynikach badań laboratoryjnych, ocenie parametrów życiowych oraz

obrazie EKG. W próbkach krwi pobranych od pacjentów w trakcie 4 wizyty nie stwierdzono obecności inhibitora czynnika VIII.

Przeprowadzone obliczenia w zakresie oceny częstości wystąpienia reakcji w miejscu podania oraz zaburzeń dawkowania nie wykazały różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Ponadto, w wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy badania kliniczne: *Guardian™1*, *Guardian™3* oraz *Guardian™2* (faza *extension* do *Guardian™1* i *Guardian™3*), w których oceniano efektywność kliniczną turoktokogu alfa w populacji pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej czynnik VIII (osoczopochodny lub rekombinowany) w ramach profilaktyki i/lub leczenia krwawień. Populację pacjentów włączonych do badania *Guardian™3* stanowiły dzieci w wieku <math>< 12</math> lat. Do badania *Guardian™1* natomiast włączono chorych z przedziału wiekowego 12 – 65 lat. Wymienione badania to prospektywne próby kliniczne typu *single-arm*.

Zgodnie z informacją odnaniezoną w rejestrze badań klinicznych - clinicaltrials.gov - badanie z zastosowaniem turoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII znajduje się aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów (*Guardian™4*, NCT01493778). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w szerokim wskazaniu „leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A”, a badania kliniczne z uwzględnieniem pacjentów leczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII, niezbędne do dopuszczenia do obrotu przeprowadzono zgodnie z wytycznymi EMA.

W zidentyfikowanych badaniach *Guardian™1*, *Guardian™3* turoktokog alfa stosowany był w ramach profilaktyki i leczenia krwawień oraz profilaktyki okołoperacyjnej u pacjentów wymagających zabiegu chirurgicznego. Minimalny czas obserwacji wyniósł 75 – 85 EDs.

Mediana rocznego wskaźnika krwawień wyniosła 3,02 w badaniu *Guardian™3*, przy czym wśród dzieci w grupie wiekowej 0-5 lat mediana była niższa i wynosiła 2,95. Natomiast w badaniu *Guardian™1* wartość mediany ABR była wyższa i w całej populacji badania wyniosła 3,66 (przy wartości 3,98 w grupie wiekowej 12 – 17 lat i 3,62 w przypadku pacjentów

dorosłych). Odsetek pacjentów w obu badaniach, u których wystąpiło krwawienie wynosił: 65,1% (wiek 0-11 lat), 63% (wiek 12-17 lat) oraz 71% (≥ 18 lat). W przypadku młodszych dzieci (0-11 lat) były to głównie krwawienia pourazowe (>66%), natomiast w grupie pacjentów w wieku > 12 lat dominowały krwawienia samoistne (56,7% w grupie wiekowej 12-17 lat i 68,1% w grupie ≥ 18 lat). Doskonałą odpowiedź hemostatyczną na leczenie osiągnięto w przypadku 54% krwawień w badaniu *Guardian™3* (dzieci w wieku 0-11 lat) oraz ~30% pacjentów w grupie wiekowej 12-17 lat i ~28% wśród pacjentów w wieku ≥ 18 lat w badaniu *Guardian™1*. Dobra odpowiedź hemostatyczna dotyczyła odpowiednio 38% (0-11 lat) i ~42% (12-17 lat) i ~54,5% (≥ 18 lat). Zatem sukces terapeutyczny zdefiniowany jako wystąpienie doskonałej lub dobrej odpowiedzi na leczenie turoktokogiem alfa osiągnięto w przypadku 92,1% krwawień w populacji pacjentów w wieku <math>< 12</math> lat oraz 80,8% krwawień wśród pacjentów >12 lat.

Brak odpowiedzi na leczenie dotyczył 1,6% krwawień w grupie pacjentów w wieku 0-11 lat i 2,4% krwawień w grupie wiekowej >12 lat. Zdecydowaną większość krwawień (81% - *Guardian™3* i 71,5% - *Guardian™3*) udało się opanować przy pomocy pojedynczej infuzji leku.

Przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego wymagało 2 pacjentów badania *Guardian™3* i 9 pacjentów z populacji ogółem badania *Guardian™1*. Dobrą lub doskonałą odpowiedź hemostatyczną osiągnięto u wszystkich operowanych pacjentów.

W obu badaniach ocenie poddano jakość życia pacjentów, w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL oraz EQ-5D w badaniu *Guardian™1*. W grupie wiekowej 4-7 lat na podstawie wyników kwestionariusza HAEMO-QOL wypełnionych przez dzieci stwierdzono poprawę jakości życia (ujemna zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej) w zakresie domen: zdrowie fizyczne, sport i leczenie, natomiast w grupie pacjentów w wieku 8-12 lat w zakresie: zdrowia fizycznego, odczuć, stosunku do innych ludzi, sportu, leczenia oraz postrzegania wsparcia.

Wyniki uzyskane na podstawie kwestionariuszy wypełnionych przez rodziców dzieci z grupy wiekowej 4-7 lat wykazały poprawę w zakresie wszystkich analizowanych domen za wyjątkiem sportu, natomiast

w grupie wiekowej 8-12 lat za wyjątkiem domen: „rodzina” i „przyjaciele”. Wśród pacjentów w wieku 12-17 lat na podstawie wyników kwestionariusza HAEMO-QOL wypełnionych przez dzieci stwierdzono poprawę jakości życia (ujemna zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej) w zakresie wszystkich domen za wyjątkiem: postrzegania przyszłości oraz postrzegania wsparcia. W ocenie rodziców poprawa nastąpiła we wszystkich ocenianych obszarach. W populacji pacjentów dorosłych poprawę uzyskano w zakresie wszystkich ocenianych domen za wyjątkiem obszaru „planowanie rodziny”.

W trakcie okresu obserwacji w żadnym z badań nie stwierdzono wystąpienia inhibitora czynnika VIII. W badaniu Guardian™3 AEs wystąpiły u 51% pacjentów, przy czym za prawdopodobnie związane z leczeniem uznano jedynie 2 zdarzenia. SEAs zarejestrowano u 3 pacjentów. W badaniu Guardian™1 AEs wystąpiły u >58% i >68% pacjentów odpowiednio z grup wiekowych 12-17 lat i ≥ 18 lat. Za prawdopodobnie związane z leczeniem uznano 11 zdarzeń niepożądanych.

W populacji ogółem (>12 lat) wystąpiło 9 SAEs, przy czym 4 zdarzenia uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem.

W przypadku wyrażenia zgody na dalszą profilaktykę/leczenie z użyciem turoktokogu alfa przez pacjentów badań Guardian™1 oraz Guardian™3 (lub badań NN7008-3600, NN7008-3893 do których rekrutowano pacjentów badania Guardian™1) byli oni włączani do fazy *extension* (Guardian™2), która na dzień przygotowywania dokumentu nie została ukończona.

W związku z powyższym w niniejszej analizie przedstawiono dostępne wyniki cząstkowe dla *cut-off* w dniu 21 listopada 2011 r. (Interim analysis), za

wyjątkiem danych dotyczących zabiegów chirurgicznych aktualnych na dzień 1 września 2012 r. Do analizowanej fazy włączono ogółem 187 pacjentów, z przedziału wiekowego 6 miesięcy – 70 lat.

W okresie objętym analizą częściową średnia estymowana rocznego wskaźnika krwawień wyniosła 3,54. Krwawienie wystąpiło łącznie u 46% pacjentów. Wśród krwawień dominowały epizody o charakterze samoistnym (66%). 48% wszystkich krwawień dotyczyło stawu docelowego. Odpowiedź hemostatyczną doskonałą bądź dobrą (sukces terapeutyczny) osiągnięto u 87% pacjentów. Zdecydowaną większość krwawień (>78%) opanowano za pomocą pojedynczej iniekcji leku.

Zabieg operacyjny przeprowadzono u 2 pacjentów, u obu osiągnięto doskonałą lub dobrą odpowiedź hemostatyczną.

Dodatkowo w analizie zaprezentowano zbiorcze dane dotyczące efektywności klinicznej turoktokogu alfa w okresie okołozabiegowym w populacji pacjentów włączonych do wymienionych badań (Guardian™1, Guardian™3 oraz Guardian™2) aktualne na dzień 1 września 2012 r.

W okresie objętym analizą zabiegom chirurgicznym poddano 33 pacjentów. Wykonano ogółem 41 zabiegów (15 dużych i 26 małych). Dobrą bądź doskonałą odpowiedź hemostatyczną uzyskano u wszystkich pacjentów, dla których dane były dostępne w okresie około zabiegowym.

W okresie okołoperacyjnym u żadnego z pacjentów poddanych zabiegowi nie stwierdzono wystąpienia inhibitora. Zdarzenia niepożądane (5 AEs) zarejestrowano jedynie w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych.

Oktokog alfa (Advate®) stosowany u pacjentów ≤ 26 r.ż., z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 14 badań klinicznych: *Tarantino 2004*, *Blanchette 2008*, *Negrier 2008*, *Den Uijl 2009*, *Takedani 2010*, *Zhang 2011*, *Auerswald 2012*, *Valentino 2012*, *ADVATE PASS*, *AHEAD study*, *Calvez 2014*, *RODIN study*, *Collins 2014* i *Hay 2014*, w których produkt leczniczy Advate® stosowano u pacjentów z hemofilią A. Należy podkreślić, że

populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z ciężką postacią hemofilii. W części włączonych badań analizowaną populację stanowią wyłącznie pacjenci z ciężką hemofilią (*RODIN study*, *Collins 2014*, *Calvez 2014*, *Hay 2014*, *Takedani 2010*). Niemniej jednak zdecydowano również o uwzględnieniu badań, w których kryterium włączenia obejmowało pacjentów z aktywnością

czynnika VIII $\leq 2\%$ (ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia) (Tarantino 2004, Blanchette 2008, Negrier 2008, Auerswald 2012, Valentino 2012) lub w których włączano pacjentów z hemofilią umiarkowaną do ciężkiej (AHEAD) lub łagodną do ciężkiej (Zhang 2011, Den Uijl 2009, ADVATE PASS), a sposób przedstawienia wyników uniemożliwił ekstrakcję wyników jedynie dla pacjentów z ciężką postacią choroby.

Do dwóch wieloośrodkowych badań typu *single-arm* włączono dzieci w wieku < 6 lat, nieleczone wcześniej lub minimalnie leczone czynnikiem VIII (Auerswald 2012) lub przyjmujące przed rozpoczęciem badania czynnik VIII jako profilaktykę lub leczenie krwawień (Blanchette 2008).

Populacje pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII włączono również do prospektywnych badań kohortowych: Calvez 2014, Collins 2014 oraz RODIN study.

W prospektywnym badaniu porównawczym Takedani 2010 populację docelową stanowili wyłącznie pacjenci dorośli, wyniki dla subpopulacji pacjentów dorosłych przedstawiono również w badaniu ADVATE PASS.

Wiek pacjentów włączonych do pozostałych badań mieścił się w zakresie od 0 do 80 lat. Sposób przedstawienia wyników w ww. badaniach uniemożliwił wyodrębnienie danych dla populacji docelowej (tj. ≤ 26 r.ż.) dlatego zdecydowano o przedstawieniu wyników dla całej populacji poszczególnych badań.

Cztery z analizowanych badań uwzględniających populacje mieszaną: den Uijl 2009, ADVATE PASS, AHEAD study oraz Hay 2014 to badania obserwacyjne, przy czym badanie Hay 2014 to obserwacyjne badanie kohortowe. Badania Negrier 2008 i Zhang 2011 to wieloośrodkowe próby kliniczne typu *single-arm*, natomiast badania Tarantino 2004 i Valentino 2012 zostały podzielone odpowiednio na 3 i 2 fazy, spośród których przynajmniej jedna została przeprowadzona w warunkach randomizowanej próby klinicznej.

Do większości badań na populacji mieszanej włączano pacjentów leczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII, jedynie w badaniu ADVATE PASS mogli brać udział również pacjenci nieleczeni. Stanowili oni ok. 4% populacji badania. Autorzy badania Zhang 2011 nie przedstawili

szczegółowych kryteriów włączenia/wykluczenia ani informacji pozwalających na weryfikację historii leczenia hemofili u poszczególnych pacjentów.

W badaniach Auerswald 2012 oraz Blanchette 2008 oktokog alfa stosowany był w ramach profilaktyki i leczenia krwawień oraz profilaktyki śródoperacyjnej u pacjentów wymagających zabiegu.

Mediana rocznego wskaźnika krwawień wśród pacjentów badania Auerswald 2012 wyniosła 4,83, natomiast w badaniu Blanchette 2008 między 4 a 4,4 u chorych stosujących lek w ramach profilaktyki oraz 24,4 u pacjentów przyjmujących lek wyłącznie na żądanie. Podczas trwania ww. badań krwawienia wystąpiły u 91% i 83% chorych odpowiednio w badaniach Auerswald 2012 i Blanchette 2008. Leczeniu poddano odpowiednio 81,7% i $> 86\%$ krwawień. Doskonałą bądź dobrą odpowiedź hemostatyczną uzyskano w przypadku $> 90\%$ leczonych krwawień. Brak odpowiedzi dotyczył $< 1\%$ krwawień.

W badaniu Auerswald 2012 wykonano ogółem 27 zabiegów operacyjnych. We wszystkich przypadkach, które zostały poddane ocenie osłabnięto doskonałą lub dobrą odpowiedź hemostatyczną. Natomiast w badaniu Blanchette 2008 zabiegom operacyjnym poddano 7 pacjentów, natomiast ocenie pod kątem odpowiedzi poddano 5 z nich. U 3 pacjentów wystąpiła doskonała lub dobra odpowiedź hemostatyczna.

Dodatkowo w badaniu Auerswald 2012 przedstawiono dane dotyczące indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów leczonych preparatem Advate®. Wystąpienie inhibitora czynnika VIII stwierdzono u 16 pacjentów badania, u 11 zastosowano indukcję tolerancji immunologicznej. Tolerancję immunologiczną udało się uzyskać u 8 z nich. W badaniu Blanchette 2008 nie stwierdzono wystąpienia inhibitora czynnika VIII.

W badaniu Auerswald 2012 AEs ogółem wystąpiły u 96% pacjentów. Liczba AEs innych niż ciężkie wyniosła 885 i 537 natomiast liczba SAEs to 46 i 15 odpowiednio w badaniach Auerswald 2012 i Blanchette 2008.

Pozostałe 3 badania na populacji pacjentów pediatrycznych (Calvez 2014, Collins 2014, RODIN study) raportowały dane dotyczące wystąpienia inhibitora u dzieci nieleczonych wcześniej

z zastosowaniem czynnika VIII. Odsetek pacjentów z inhibitorem kształtował się w zakresie 24% – 29%, przy czym wysokie miano inhibitora dotyczyło 11%–17,9% pacjentów.

W pozostałych badaniach na populacji mieszanej, włączonych do analizy, oktokog alfa stosowany był w ramach profilaktyki i/lub leczenia krwawień. W badaniu *Negrier 2008* obserwacja obejmowała jedynie okres około zabiegowy, natomiast w badaniu *Zhang 2011* lek podawano wyłącznie doraźnie, w przypadku wystąpienia krwawień.

Dane dotyczące rocznego wskaźnika krwawień przedstawiono w 4 badaniach: *Tarantino 2004*, *Den Uijl 12009*, *Valentino 2012* i *ADVATE PASS*. Mediana ABR mieści się w zakresie od 1,1 (*Valentino 2012*, profilaktyka) do 43,3 (*Valentino 2012*, leczenie doraźne). W pozostałych badaniach wartość mediany ABR wynosi od 2,6 (*ADVATE PASS*, profilaktyka) do 6,3 (*Tarantino 2004*).

Odsetek pacjentów badań *Tarantino 2004*, *Zhang 2011*, *Valentino 2012*, *ADVATE PASS*, u których wystąpiło krwawienie waha się od 59 – 100%. Doskonałą lub dobrą odpowiedź hemostatyczną uzyskano w >80% leczonych krwawień we wszystkich badaniach. Najwyższy odsetek doskonałych lub dobrych odpowiedzi zarejestrowano w badaniu *ADVATE PASS* – 95%. Najwyższy odsetek braku odpowiedzi zarejestrowano w badaniu *Valentino 2012* wśród pacjentów przyjmujących zmodyfikowaną profilaktykę (14,4%). Natomiast w badaniach *Tarantino 2004* oraz *Zhang 2011* nie stwierdzono braku odpowiedzi hemostatycznej. Odsetek krwawień, do opanowania których zastosowano pojedynczą infuzję mieści się w przedziale od 64–81% epizodów, w poszczególnych badaniach.

Dane dotyczące profilaktyki okołozabiegowej przedstawiono w badaniach *Negrier 2008* i *ADVATE PASS*. Śródoperacyjnie doskonałą lub dobrą odpowiedź hemostatyczną na lek osiągnięto w przypadku wszystkich operowanych i poddanych ocenie pacjentów. Ponadto w badaniu *ADVATE PASS* przedstawiono informacje odnośnie ITI. Indukcji IT zostało poddanych 2 pacjentów badania, w obu przypadkach indukcja zakończyła się sukcesem.

W analizowanych badaniach występowanie inhibitora czynnika VIII stwierdzono u 0–2% pacjentów. Zdarzenia niepożądane ogółem zarejestrowano u 0–93% pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 0–15% pacjentów analizowanych badań.

Wyniki dotyczące wyłącznie pacjentów dorosłych przedstawiono w badaniu *Takedani 2010* oraz w badaniu *ADVATE PASS* (w ocenie jakości życia). W próbie klinicznej *Takedani 2010* ocenie poddano efektywność kliniczną m.in. oktokogu alfa w populacji pacjentów poddanych zabiegowi ortopedycznemu. W trakcie 3/9 zabiegów u pacjentów przyjmujących *Advate®* zaszła konieczność iniekcji dodatkowego bolusa leku.

W badaniu *ADVATE PASS* ocenę jakości życia przez dorosłych pacjentów przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz SF-36. Nie zarejestrowano różnicy w ocenie jakości życia w obszarach dotyczących zdrowia fizycznego i psychicznego pomiędzy pacjentami przyjmującymi *Advate®* w ramach profilaktyki vs leczenie na żądanie. Nie stwierdzono również różnicy w ocenie jakości życia w obu wymienionych obszarach po zakończeniu 12-miesięcznego okresu leczenia.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że turoktokog alfa stosowany u pacjentów z hemofilią typu A, jest lekiem, który można uznać za terapię o korzystnym profilu bezpieczeństwa dobrze tolerowaną przez pacjentów.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu NovoEight® do często występujących zdarzeń niepożądanych ($\geq 1/100$, $< 1/10$) notowanych

w czasie leczenia zalicza się jedynie: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto stwierdzono nieliczne przypadki bezsenności, bólów i zawrotów głowy, nadciśnienia, obrzęku limfatycznego, zwiększenia częstości rytmu serca, wysypki, artropatii, sztywności w układzie ruchu oraz zaburzeń ogólnoustrojowych jak zmęczenie, gorączka i uczucie gorąca. W rzadkich przypadkach obserwowano reakcje nadwrażliwości lub

reakcje alergiczne. W trakcie terapii koncentratami czynnika VIII może dochodzić do pojawiania się inhibitorów czynnika VIII, co klasyfikowane jest jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna na podanie leku, niemniej jednak w przypadku turoktokogu alfa brak jest pełnych danych w zakresie oceny wymienionego punktu końcowego.

Przeszukiwanie stron internetowych instytucji zajmujących się zbieraniem danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków (URPL, EMA, URPL) zaowocowało jedynie odnalezieniem informacji, iż produkt leczniczy NovoEight® umieszczony został na liście leków objętych dodatkowym monitoringiem, jak każdy nowy czynnik krzepnięcia, dopuszczony do obrotu przez Komisję Wspólnot Europejskich. Dodatkowo charakter najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych rejestrowanych u $\geq 5\%$ pacjentów przyjmujących turoktokog alfa potwierdziły dane ze strony FDA.

[Redacted text block]

Wnioski

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej turoktokogu alfa (preparat NovoEight®) względem alternatywnej opcji terapeutycznych: koncentratu rekombinowanego czynnika VIII trzeciej generacji (Advate®) oraz koncentratu rekombinowanego czynnika VIII (Advate®) w pierwotnej profilaktyce krwawień w populacji nowozdiagnozowanych pacjentów ≤ 26 r.ż. z ciężką hemofilią A, nieleczonych wcześniej z zastosowaniem osoczopochodnego czynnika VIII.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono badanie *Martinowitz 2011*, w ramach którego porównano profile farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo stosowania obu opcji terapeutycznych. Otrzymane wyniki pozwoliły na wyciągnięcie wniosków o biorównoważności oraz braku różnic w profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych: NovoEight® i Advate®. Należy wziąć pod

[Redacted text block]

Mając na uwadze ograniczoną ilość dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania turoktokogu alfa zdecydowano o uwzględnieniu w analizowanym rozdziale badań I fazy, których głównym celem była ocena profilu farmakokinetycznego ocenianej interwencji.

W trakcie ww. badań nie zarejestrowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ani inhibitora czynnika VIII. Nie stwierdzono również widocznych zmian w parametrach laboratoryjnych oraz w ocenie funkcji życiowych. Pojedyncze zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej) oraz skórne (alergiczne zapalenie skóry). Ponadto odnotowano wystąpienie zapalenia jamy ustnej, zapalenia nosogardzieli oraz przypadek hipotensyjnego hiperglykemii.

uwagę fakt, że podobieństwo dwóch różnych koncentratów czynnika VIII pod względem parametrów farmakokinetycznych stanowi pierwszą ważną wskazówkę odnośnie ich efektywności klinicznej, która może być porównywana w dalszych badaniach klinicznych. Należy również wziąć pod uwagę ograniczenia przeprowadzonej analizy związane z faktem, iż oceny dokonywano po pojedynczej dawce leku, a liczebność populacji była mała, wynosiła 23 pacjentów.

Celem przedstawienia danych dotyczących efektywności klinicznej wymienionych produktów w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A zdecydowano o przygotowaniu odrębnych przeglądów systematycznych dla leków NovoEight® i Advate®. W tym celu do przeglądów włączono badania prospektywne z grupą kontrolną oraz badania

eksperymentalne typu *single-arm* i badania obserwacyjne (w tym kohortowe).

Wyniki dla punktów końcowych w ocenie skuteczności stosowania NovoEight® lub Advate® w populacji pacjentów pediatrycznych, leczonych wcześniej czynnikiem VIII wskazują na nieznacznie wyższą skuteczność NovoEight® w profilaktyce krwawień i porównywalną skuteczność w leczeniu krwawień w odniesieniu do Advate®. Mediana rocznego wskaźnika krwawień wśród pacjentów stosujących w ramach profilaktyki produkt leczniczy NovoEight® wynosiła 3,02 w grupie wiekowej < 12 lat i 3,96 w grupie wiekowej 12 – 17 lat i była nieznacznie niższa od wartości analizowanego parametru wśród pacjentów przyjmujących Advate® (4 – 4,4). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło krwawienie również był niższy w przypadku pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję (63-65% vs 83%). Sukces terapeutyczny (dobrą lub doskonałą odpowiedź hemostatyczną) uzyskano w przypadku >90% epizodów krwawień w obu populacjach pacjentów. Wydaje się, że profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji był porównywalny do Advate®. W populacjach leczonych porównywanymi interwencjami nie zarejestrowano pojawienia się inhibitora czynnika VIII, w badaniu z użyciem Advate® raportowano co prawda więcej AEs oraz więcej SAEs z porównaniem do NovoEight® jednakże mimo większej liczby AEs za związane z leczeniem uznano porównywalne liczby AEs.

Przeprowadzenie analogicznego porównania w oparciu o populację pacjentów >18 r.ż. jest ograniczone ze względu na brak danych ze strony produktu leczniczego Advate®. Można jedynie pośrednio wnioskować o wpływie interwencji na ocenę jakości życia przez pacjentów, który wydaje się być większy w przypadku pacjentów stosujących turoktokog alfa.

Ze względu na fakt, iż w populacji pacjentów włączonych do badań z zastosowaniem turoktokogu alfa nie wystąpił inhibitor nie była możliwa ocena skuteczności produktu w indukcji tolerancji immunologicznej.

Do przeglądu badań z zastosowaniem Advate® włączono również badanie analizujące efektywność kliniczną produktu leczniczego w populacji pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej lub

minimalnie leczonych czynnikiem VIII. Skuteczność i profil bezpieczeństwa leku okazał się nieznacznie gorszy niż w przypadku pacjentów przyjmujących wcześniej czynnik VIII.

W kontekście oceny bezpieczeństwa stosowania produktu w populacji docelowej dla niniejszej analizy duże znaczenie mają wyniki badań klinicznych analizujących częstość występowania inhibitora. Odsetek pacjentów z inhibitorem kształtował się na poziomie 24-29%. Należy jednak mieć na uwadze fakt, iż brak wcześniejszego leczenia stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia inhibitora.

W przypadku pozostałych badań z zastosowaniem Advate®, w populacji mieszanej, uzyskane wyniki w ocenie bezpieczeństwa są rozbieżne, co wynika z różnic w metodologii badań a co za tym idzie w raportowaniu zdarzeń niepożądanych. W ocenie skuteczności, wśród pacjentów stosujących Advate® mediana ABR mieściła się w zakresie 1,1 do 6,3 (dla profilaktyki), krwawienie wystąpiło u 59-100% pacjentów, natomiast doskonałą lub dobrą odpowiedź hemostatyczną osiągnięto w przypadku leczenia >80% epizodów krwawień.

Ze względu na dużą heterogeniczność odnośnie populacji wnioskowanie odnośnie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie wydaje się ograniczone.

Wydaje się, iż w świetle przedstawionych danych produkt leczniczy NovoEight® jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A., którzy byli już wcześniej leczeni czynnikiem VIII. Efektywność kliniczna obu porównywanych produktów leczniczych wydaje się być porównywalna. Potwierdzają to również informacje zawarte w streszczeniu EPAR dotyczącym leku NovoEight® (EMA/589429/2013): Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA stwierdził, że „wykazano skuteczność produktu NovoEight® w leczeniu epizodów krwawienia i zapobieganiu im, a jego działanie jest podobne do działania innych produktów zastępujących czynnik VIII. Uznano też, że profil bezpieczeństwa stosowania leku NovoEight® jest podobny do profili innych produktów zastępujących czynnik VIII”.

Pacjenci pediatryczni nieleczeni wcześniej czynnikiem VIII (stanowiący populację docelową

niniejszego przeglądu) stosujący NovoEight® stanowią przedmiot analizy badania klinicznego, które jest w toku. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż przedstawione w niniejszej analizie wyniki badań klinicznych stanowiły wystarczającą podstawę do rejestracji leku w szerokim wskazaniu tj. profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A, bez ograniczeń wiekowych.

Wg wytycznych EMA badanie z udziałem populacji pacjentów nieleczonych powinno rozpocząć się przed dopuszczeniem do obrotu, natomiast wyniki nie są niezbędne dla przebiegu samego procesu. Data rozpoczęcia adekwatnego badania dla NovoEight® to wrzesień 2012 r. (www.clinicaltrials.gov – NCT01493778).

We włączonych do przeglądu badaniach z użyciem NovoEight® nie zarejestrowano wystąpienia inhibitora czynnika VIII, zatem brak jest danych odnośnie stosowania ocenianej interwencji w indukcji tolerancji immunologicznej. Brak wystąpienia inhibitora związany jest z faktem, iż populację docelową analizowanych badań stanowili pacjenci wcześniej leczeni, u których ryzyko wystąpienia inhibitora jest niewielkie.

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu. Należy do chorób rzadkich, częstość występowania hemofilii A w Polsce oszacowano na 7 przypadków/100 000 osób. Najbardziej niebezpiecznym objawem ciężkiej hemofilii są samoistne krwawienia do narządów wewnętrznych czy jam ciała. Zagrożenie życia stanowią również rozległe krwawienia pourazowe. Należy podkreślić, iż życie i zdrowie pacjentów z hemofilią A zależy głównie od dostępności koncentratów czynników krzepnięcia, których wprowadzenie do lecznictwa zrewolucjonizowało leczenie hemofilii typu A.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi głównym celem w postępowaniu z chorym na hemofilię A powinna być efektywna profilaktyka krwawień do stawów i mięśni, profilaktyka okołoperacyjna oraz leczenie ostrych epizodów krwotocznych.

Powyższe cele realizowane są m.in. z zastosowaniem osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII. Na terenie Polski pacjenci zaopatrywani są w czynnik VIII w ramach

dwóch programów: oraz „Narodowy program leczenia hemofilii na lata 2012-2018”. Wnioskowane wskazanie dla ocenianej interwencji stanowi pierwotna profilaktyka chorych z ciężką hemofilią A. Zgodnie z *Zaleceniami postępowania w hemofilii A i B* pierwotna profilaktyka krwawień u chorych na ciężką hemofilię A powinna być rozpoczęta przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 roku życia, a stosowana co najmniej do ukończenia wieku kostnego. W Polsce pierwotna profilaktyka krwawień u pacjentów nowozdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej z użyciem osoczopochodnego czynnika VIII prowadzona jest w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” finansowanego przez NFZ. Populację docelową programu lekowego ogranicza obecnie kryterium wiekowe – dostępność czynnika VIII gwarantowana jest pacjentom do ukończenia 18 r.ż. Po tym okresie lek podawany jest wyłącznie w przypadku wystąpienia krwawienia. Należy zwrócić uwagę, iż graniczny wiek 18 lat jest niezwykle ważny z perspektywy społecznej, wiąże się bowiem z wieloma zmianami decydującymi o całym dalszym życiu pacjentów. Tymczasem przerwanie profilaktyki, a co za tym idzie zwiększona częstotliwość krwawień i ryzyko rozwoju atropatii hemofilowej wpływają na gwałtowne pogorszenie jakości życia pacjentów. Wydaje się zatem zasadne przesunięcie górnej granicy wieku pacjentów, dla których rekombinowany czynnik VIII co najmniej II generacji będzie świadczeniem gwarantowanym w ramach programu lekowego do 26 r.ż.

O wspomnianą zmianę w programie lekowym dotyczącą populacji pacjentów z ciężką hemofilią A wnioskuje Zleceniodawca. Powyższa modyfikacja jest uzasadniona również w świetle pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTM w zakresie poszerzenia przedziału wiekowego chorych z hemofilią B, kwalifikujących się do programu lekowego, do 26 r.ż..

Turoktokog alfa jest rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia VIII ze skróconą domeną B bez jakichkolwiek innych modyfikacji sekwencji aminokwasowej. Otrzymywany jest w wyniku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego i przygotowywany bez jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego zarówno w procesie hodowli komórek, oczyszczania jak również

tworzenia produktu końcowego. Zatem zastosowanie turoktokogu alfa wiąże się ze zniesieniem ryzyka zakażenia patogenami pochodzącymi z krwi dawcy. Mimo bowiem wdrożenia nowych, innowacyjnych metod pozyskiwania produktów osoczopochodnych nadal istnieje ryzyko związane z ich stosowaniem. Mimo znacznego postępu w dziedzinie metod inaktywacji wirusów, które mogą być obecne w ludzkiej krwi (np. HIV, HBV, HCV) regularnie pojawiają się doniesienia o nowych, nieznanych zagrożeniach. Mając na uwadze względy bezpieczeństwa, w wielu krajach całkowicie wyeliminowano stosowanie osoczopochodnych czynników krzepnięcia (Kanada, Szwecja, Irlandia, Islandia), a w innych krajach znacznie ograniczono ich stosowanie (USA, Wielka Brytania) na rzecz rekombinowanych czynników krzepnięcia.

Dodatkowo na podkreślenie zasługuje fakt, iż produkt leczniczy NovoEight® jest obecnie jedynym dostępnym na polskim rynku koncentratem rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji, który może być przechowywany w temperaturze powyżej 25°C. Zgodnie z ChPL, w okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej ≤30°C przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Jest to tym ważniejsze w świetle wyników badań dotyczących doświadczeń i preferencji dorosłych chorych z hemofilią A oraz opiekunów chłopców z hemofilią A w zakresie przechowywania i trwałości koncentratów czynnika krzepnięcia VIII. Dane dotyczące ww. aspektów przedstawiono w dyskusji do

niniejszego dokumentu, w oparciu o wyniki badania ankietowego *DiBenedetti 2014*. Ponad 77% ankietowanych stosowało rekombinowany czynnik VIII, co najmniej II generacji. Ankietowani wskazywali na niedogodności związane z koniecznością przechowywania stosowanych produktów w warunkach chłodniczych, a ponad połowa wskazała możliwość przechowywania leku w temperaturze pokojowej przez dłuższy czas za najważniejszy aspekt, który powinien być wzięty pod uwagę w przypadku pojawienia się na rynku nowego leku. Dodatkowo, szczegółowa analiza preferencji ankietowanych ankietowanych wykazała, że 81,8% pacjentów z hemofilią A oraz 48,5% opiekunów chłopców z hemofilią A uznało za bardzo interesujący aspekt przechowywania koncentratu czynnika VIII w temperaturze do 30°C przez okres do 12 miesięcy.

Powyższa cecha produktu stanowi nie tylko istotne udogodnienie dla pacjentów, ale zapewnia dostęp do leku ratującego życie w każdych warunkach, pozwalając uniknąć ryzyka obniżenia skuteczności w zakresie profilaktyki i leczenia krwawień na skutek nieprawidłowego przechowywania.

W świetle powyższych rozważań należy podkreślić, iż korzyść kliniczną ze stosowania ocenianej interwencji dostrzeżono już w wielu krajach europejskich (Austria, Dania, Francja, Holandia, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Szwajcaria, Włochy), podejmując decyzję o całkowitej refundacji produktu mimo stosunkowo niedawnej rejestracji leku (listopad 2013 r.).

4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

4.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

4.1.1. Populacja

Populację docelową w analizie stanowią nowozdiagnozowani pacjenci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi), kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień zgodnie z zapisami programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Szczegółowy opis obowiązującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [45] został przedstawiony w rozdziale 4.1.1.2.

Zgodnie z zapisem ww. programu lekowego, obecnie świadczeniem objęta jest grupa chorych do ukończenia 18 r.ż.

Jednak, w ślad za pozytywną rekomendacją Prezesa AOTM w zakresie poszerzenia przedziału wiekowego chorych z hemofilią B, kwalifikujących się do programu lekowego, do 26 r.ż. [59] Zleceniodawca wnioskuje o analogiczne zmiany w zapisie programu lekowego dotyczące pacjentów z hemofilią A [50]. Proponowany zapis Programu Lekowego stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

Biorąc pod uwagę powyższe, zasadne jest uwzględnienie w niniejszej analizie oprócz pacjentów pediatrycznych również populację pacjentów z zakresu wiekowego 18 – 26 lat.

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego NovoEight®, przedstawionej w ChPL dla ocenianej interwencji. Zgodnie bowiem z ChPL produkt leczniczy NovoEight® może być stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) we wszystkich grupach wiekowych.

Ponadto w analizie zostanie uwzględnione wskazanie: wywoływanie tolerancji immunologicznej pacjentów z ciężką hemofilią A powikłaną nowopowstałym inhibitorem.

Epidemiologia

Hemofilia A jest skazą krwotoczną dziedziczną jako cecha recesywna, sprzężona z płcią, która dotyczy głównie mężczyzn, podczas gdy kobiety są nosicielkami. Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi około 7/100 tys. [1]. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5000 męskich noworodków [2, 3]. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców [2, 3, 4]. U 30-50% chorych mutacja genu czynnika VIII występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny [1, 3].

Zgodnie z danymi warszawskiego Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (stan na dzień 1.07.2011) w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną w Polsce znalazło się 4 277 pacjentów, w tym 2 216 chorych z hemofilią A. W poniższej tabeli zestawiono dane na temat odnotowanej w rejestrze liczby chorych dotkniętych poszczególnymi postaciami hemofilii A [3, 4].

Tabela 1.
Liczba osób z poszczególnymi postaciami hemofilii A w Polsce (dorośli i dzieci) – stan na 1.07.2011

Rodzaj skazy krwotocznej	Liczba chorych wg danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
Ciężka postać hemofilii A	1 037
Hemofilia A powikłana inhibitorem	156
Umiarkowana postać hemofilii A	325
Łagodna postać hemofilii A	698
Łącznie hemofilia A	2 216

Według danych Narodowego Centrum Krwi liczba pacjentów (dorosłych i dzieci) dotkniętych hemofilią A przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia w ramach „Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011” w okresie 01.01-31.12.2009 r. wyniosła 1 658 chorych (w tym 146 z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora), zaś w okresie 01.01.-31.12.2010 r. – 1 836 chorych (w tym 171 z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora) [3, 4].

W poniższej tabeli przedstawiono dane Narodowego Centrum Krwi dotyczące liczebności populacji dzieci chorych na hemofilię A w Polsce w latach 2005-2012, z wyodrębnieniem poszczególnych subpopulacji [3].

Tabela 2.
Liczebność populacji dzieci (< 18 r.ż.) chorych na hemofilię w Polsce – dane Narodowego Centrum Krwi z 2010 i 2011 roku

Populacja	Liczba chorych wg danych NCK
Dzieci chore na hemofilię A w Polsce – dane do grudnia 2010 r.	
Pacjenci w wieku <18 r.ż. z hemofilią A	489
Pacjenci w wieku <18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A	340
Pacjenci w wieku <18 r.ż. z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora	26
Dzieci chore na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora w Polsce – dane przedstawione w „Narodowym Programie Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011” (dane do grudnia 2011 r.)	
Dzieci z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora	83

W tabeli poniżej zestawiono dane Narodowego Centrum Krwi na temat liczebności dzieci dotkniętych poszczególnymi postaciami hemofilii A w Polsce (stan na lipiec 2012 r.) [3].

Tabela 3.
Liczba dzieci z poszczególnymi postaciami hemofilii A w Polsce – dane NCK, stan na lipiec 2012

Postać skazy krwotocznej	Liczba chorych dzieci wg danych NCK
Postać ciężka	350
Postać umiarkowana	100

Postać skazy krwotocznej	Liczba chorych dzieci wg danych NCK
Postać łagodna	100
Łącznie	550

Poniższa tabela zestawia dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII [3].

Tabela 4.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D66 – dane NFZ, stan na 12.07.2012

Rok realizacji	Liczba PESELI z rozpoznaniem głównym D66
2010	2 095
2011	2 009
2012	1 252

Szczegółowe oszacowanie populacji docelowej zostało przedstawione w odrębnym dokumencie „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) stosowanego w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów ≤26 r.ż. z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” [51].

4.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (cz. VIII) w osoczu [1, 9].

Kod ICD-10: D.66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII.

Etiologia i patogeneza

Czynnik VIII to glikoproteina syntetyzowana w głównej mierze w hepatocytach, ale również w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. To jeden z największych (2351 aminokwasów, masa cząsteczkowa 293 kDa), a zarazem najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, który występuje w krwiobiegu w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda. Czynnik von Willebranda chroni czynnik VIII przed przedwczesną degradacją proteolityczną i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Czas biologicznego półtrwania czynnika VIII wynosi ok. 12 h [9].

Gen czynnika VIII (186 000 par zasad) znajduje się na długim ramieniu chromosomu X. W intronie 22 (IVS22) tego genu obecne są dwa dodatkowe geny F8A i F8B. F8A transkrybowany jest w odwrotnym kierunku do genu czynnika VIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem czynnika VIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane [9].

Najczęściej występująca mutacja, odpowiadająca za ciężką hemofilię A (ok. 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1-22 (wraz z intronami) w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej między genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem czynnika VIII. Inne defekty odpowiadające za hemofilię A to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, w 15% nonsensowne), z których ok. 5% stanowią duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1. Wynikiem mutacji może być: brak syntezy czynnika VIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka [1, 9].

Klasyfikacja i obraz kliniczny

W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika VIII w osoczu wyróżnia się trzy postaci hemofilii A: ciężką, umiarkowaną i łagodną. W tabeli poniżej zestawiono klasyfikację oraz główne objawy poszczególnych postaci hemofilii A [9].

Tabela 5.
Klasyfikacja hemofilii A [9]

Postać	Aktywność czynnika VIII	Główne objawy	Charakterystyka
Ciężka	<0,01 IU/ml (<1% normy)	wylewy krwi do stawów	Zwykle zaczynają pojawiać się w wieku 2–3 lat. Najczęściej umiejscawiają się w stawach kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych i są wynikiem niewielkich urazów. Potem dominują krwawienia samoistne. Powtarzające się krwawienia do stawów są przyczyną ich postępującego zwyrodnienia.
		krwawienia do mięśni	Samoistne bądź pourazowe, najczęściej lokalizują się w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach oraz w mięśniu biodrowo-łędźwiowym. Bardzo często powstały krwiak uciska na naczynia krwionośne i nerwy. Wynikiem źle leczonych krwawień do mięśni może być, np. niedokrwienny przykurcz Volkmana – następstwo krwiaka w grupie mięśni zginaczy przedramienia, porażenie nerwu biodrowego w następstwie wylewu krwi do mięśnia biodrowo-łędźwiowego oraz stopa końska – po uszkodzeniu nerwu strzałkowego tylnego przez krwiak zlokalizowany w mięśniu brzuchatym łydki. Zaotrzewnowe wylewy do prawego mięśnia biodrowo-łędźwiowego mogą być mylnie rozpoznane jako zapalenie wyrostka robaczkowego.
		krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej	Mogą uciskać na drogi oddechowe. Szybkie rozpoczęcie leczenia zapobiega konieczności intubacji lub tracheostomii.
		krwiomocz	Może być wywołany kamcią układu moczowego. Nierzadko towarzyszy mu ból w okolicy lędźwiowej. W przypadku dużego nasilenia może prowadzić do istotnej klinicznie niedokrwistości.

Postać	Aktywność czynnika VIII	Główne objawy	Charakterystyka
		krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Najczęściej związane z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, bądź z zapaleniem krwotocznym błony śluzowej żołądka. U pacjentów z wieloletnim zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) źródłem krwawienia mogą być żyłki przełyku lub dna żołądka wywołane nadciśnieniem w układzie żyły wrotnej w przebiegu pozapalnej marskości wątroby.
		krwawienie śródczaszkowe	Występują u około 5% chorych i są obciążone dużą śmiertelnością, zajmując jedno z pierwszych miejsc wśród przyczyn zgonów chorych na ciężką hemofilię.
		krwawienie po usunięciu stałego zęba lub migdałków i krwawienia z ran operacyjnych u pacjentów, którzy nie otrzymali odpowiedniego leczenia hemostatycznego	Często bardzo obfite, mogą pojawić się po upływie kilku godzin od zabiegu i nieleczone prowadzą do wykrwawienia pacjenta.
Umiarkowana	0,01-0,05 IU/ml (1-5% normy)	wylewy krwi do stawów	Są mniej częste niż w ciężkiej hemofilii i zazwyczaj występują w następstwie urazów. Dotyczą zwykle jednego lub dwóch stawów i rzadko prowadzą do ich zwyrodnienia.
		krwawienia do mięśni	Występują bardzo rzadko.
		krwawienia pourazowe	Zamknięte i otwarte są tak samo niebezpieczne jak w ciężkiej hemofilii.
Łagodna	>0,05-<0,50 IU/ml (>5-50% normy)	nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych	Praktycznie nie występują krwawienia do stawów i mięśni. Pacjenci z aktywnością cz. VIII powyżej 25% normy zazwyczaj prowadzą normalny tryb życia, nie wiedząc o istnieniu skazy, która może ujawnić się dopiero w trakcie operacji chirurgicznej lub w następstwie urazu.

Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych, dokładnie zebranego wywiadu rodzinnego oraz wyników badań laboratoryjnych. Zgodnie z aktualnymi *Polskimi Zaleceniami postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia* [9] przy rozpoznawaniu hemofilii A należy kierować się następującymi zasadami:

- każdy pacjent z objawami klinicznymi mogącymi odpowiadać hemofilii, każdy noworodek z rodziny, w której występuje lub występowała hemofilia, a także każdy pacjent (zwłaszcza noworodek lub dziecko) z istotnymi odchyleniami od normy w testach przesiewowych hemostazy, powinni zostać skierowani do ośrodka medycznego zajmującego się diagnostyką i leczeniem wrodzonych skaz krwotocznych;

- wykazanie zmniejszonej aktywności czynnika VIII w osoczu jest niezbędnym warunkiem rozpoznania hemofilii A;
- aktywność czynnika VIII w okresie noworodkowym jest porównywalna z jego aktywnością u osób dorosłych, a zatem rozpoznanie hemofilii A u noworodka ze zmniejszoną aktywnością czynnika VIII jest w pełni uzasadnione;
- oznaczeń aktywności czynnika VIII w osoczu należy dokonywać metodą jednostopniową koagulacyjną lub dwustopniową z użyciem substratu chromogennego;
- w przypadku stwierdzenia zmniejszonej aktywności czynnika VIII przy negatywnym wywiadzie rodzinnym hemofilii A należy oznaczyć aktywność i zawartość antygeny czynnika von Willebranda;
- w miarę możliwości należy dążyć do określenia mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie hemofilii A.

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

Powikłania i rokowanie

Powikłania związane z hemofilią dzieli się na powikłania samej choroby oraz powikłania leczenia substytucyjnego.

Powikłania hemofilii

Do powikłań choroby zalicza się przewlekłe zapalenie błony maziowej, artropatię hemofilową i pseudoguzę hemofilową.

Przewlekłe zapalenie i przerost błony maziowej stawu następuje w wyniku powtarzających się krwawień do stawu. Staw jest obrzęknięty, lecz zwykle niebolesny. Przerost błony maziowej stawu potwierdza się badaniem USG i MRI, zaś stopień zniszczenia chrząstki i kości ocenia się w badaniu MRI lub w badaniu radiogramem przeglądowym (RTG) [9].

Utrzymujące się przewlekłe zapalenie błony maziowej oraz powtarzające się wylewy krwi do stawu powodują nieodwracalne zniszczenia chrzęstnych i kostnych struktur stawu. Dochodzi do włóknienia a z czasem znacznego ograniczenia ruchomości stawu i jego deformacji. W konsekwencji zanikają sąsiadujące grupy mięśniowe. Opisane zjawiska noszą nazwę artropatii hemofilowej. U większości dorosłych chorych na ciężką postać hemofilii w Polsce stwierdza się zaawansowaną artropatię, będącą przyczyną kalectwa [1, 9].

Pseudoguzę są wynikiem źle leczonych lub nieleczonych krwawień do tkanek miękkich znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie kości. Powiększający się krwiak (pseudoguz) uciskając na nerwy i naczynia powoduje destrukcję kości. Pseudoguz najczęściej umiejscawia się w miednicy i udzie. Potwierdzenie rozpoznania pseudoguzu dokonywane jest przy pomocy technik obrazowych (RTG, USG, CT, MRI) [9].

Powikłania leczenia substytucyjnego hemofilii

Obecnie najpoważniejszym powikłaniem leczenia substytucyjnego hemofilii są inhibitory czynnika VIII. Nie bez znaczenia jest również zagrożenie wirusologiczne związane ze stosowaniem czynników krzepnięcia.

Inhibitor, inaczej krążący koagulant czynnika VIII to poliklonalne alloprzeciwciało, które pojawia się u części chorych na hemofilię A jako odpowiedź na podawany dożylnie koncentrat czynnika VIII. Zgodnie z *Zasadami postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem* [10] badanie przesiewowe pod kątem obecności inhibitora w ciężkiej hemofilii A należy wykonywać po każdym 10 dniach ekspozycji na czynnik VIII lub co 3 miesiące (zależnie co nastąpi wcześniej) aż do osiągnięcia 50 dni ekspozycji na czynnik VIII. Pomiędzy 50 i 150 dniem ekspozycji zaleca się powtarzanie badań w kierunku inhibitora co 3 miesiące, a następnie co 6-12 miesięcy oraz przed każdym zabiegiem chirurgicznym i w przypadku nieskuteczności leczenia substytucyjnego z zastosowaniem standardowych dawek niedoborowego czynnika krzepnięcia. W łagodnej hemofilii badania przesiewowe pod kątem obecności inhibitora należy wykonywać po każdym intensywnym leczeniu substytucyjnym. Do przesiewowego badania inhibitorów w hemofilii należy stosować metodę opartą o pomiar APTT (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time* – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji). Z kolei do oznaczania miana inhibitora należy stosować metodę Bethesda, najlepiej w modyfikacji Nijmegen. Stwierdzenie skróconego czasu biologicznego półtrwania lub zmniejszonego stopnia odzyskiwania *in vivo* czynnika VIII u pacjentów otrzymujących przewlekłe profilaktyczne wstrzyknięcia czynnika VIII powinno być sygnałem do natychmiastowego oznaczenia miana inhibitora. U pacjentów ze stwierdzoną obecnością inhibitora czynnika VIII należy co 3 miesiące oznaczać jego miano. Pozwala to na zapewnienie najlepszego leczenia chorego w przypadku pilnego zabiegu operacyjnego lub wystąpienia krwawienia.

Zależnie od siły odpowiedzi immunologicznej ustroju na wstrzykiwany dożylnie czynnik VIII inhibitory dzieli się na silne (maksymalne miano przeciwciał przekracza 5 jednostek Bethesda w mililitrze (BU/ml)) i słabe (miano przeciwciał <5 BU/ml). Analogicznie, pacjentów dzieli się na silnie i słabo reagujących na antygen. Im większe miano inhibitora tym szybsza inaktywacja czynnika VIII. Zaprzeszczenie podawania czynnika VIII przez okres ponad 6-12 miesięcy może spowodować zmniejszenie lub zanik miana inhibitora. Jednak w przypadku pacjentów silnie odpowiadających na antygen w ciągu 5-7 dni po ponownej ekspozycji na antygen dochodzi do odpowiedzi anamnesticznej czyli ponownego wzrostu miana inhibitora powyżej 5 BU/ml [10].

Wystąpienie inhibitora u chorych na ciężką hemofilię nie zwiększa częstotliwości krwawień i nie zmienia ich lokalizacji. Jednak obecność inhibitora poprzez utrudnianie lub uniemożliwienie leczenia substytucyjnego krwawień prowadzi m.in. do szybszego postępu artropatii hemofilowej. Wystąpienie inhibitora w łagodnej postaci hemofilii A powoduje pojawienie się samoistnych wylewów krwi (zwykle nieobecnych w łagodnej hemofilii) i zmniejszenie się aktywności niedoborowego czynnika VIII w osoczu chorego do wartości <1% normy [10].

Szacuje się, że inhibitor czynnika VIII pojawia się u 30% pacjentów z ciężką hemofilią A i 0,9-7% chorych z postacią umiarkowaną i łagodną (zapadalność). Z uwagi na możliwość samoistnego zaniku inhibitora bądź jego eliminacji dzięki immunotolerancji szacuje się, iż występowanie

inhibitora czynnika VIII dotyczy 5-7% pacjentów z hemofilią A. Większość inhibitorów w hemofilii A pojawia się we wczesnym dzieciństwie, zwykle po kilku-kilkunastu dniach ekspozycji na koncentrat czynnika VIII. Zgodnie z obserwacjami, okres zwiększonej zapadalności na inhibitory czynnika VIII wśród chorych na hemofilią A to również szósta dekada życia [10].

Do niemodyfikowalnych czynników ryzyka zalicza się: ciężką postać hemofilii, czynniki dziedziczne (predyspozycja do wytworzenia inhibitora u członków rodziny), przynależność do rasy czarnej, niektóre mutacje genu czynnika VIII (duże delecje, inwersje, zwłaszcza intronu 22 i stop mutacje). Natomiast wśród modyfikowalnych czynników ryzyka wymienia się: oddziaływanie między limfocytami T i B, duże dawki czynnika krzepnięcia podawane w trakcie zabiegów chirurgicznych oraz poważnych krwawień, stan zapalny i duże urazy, pierwsze 20-50 dni ekspozycji na czynnik krzepnięcia [49].

Czynniki krzepnięcia stosowane w leczeniu hemofilii A pozyskiwane są z osocza dawców (czynniki osoczopochodne) lub wytwarza się je z użyciem metod inżynierii genetycznej (czynniki rekombinowane). O ile w przypadku obu rodzajów czynników krzepnięcia można mówić o porównywalnej skuteczności to kwestia bezpieczeństwa stosowania produktów krwiopochodnych pozostaje dyskusyjna. Stosowanie preparatów krwiopochodnych nadal bowiem związane jest z niewielkim ryzykiem przeniesienia patogenów pochodzących z krwi dawcy [46].

Wdrożone obecnie metody inaktywacji są co prawda wysoce skuteczne wobec wirusów HIV, HBV i HCV, niemniej jednak ciągle pojawiają się doniesienia o nowych czynnikach infekcyjnych. Nie można zatem przewidzieć czy w przyszłości nie pojawią się nowe wirusy, które nie są obecnie znane. Należy również zaznaczyć, że badania serologiczne dawców krwi nie pozwalają na identyfikację wszystkich zakażonych osób, nawet znanymi czynnikami infekcyjnymi. Wynika to z faktu, iż we wczesnym etapie choroby może nie dochodzić jeszcze do powstania przeciwciał (serokonwersja) [46].

Zgodnie z przeprowadzonymi badaniami, około 80% chorych na ciężką hemofilią A lub B urodzonych przed 1991 rokiem jest zakażona HCV, a około 10% - HBV [9]. Zgodnie z zaleceniami, markery zakażenia HCV, HBV i HIV powinny być sprawdzane raz w roku u każdego pacjenta z hemofilią [9].

Rokowanie

Rokowanie co do życia i zdrowia chorych na hemofilią A jest korzystne pod warunkiem odpowiedniego leczenia substytucyjnego [1]. Oczekiwana średnia długość życia chorego na ciężką postać hemofilii na początku XX wieku wynosiła 11 lat, w latach 70-tych wzrosła do 55-63 lat. Na początku lat 80-tych XX wieku fala zakażeń wirusem HIV spowodowała obniżenie oczekiwanej długości życia w populacji chorych na hemofilią do 49 lat. Dzięki wprowadzeniu procesów inaktywacji wirusów (począwszy od 1985 roku) oczekiwana średnia długość życia chorego na ciężką postać hemofilii w XXI wieku zbliżyła się do średniej ogólnej populacji w krajach wysokorozwiniętych. Na tak znaczącą poprawę wpłynęły m.in. zmiana modelu opieki, postęp w zakresie badań genetycznych i preparatów czynników krzepnięcia, wprowadzenie nowych metod leczenia i wspomniana poprawa bezpieczeństwa koncentratów czynników krzepnięcia [11].

4.1.1.2. Istniejąca praktyka i polskie wytyczne postępowania klinicznego

Leki hamujące krwawienia w hemofilii

Hemofilia to choroba nieuleczalna, gdyż jak dotąd nie znaleziono leczenia przyczynowego tej skazy. Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się:

- liofilizowane koncentraty czynnika VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne);
- liofilizowane koncentraty czynnika VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane);
- 1-deamino-8-D-argininowazopresynę (DDAVP) czyli desmopresynę;
- leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne [9].

Osoczopochodne (ang. *plasma derived, pd*) koncentraty czynnika VIII

Wytwarzane są z puli osocza pobranego od wielu dawców. W toku produkcji poddaje się je oczyszczaniu z domieszek białek za pomocą chromatografii oraz procedurom inaktywacji lub eliminacji wirusów. Zależnie od zastosowanej technologii wytwarza się koncentraty zawierające czynnik von Willebranda lub koncentraty pozbawione tego czynnika [9].

Rekombinowane (ang. *recombinant, r*) koncentraty czynnika VIII

Rekombinowane koncentraty czynnika VIII wytwarzane są przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen VIII czynnika krzepnięcia. Uwalniane do podłoża hodowlanego rVIII oczyszcza się metodami chromatografii immunopowinowactwa i stabilizuje za pomocą związków białkowych lub cukrowych. Koncentraty rVIII nie zawierają czynnika von Willebranda. W toku produkcji rekombinowane czynniki krzepnięcia poddawane są procedurom inaktywacji wirusów. Nie odnotowano dotąd żadnego przypadku przeniesienia cząstek zakaźnych przez rekombinowane koncentraty czynnika VIII [9].

Z uwagi na odmienne metody produkcji rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia stosuje się następujący podział preparatów krzepnięcia [12]:

1. Rekombinowane czynniki krzepnięcia I generacji – przykładem jest zarejestrowany w Polsce preparat Recombinate®. W procesie jego wytwarzania wykorzystuje się zarówno albuminy zwierzęce (proces hodowli komórkowej w bioreaktorze) jak i ludzkie (stanowiące stabilizator gotowego leku). Albumina ludzka uzyskiwana jest z osocza metodą frakcjonowania Cohna. Selekcja zwierząt i rygorystyczne zasady oczyszczania ograniczają do minimum ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych.
2. Rekombinowane czynniki krzepnięcia II generacji – produkowane w podobny sposób jak czynniki I generacji, przy czym w gotowym produkcie wyeliminowano zawartość albuminy ludzkiej zastępując ją sacharozą. Wpływa to na podwyższenie bezpieczeństwa

mikrobiologicznego gotowego leku. Przykładem tej klasy czynnika krzepnięcia zarejestrowanego w Polsce jest Kogenate®.

3. Rekombinowane czynniki krzepnięcia III generacji – z procesu przygotowania, produkcji i formułacji czynnika wyeliminowano dodatek jakichkolwiek komponentów osoczopochodnych zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych. A zatem poprawiony został margines bezpieczeństwa w porównaniu do czynników II generacji. Do tej klasy czynników zalicza się preparaty Advate® oraz ReFacto® i NovoEight®.

Desmopresyna

Jest pochodną hormonu antydiuretycznego, której mechanizm działania polega na stymulacji uwalniania magazynowanych w śródbłonku naczyniowym czynnika VIII i czynnika von Willebranda prawdopodobnie poprzez pobudzenie receptorów wazopresynowych typu 2 w szlaku zależnym od cAMP [9].

Leki wspomagające

Leki antyfibrynolityczne – stosowane w hamowaniu krwawień śluzówkowych w obrębie jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego i dróg rodnych (u objawowych nosicieli hemofilii). Dostępne analogi lizyny o właściwościach hamujących fibrynolizę i stabilizujących skrzep, podawane dożylnie lub doustnie to kwas epsilon-aminokapronowy oraz kwas traneksamowy [1, 9].

Środki hemostatyczne do stosowania miejscowego – gąbka żelatynowa, odwodniona celuloza, regenerowana utleniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina, żele płytkowe. Wyżej wymienione środki wspomagają proces krzepnięcia krwi, a ich działanie polega na wytworzeniu rusztowania do tworzenia się skrzepu oraz na niewielkim ucisku mechanicznym powierzchni rany. Stosowane są w chirurgii ogólnej, ortopedycznej i stomatologicznej [1, 9].

Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, zapobieganie krwawieniom w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się jako profilaktykę a stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – jako leczenie na żądanie [9].

Profilaktyka

Wyróżnia się następujące rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii A:

- pierwotna (u chorych na ciężką hemofilię) – regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 roku życia, w celu prewencji artropatii; czas stosowania – co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego;
- wtórna (u chorych na ciężką hemofilię) – regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII, rozpoczęte po wystąpieniu ≥ 2 krwawień do stawu/stawów lub w wieku >2 lat, w celu zmniejszenia tempa postępu artropatii; czas stosowania – co najmniej do 18 r.ż.;

- krótkoterminowa (u chorych na ciężką hemofilię) - regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII u chorego z artropatią hemofilową, w celu:
 - zahamowania powtarzających się krwawień do określonego stawu (ang. *target joint*); czas stosowania: kilka tygodni – kilka miesięcy;
 - zapobiegania krwawieniom do stawów w okresie fizjoterapii.
- okołoperacyjna (niezależnie od postaci hemofilii) - podawanie koncentratu czynnika VIII, a w łagodnej hemofilii A także desmopresyny, rozpoczęte przed operacją chirurgiczną i stosowane do zagojenia rany, w celu prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym [9].

Zgodnie z *Zasadami postępowania w hemofilii A i B* zawartymi w *Polskich Zaleceniach postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia* [9] profilaktyka stosowana w hemofilii A powinna być prowadzona według następujących wytycznych:

1. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień.
2. Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek czynnika VIII w ramach pierwotnej profilaktyki. W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania czynnika VIII stosowane w pierwotnej profilaktyce u chorych na ciężką hemofilią A.

Tabela 6.
Dawki czynnika VIII stosowane w pierwotnej profilaktyce u chorych na ciężką hemofilią A [9]

Model pierwotnej profilaktyki	Schemat dawkowania
Duże dawki (Malmö)	25–40 IU/kg mc., 3 razy w tygodniu
Średnie dawki (holenderski)	15–25 IU/kg mc., 2 lub 3 razy w tygodniu
Eskalacji dawek (kanadyjski)	Etap 1: 50 IU/kg mc., 1 raz w tygodniu <i>jeśli nieskuteczny</i> Etap 2: 30 IU/kg mc., 2 razy w tygodniu <i>jeśli nieskuteczny</i> Etap 3: 25 IU/kg mc., co drugi dzień; ewentualne zwiększenie dawek w przypadku utrzymującej się skłonności do krwawień

U części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Część pacjentów wymaga jednak większych dawek i/lub częstszego ich podawania.

3. Pierwotną profilaktykę należy stosować co najmniej do 18 r.ż., choć u części pacjentów zaprzestanie profilaktycznego stosowania czynnika VIII nie będzie możliwe z powodu nawracających krwawień.
4. Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u pacjentów nie objętych profilaktyką.

5. U pacjentów nie objętych pierwotną profilaktyką należy dążyć do włączenia wtórnej profilaktyki. Dawki czynnika VIII w pierwotnej i wtórnej profilaktyce są takie same.
6. Decyzje o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki czynnika VIII, zastosowaniu lub nie włączenia do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii.
7. W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci powinni być poddawani regularnym badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia.
8. Nowoczesne leczenie hemofilii, niezależnie od tego czy polega na profilaktyce czy na stosowaniu koncentratów w trybie „na żądanie”, opiera się na terapii domowej. Początkowo rodzice, a następnie sami pacjenci powinni nabyć umiejętności wykonywania dożylnych wstrzyknięć koncentratów czynników krzepnięcia.
9. W przypadku często nawracających krwawień do określonego stawu lub mięśnia u pacjenta nie objętego pierwotną ani wtórną profilaktyką, należy zastosować przez kilka tygodni lub miesięcy regularne wstrzyknięcia czynnika VIII (tzw. krótkoterminowa profilaktyka) w celu zahamowania krwawień. W okresie krótkoterminowej profilaktyki należy stosować fizjoterapię, która przyspiesza powrót do zdrowia.
10. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią, który przebył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową wtórną profilaktykę z zastosowaniem koncentratów czynnika VIII.

Leczenie

Polskie Zalecenia przy wyborze koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych w leczeniu krwawień w hemofilii A [9] przedstawiają się następująco:

1. W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów.
2. Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza dzieci oraz wszystkich pacjentów, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.
3. W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik von Willebranda. Decyzję o zastosowaniu takich koncentratów podejmuje klinicysta z dużym doświadczeniem w leczeniu hemofilii.
4. Lekiem hemostatycznym z wyboru w leczeniu krwawień u chorych na łagodną hemofilią A jest desmopresyna. Jeśli odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca lub występują

przeciwwskazania do stosowania desmopresyny lub pojawiają się działania niepożądane po jej zastosowaniu, zachodzi konieczność włączenia leczenia substytucyjnego.

5. Nie poddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone i krioprecypitat nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia a liofilizowane koncentraty nie są dostępne.
6. W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak inhibitory fibrynolizy i hemostatyczne środki działające miejscowo.

W zależności od sytuacji klinicznej dawkowanie koncentratów czynnika VIII jest zróżnicowane. Z uwagi na fakt, iż dożylne wstrzyknięcie 1 IU czynnika VIII na 1 kg m.c. powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu biorcy przeciętnie o 2%, należną dawkę czynnika VIII oblicza się wg wzoru:

dawka [IU] = pożądane zwiększenie aktywności czynnika VIII w osoczu biorcy [%] x masa ciała [kg] x 0,5

Częstotliwość dawek wynika z czasu biologicznego półtrwania czynnika VIII, który wynosi ok. 12 h. W związku z powyższym, w zależności od sytuacji klinicznej wstrzyknięcia powtarza się co 8, 12 lub 24 godziny.

W poniższej tabeli przedstawiono sugerowane w *Polskich Zaleceniach postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia* [9] dawkowanie czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilią A.

Tabela 7.
Dawki czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilią A[9]

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII [% normy]	Dawka koncentratu [I/kg m.c.]	Czas leczenia [dni]
Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł	40-60	20-30	1-2, jeśli efekt zbyt słaby zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia
Mięsień biodrowo-łędźwiowy: -początkowo -następnie	80-100 30-60	40-50 15-30	1-2 3-5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Centralny układ nerwowy/głowa: -początkowo -następnie	80-100 50	40-50 25	1-7 8-21, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi:	80-100	40-50	1-7

Wskazania	Wymagana aktywność czynnika VIII [% normy]	Dawka koncentratu [I/kg mc.]	Czas leczenia [dni]
-początkowo -następnie	50	25	8-14
Krwawienie z przewodu pokarmowego:			
-początkowo	80-100	40-50	1-6
-następnie	50	25	7-14
Istotny klinicznie krwiomocz	50	25	3-5
Głębokie zranienia	50	25	5-7
Operacje chirurgiczne:	80-100	40-50	
-przed operacją	60-80	30-40	1-3
-po operacji	40-60	20-30	4-6
	30-50	15-25	7-14
Usuwanie zębów*	50	25	Jednorazowo przed zabiegiem

* od dnia ekstrakcji przez kolejne 7-10 dni lek antyfibrynolityczny np. kwas traneksamowy w dawce 10-15 mg/kg mc. co 8 h.

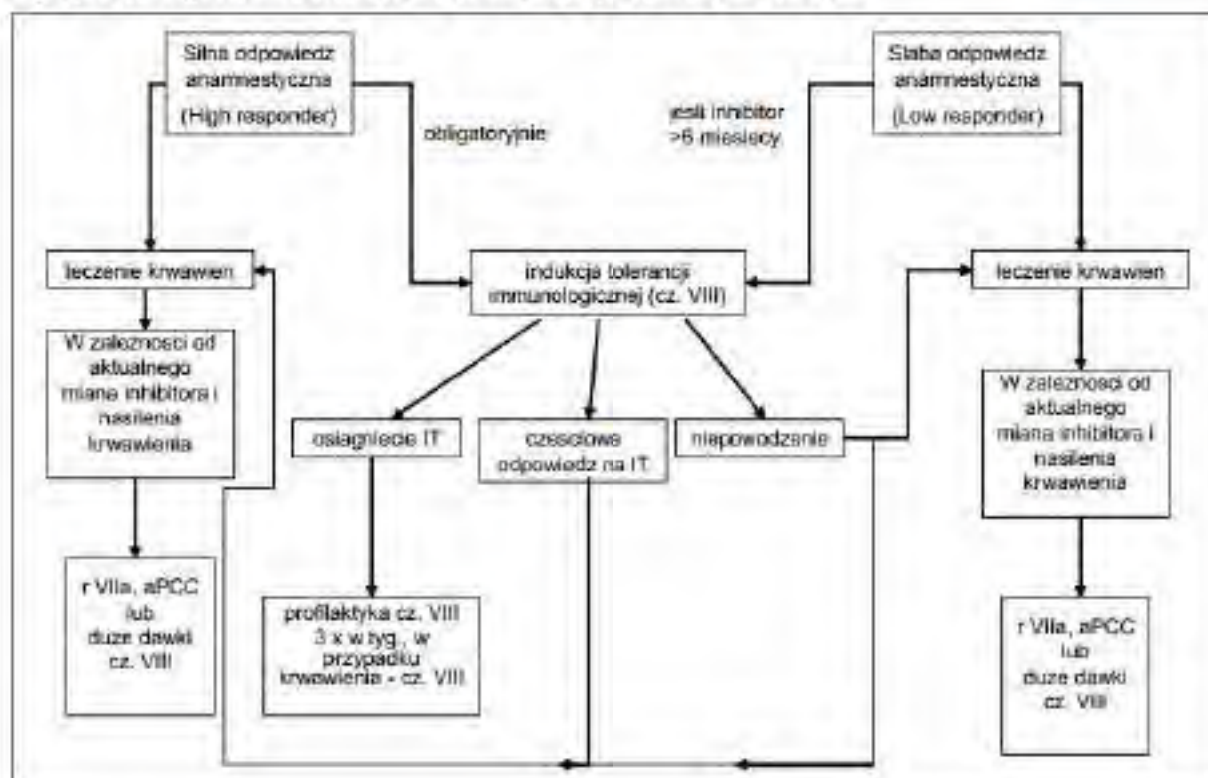
Koncentraty czynnika VIII lub desmopresyna powinny być wstrzyknięte jak najszybciej po wystąpieniu krwawienia. Pacjent z krwawieniem niepoddającym się leczeniu w warunkach domowych, zagrażającym życiu, wiążącym się z silnym bólem bądź urazem, o dużym nasileniu, a zwłaszcza lokalizującym się w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej – musi być hospitalizowany. Leczenie substytucyjne ciężkich krwawień należy monitorować oznaczeniami aktywności czynnika VIII w osoczu pacjenta. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie substytucyjne, zawsze należy przeprowadzić badania w kierunku inhibitora czynnika VIII [9].

Strategia leczenia w hemofilii A powikłanej inhibitorem

Nadrzędnym celem leczenia hemofilii powikłanej inhibitorem jest trwała eliminacja inhibitora, a doraźnym – hamowanie krwawień [10]. Trwałą eliminację inhibitora udaje się uzyskać u części chorych przez zastosowanie tzw. immunotolerancji. Wybór sposobu postępowania w hamowaniu krwawień zależy od miana inhibitora, rodzaju odpowiedzi anamnestycznej i stopnia nasilenia krwawienia. Poniższy schemat stanowi algorytm postępowania z chorym na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII [10].

Wykres 1.

Algorytm postępowania z chorym na hemofilią A powikłaną inhibitorem



Immunotolerancja

Powstanie tolerancji immunologicznej (ang. *immune tolerance*, IT) wobec czynnika VIII to stan równoznaczny z eliminacją inhibitora z krwiobiegu uzyskiwany dzięki regularnym wstrzyknięciom czynnika VIII. W poniższej tabeli przedstawiono najczęściej stosowane protokoły wywołania IT wobec czynnika VIII [10].

Tabela B. Najczęściej stosowane protokoły wywołania tolerancji immunologicznej (IT)[10]

Nazwa protokołu	Sposób stosowania
Bonn	Faza 1 Czynnik VIII 100-150 IU/kg co 12 h Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny 50-100 IU/kg co 12 h Faza 2 Stopniowe zmniejszanie dawki od momentu znormalizowania biologicznego czasu półtrwania (T1/2) VIII:C (aktywność koagulacyjna czynnika VIII)
Van Creveld	Dawka neutralizująca: 25-50 IU/kg co 12 h przez 1-2 tygodnie Dawka odczuwająca: 25 IU/kg co 48h do uzyskania IT
Malmö	W momencie wdrażania protokołu miarę Inhibitora musi być mniejsze niż 10 BU/ml; gdy jest większe należy przeprowadzić zabieg zewnątrzustrojowej adsorpcji na białku A gronkowca (<i>Staphylococcus aureus</i>), a następnie: Ciągły dożylny wlew czynnika VIII w dawce zapewniającej utrzymania VIII:C na poziomie 30% normy przez okres 10-14 dni Cyklofosfamid 12-15 mg/kg i.v. (dni 1-2) Cyklofosfamid 2-3 mg/kg i.v. (dni 3-10) Dożylne immunoglobuliny 2,5-5,0 g w dniu 1 i 0,4 g/kg/24 h w dniach 4 i 5

Polskie zalecenia przy wywoływaniu immunotolerancji (IT) w hemofilii A przedstawiają się następująco [10]:

1. Immunotolerancję nadzoruje referencyjny ośrodek leczenia hemofilii.
2. U pacjentów z ciężką hemofilią A silnie odpowiadających na bodziec antygenowy („*high responders*”) próba wywołania tolerancji immunologicznej powinna być podjęta jak najszybciej po wykryciu inhibitora i najlepiej przy mianie inhibitora <10 BU/ml. Ten ostatni warunek często nie może być spełniony. Jeśli podjęta zostanie decyzja o wstrzymaniu leczenia indukującego IT aż do czasu zmniejszenia miana inhibitora poniżej 10 BU/ml, to w hamowaniu krwawień w tym okresie należy stosować rekombinowany aktywny czynnik VII (rFVIIa), gdyż koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. *activated prothrombin complex concentrate*, aPCC) zawiera śladowe ilości czynnika VIII, mogące wywoływać odpowiedź anamnesticzną.
3. U dzieci z ciężką hemofilią A i niskim mianem inhibitora, które słabo reagują na bodziec antygenowy („*low-responders*”), należy podjąć próbę wywołania immunotolerancji jeśli inhibitor utrzymuje się >6 miesięcy.
4. U dorosłych z ciężką hemofilią A i przetrwałym inhibitorem o małym mianie należy rozważyć wywołanie IT, jeśli krwawienia nie poddają się leczeniu z użyciem zwiększonych dawek koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia.
5. Brakuje dowodów na wyższość określonego rodzaju koncentratów cz. VIII w wywoływaniu IT. Najczęściej przy pierwszej próbie uzyskania IT stosuje się ten sam koncentrat, który podawano w okresie wykrycia inhibitora.
6. Dawki koncentratu cz. VIII >100 IU/kg/dzień wydają się zwiększać szansę na uzyskanie IT, a ponadto wydają się skracać czas potrzebny do uzyskania IT w porównaniu do mniejszych dawek. U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi uzyskania IT (maksymalne miano historyczne >200 BU/ml i miano w chwili rozpoczęcia IT >10 BU/ml i/lub czas od wykrycia inhibitora do rozpoczęcia IT >5 lat) sugerowane dawkowanie czynnika VIII, to 200 IU/kg/dzień.
7. Osiągnięcie IT w ciężkiej hemofilii A jest definiowane jako: zmniejszenie miana inhibitora poniżej granicy wykrywalności, osiągnięcie czasu biologicznego półtrwania czynnika VIII \geq 6 h i stopnia jego odzyskania *in vivo* (ang. *recovery*) \geq 66% wartości przewidywanej przy braku odpowiedzi anamnesticznej po kolejnych ekspozycjach na czynnik VIII.
8. Po uzyskaniu immunotolerancji, koncentrat czynnika VIII stosuje się w dawkach profilaktycznych przez (co najmniej) kolejne 6–12 miesięcy.
9. Osiągnięcie częściowej odpowiedzi na IT w ciężkiej hemofilii A definiuje się jako zmianę profilu odpowiedzi anamnesticznej z silnej na słabą, co oznacza, że po ekspozycji na czynnik VIII miano inhibitora jest zawsze <5 BU/ml, a krwawienia udaje się zatrzymać za pomocą dużych dawek czynnika VIII.

10. Niepowodzenie IT w ciężkiej hemofilii A definiuje się jako nie uzyskanie stanu IT oraz nieuzyskanie częściowej odpowiedzi na IT w ciągu 33 miesięcy leczenia.
11. Jeśli w trakcie indukowania IT w ciężkiej hemofilii A, miano inhibitora nie zmniejsza się o co najmniej 20% w ciągu każdych 6 miesięcy – pomijając pierwsze 3 miesiące leczenia – to należy rozważyć zakończenie terapii.
12. W przypadku niepowodzenia IT u pacjenta z ciężką hemofilią A i ciężkim przebiegiem klinicznym skazy, wyrażającym się częstymi i groźnymi krwawieniami i/lub słabą odpowiedzią na koncentraty omijające inhibitor, można podjąć decyzję o drugiej próbie wywołania IT. Przy drugiej próbie indukcji IT można: zastosować inny rodzaj koncentratu czynnika VIII (np. zawierający czynnik von Willebranda), zwiększyć dawkę czynnika VIII lub rozważyć zastosowanie protokołu Malmö, biorąc pod uwagę działania niepożądane leków immunosupresyjnych.
13. Istotą leczenia indukującego IT są regularne, codzienne wstrzyknięcia koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, dlatego należy zadbać o dobry dostęp żylny. Jeżeli żyły obwodowe nie zapewniają takiego dostępu, należy założyć cewnik (zazwyczaj port) do żył centralnych, pamiętając jednak o możliwych powikłaniach, z których najczęstsze to zakażenie i zakrzepica.
14. W celu zapobiegania krwawieniom w okresie wywoływania IT u chorych na ciężką hemofilią A można rozważyć profilaktyczne wstrzyknięcia aPCC i/lub rFVIIa.
15. Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na sformułowanie zaleceń wywoływania IT u chorych na łagodną hemofilią A. Samoistne zniknięcie inhibitora nie oznacza uzyskania stanu immunotolerancji.

Leczenie i profilaktyka krwawień w hemofilii powikłanej inhibitorem

W profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII zależnie od sytuacji klinicznej stosuje się:

- koncentraty ludzkiego czynnika VIII w zwiększonych dawkach;
- koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. *activated prothrombin complex concentrate*, aPCC);
- rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa);
- antyfibrynolityk (lek wspomagający) [10].

Koncentraty aPCC i rFVIIa indukują generację trombiny w osoczu chorych na hemofilią powikłaną inhibitorem, zapewniając hemostazę pomimo obecności inhibitora czynnika VIII, stąd nazywane są koncentratami omijającymi inhibitor (ang. *by passing agents*). Wykazują one wysoką skuteczność w leczeniu ostrych krwawień i w profilaktyce okołoperacyjnej u chorych na hemofilią powikłaną inhibitorem, jednak nie ma możliwości jej laboratoryjnego monitorowania. Dane literaturowe wskazują, iż desmopresyna jest skuteczna w hamowaniu krwawień u części chorych na łagodną hemofilią A powikłaną inhibitorem, lecz nigdy u pacjentów z jej ciężką postacią [10].

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie leków hemostatycznych stosowanych w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem czynnika VIII.

Tabela 9.
Leki hemostatyczne stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem [10]

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie
Koncentrat ludzkiego czynnika VIII	50-100 IU/kg i.v. co 8-12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym
Desmopresyna	0,3-0,4 µg/kg (w 100 ml 0,9%NaCl) w wlewie dożylnym trwającym min. 30 minut co 24 h
aPCC	50-100 U/kg i.v. co 8-12 h
rFVIIa	90-120 µg/kg i.v. co 2-4 h lub pojedyncza dawka 270 µg/kg i.v.
Leczenie wspomagające: kwas traneksamowy	15 mg/kg doustnie lub i.v. co 8 h (dawka dobową wynosi zazwyczaj 3x1,0 g)

Poniżej przedstawiono polskie zalecenia leczenia krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem [10]:

1. Leczenie krwawień w hemofilii powikłanej inhibitorem nadzoruje ośrodek leczenia hemofilii. Przeprowadzanie operacji chirurgicznych i leczenie krwawień zagrażających życiu w tej grupie chorych nadzoruje referencyjny ośrodek leczenia hemofilii.
2. Wybór sposobu postępowania zależy od stopnia nasilenia krwawienia, maksymalnego historycznego i aktualnego miana inhibitora.
3. Duże dawki koncentratu czynnika VIII należy rozważyć u pacjentów słabo odpowiadających na bodziec antygenowy (maksymalne miano inhibitora <5 BU/ml) oraz u pacjentów silnie odpowiadających na bodziec antygenowy, ale z aktualnie małym mianem inhibitora w przypadku nasilonych, zagrażających życiu krwawień. Leczenie powinno być monitorowane oznaczeniami aktywności czynnika VIII w osoczu chorego, przynajmniej raz na dobę.
4. Koncentraty omijające inhibitor (dawkowanie – patrz Tabela 9) są zalecane w leczeniu krwawień u pacjentów z inhibitorem o wysokim mianie niezależnie od stopnia nasilenia krwawienia, a także w przypadku aktualnie małego miana inhibitora, jeśli krwawienie nie zagraża życiu chorego.
5. Koncentrat rFVIIa jest preferowany u pacjentów oczekujących na rozpoczęcie terapii wywołującej IT, a także u chorych, u których wstrzyknięcie aPCC wywołuje odpowiedź anamnestyczną.
6. W przypadku braku skuteczności koncentratów omijających inhibitor u pacjenta z hemofilią powikłaną inhibitorem o wysokim mianie, można zastosować plazmaferezę lub zewnątrzustrojową adsorpcję w celu zmniejszenia miana inhibitora do takiej wartości, przy

której skuteczne będzie leczenie substytucyjne z zastosowaniem koncentratów czynnika VIII.

7. Antyfibrynolityki podawane systemowo można bezpiecznie stosować w terapii skojarzonej z rFVIIa, ale należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych preparatów z aPCC (ryzyko powikłań zakrzepowych).
8. Większe dawki rFVIIa (>120 µg/kg) i krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami tego leku (<2 h) należy rozważyć u najmniejszych dzieci oraz w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu dawek standardowych.
9. Przyjmuje się, że maksymalna dawka dobową aPCC nie powinna być większa niż 200 U/kg. Jednak w przypadku krwawień zagrażających życiu lub nieskuteczności dawek standardowych, można rozważyć zwiększenie dawki dobowej powyżej 200 U/kg. Należy wówczas monitorować markery uogólnionej aktywacji krzepnięcia krwi.
10. W celu zapobiegania krwawieniom w okresie wywoływania IT u chorych na ciężką hemofilię A można rozważyć profilaktyczne wstrzyknięcia aPCC i/lub rFVIIa.
11. U pacjentów z inhibitorem o niskim mianie, poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, preferowane jest stosowanie koncentratu czynnika VIII, pod warunkiem, że zostanie uzyskany hemostatyczny poziom czynnika VIII w osoczu chorego. W przeciwnym razie należy zastosować rFVIIa lub aPCC.

Dostępność czynników krzepnięcia [4, 45]

Życie i zdrowie pacjentów z hemofilią jest w dużej mierze uzależnione od dostępności czynników krzepnięcia. Miernikiem zabezpieczenia chorych jest tzw. roczny wskaźnik zużycia czynnika VIII w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Wg wytycznych WHO niezbędne minimum to 2 IU/mieszkańca/rok. Natomiast zgodnie z ustaleniami ekspertów z 36 krajów Europy podczas Kreuth III meeting w 2014 wartość ta została podwyższona do 3 IU/mieszkańca/rok [48]. W Polsce wg danych za 2010 r. wskaźnik ten wyniósł 4,7 IU/mieszkańca/rok. Na terenie Polski pacjenci zaopatrywani są w czynnik VIII w ramach dwóch programów: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” finansowanego przez NFZ oraz „Narodowy program leczenia hemofilii na lata 2012-2018”.

W ramach „Narodowego programu leczenia hemofilii na lata 2012-2018” realizowane są m.in. następujące cele:

1. Zapewnienie powszechnej dostępności koncentratów czynników krzepnięcia chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne niepowikłane inhibitorem do: leczenia krwawień w warunkach domowych, przeprowadzania zabiegów operacyjnych, wtórnej profilaktyki dorosłych chorych z ciężką skazą krwotoczną oraz do leczenia krwawień koncentratami rekombinowanych czynników krzepnięcia u dzieci, które nie otrzymywały wcześniej preparatów krwiopochodnych, zakwalifikowanych do pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią typu A i B” oraz włączanie nowych dzieci do leczenia na tych samych zasadach niezależnie od stopnia ciężkości hemofilii.

2. Zapewnienie powszechnej dostępności koncentratów czynników krzepnięcia chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne powikłane inhibitorem do: leczenia krwawień w warunkach domowych, przeprowadzania zabiegów operacyjnych, wtórnej profilaktyki chorych ze skazą krwotoczną o ciężkim przebiegu, do terapii ITI u wszystkich chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem wskazanych przez zespół kwalifikujący, zapewnienie stosowania w terapii ITI rekombinowanych czynników VIII i IX dzieciom, u których doszło do wytworzenia inhibitora przed włączeniem do modułu pierwotnej profilaktyki czynnikami rekombinowanymi w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią typu A i B”, a stosowały jako leczenie doraźne koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia.

Program NFZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” obejmuje:

1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień: w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia minimum II generacji finansowane są obecnie u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi (również w sytuacji gdy dzieci te wymagają założenia centralnego dostępu żylnego). W pozostałych przypadkach finansowana jest pierwotna profilaktyka z zastosowaniem osoczopochodnego czynnika odpowiednio VIII lub IX oraz rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.
2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień: realizowany jest u dzieci od 1 dnia życia do 18 r.ż. u chorych z hemofilią A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów, z zastosowaniem osoczopochodnych czynników krzepnięcia oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.
3. Moduł indukcji tolerancji immunologicznej: u pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym inhibitorem (> 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od wykrycia). Finansowanie realizacji ITT odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi.

4.1.1.3. Zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego

Zgodnie z wytycznymi *World Federation of Hemophilia* [13] opieka nad pacjentem z hemofilią powinna rządzić się następującymi zasadami (poniżej wybrano najważniejsze z nich):

1. Podstawowym celem opieki jest zapobieganie i leczenie krwawień z zastosowaniem koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia.
2. Niedobór konkretnego czynnika krzepnięcia powinien być leczony za pomocą koncentratu tego czynnika krzepnięcia.
3. Chorzy z hemofilią powinni być leczeni w ramach opieki kompleksowej prowadzonej przez interdyscyplinarny zespół specjalistów w leczeniu hemofilii.
4. Leczenie ostrych krwawień powinno być rozpoczęte możliwie szybko, najlepiej w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia krwawienia.

5. Podczas epizodu ostrego krwawienia, należy przeprowadzić identyfikację miejsca krwawienia (gdy nie jest to klinicznie oczywiste) i podać odpowiedni czynnik krzepnięcia.
6. W przypadku ciężkich krwawień potencjalnie zagrażających życiu, szczególnie w obrębie głowy, szyi, klatki piersiowej i układu pokarmowego, leczenie z użyciem czynnika powinno być wdrożone natychmiast, nawet przed zakończeniem oceny diagnostycznej.
7. Zastosowanie desmopresyny (DDAVP) może spowodować wzrost poziomu czynnika VIII (3-6-krotny wzrost poziomu podstawowego) wystarczający do kontroli krwawień u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią hemofilii A. Konieczne jest przeprowadzenie testów indywidualnej odpowiedzi pacjenta na DDAVP.
8. W celu kontroli krwawień można stosować terapie wspomagające, w szczególności w przypadku ograniczonego dostępu bądź braku koncentratu czynnika krzepnięcia. Mogą one obniżyć zapotrzebowanie na koncentrat.
9. W przypadku braku kontroli krwawienia pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia należy zmierzyć poziom czynnika krzepnięcia. Jeżeli poziom jest niespodziewanie niski należy wdrożyć badania pod kątem obecności inhibitora.
10. Zapobieganie krwawieniom uzyskuje się dzięki profilaktycznemu leczeniu substytucyjnemu.
11. Łagodne/umiarkowane epizody krwawienia mogą być kontrolowane w ramach leczenia domowego. Natychmiastowy dostęp do czynnika krzepnięcia pozwala na optymalne i szybkie leczenie ograniczające ból i dysfunkcję chorego oraz hospitalizację związane z powikłaniami. Leczenie domowe powinno być nadzorowane przez zespół opieki kompleksowej i powinno być rozpoczęte po odpowiednim przeszkoleniu chorego i jego rodziny.
12. Regularna aktywność fizyczna sprzyja rozwojowi siły mięśniowej, równowagi i koordynacji oraz poprawia kondycję fizyczną. Pacjenci powinni jednak unikać aktywności, które prowadzą do urazów.
13. Podstawowymi składowymi opieki nad chorym na hemofilię są regularne monitorowanie stanu zdrowia oraz ocena efektów leczenia.
14. Należy unikać leków upośledzających funkcje płytek krwi, zwłaszcza kwasu acetylosalicylowego oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych, za wyjątkiem inhibitorów COX-2. Spośród leków przeciwbólowych preferowane są paracetamol/acetaminofen.
15. Przed rozpoczęciem procedur inwazyjnych należy odpowiednio podwyższyć poziom czynnika krzepnięcia.
16. Odpowiednia higiena jamy ustnej jest niezbędna w profilaktyce chorób przyzębia i próchnicy, predysponujących do krwawień z dziąseł.

Profilaktyka

W ramach wytycznych *World Federation of Hemophilia* [13] stosuje się następujące definicje profilaktyki:

- profilaktyka pierwotna (ang. *primary prophylaxis*) – regularne, ciągłe leczenie rozpoczęte przy braku udokumentowanych zmian struktury kostno-chrzęstnej stawów, określonych w badaniu lekarskim i/lub przy użyciu metod obrazowania, rozpoczęte przed wystąpieniem drugiego potwierdzonego klinicznie krwawienia do dużego stawu (tj. stawu skokowego, kolanowego, biodrowego, łokciowego, barkowego) oraz przed 3 rokiem życia;
- profilaktyka wtórna (ang. *secondary prophylaxis*) – regularne, ciągłe leczenie rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej krwawień do dużych stawów i przed rozpoczęciem choroby stawów określonej w badaniu lekarskim i przy użyciu metod obrazowania;
- profilaktyka trzeciorzędowa (ang. *tertiary prophylaxis*) – regularne, ciągłe leczenie wdrożone po rozpoczęciu choroby stawów potwierdzonej w badaniu lekarskim i na podstawie radiogramów zmienionych chorobowo stawów;
- profilaktyka krótkoterminowa (ang. *intermittent „periodic” prophylaxis*) – leczenie wdrożone w celu zapobiegania krwawieniom trwające do 45 tygodni w roku.

Zgodnie z przytoczonymi wytycznymi [13] profilaktyczne leczenie substytucyjne może być korzystne również w przypadku, gdy poziom czynnika krzepnięcia nie utrzymuje się stale powyżej 1 IU/dl. Brak jasnych rekomendacji co do prowadzenia profilaktyki po osiągnięciu dorosłości u wszystkich chorych na hemofilię. U pacjentów z nawracającymi krwawieniami do określonego stawu stosuje się profilaktykę krótkoterminową trwającą 4-8 tygodni, która przerywa cykl krwawień. Może być ona połączona z intensywną fizjoterapią.

Przedstawione w Wytycznych *World Federation of Hemophilia* [13] dawkowanie w ramach profilaktyki z zastosowaniem leczenia substytucyjnego powinno być zgodne z następującymi zasadami:

1. W ramach profilaktyki stosuje się dwa protokoły:
 - protokół Malmö: 25-40 IU/kg trzy razy w tygodniu (hemofilia A);
 - protokół Utrecht: 15-30 IU/kg trzy razy w tygodniu (hemofilia A).
2. W praktyce stosowanych jest wiele różnych protokołów w ramach profilaktyki krwawień.
3. Protokół powinien być dostosowany indywidualnie do wieku, dostępu żylnego, krwawień i aktywności chorego oraz dostępu do koncentratów czynnika krzepnięcia.
4. Jedną z opcji leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu i jej intensyfikacja uzależniona od krwawień i dostępu żylnego.
5. Profilaktyka powinna być stosowana rano, aby zapewnić zwiększony poziom czynnika niedoborowego czynnika w okresie aktywności chorego.

6. Zaleca się profilaktyczne podawanie koncentratów czynników krzepnięcia przed rozpoczęciem aktywności o podwyższonym ryzyku wystąpienia urazów.

Leczenie

Kluczowe uwagi *World Federation of Hemophilia* (WFH) w zakresie wyboru koncentratów czynników krzepnięcia oraz ich dawkowania są następujące [13]:

1. Ze względu na jakość oraz bezpieczeństwo, WFH rekomenduje stosowanie osoczopochodnych i rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych procesowi inaktywacji wirusów zamiast stosowania krioprecypitatów bądź świeżo mrożonego osocza.
2. WFH nie wyraża preferencji co do stosowania rekombinowanych zamiast osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia, a wybór pomiędzy tymi klasami produktów powinien być dokonany zgodnie z lokalnymi kryteriami.
3. W procesie wyboru koncentratów czynników krzepnięcia stosowanych u chorych na hemofilię należy zdawać sobie sprawę, iż produkty osoczopochodne niosą ze sobą ryzyko wywołania chorób prionowych. Obecnie jedynym sposobem radzenia sobie z tym problemem jest wyłączenie z produkcji osocza dawców potencjalnie zagrożonych tymi chorobami.
4. Przy wyborze osoczopochodnych koncentratów czynnika krzepnięcia należy zwrócić uwagę na jakość osocza oraz proces produkcji. Na szczególną uwagę zasługują czystość produktu oraz inaktywacja/eliminacja wirusów.
5. W przypadku niewystępowania inhibitora u osoby z hemofilią A, każda wstrzyknięta dożylnie jednostka czynnika VIII na kilogram masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu przeciętnie o 2 IU/dl. Do określenia należynej dawki czynnika VIII stosuje się wzór: *pożądana aktywność czynnika VIII [IU/dl] x masa ciała [kg] x 0,5*.
6. Czynniki VIII powinny być wstrzykiwane dożylnie w tempie nie przekraczającym 3 ml/minutę u dorosłych i 100 j./minutę u małych dzieci, bądź zgodnym z informacjami w Charakterystyce stosowanego Produktu Leczniczego.
7. W celu weryfikacji wyznaczonej dawki, aktywność czynnika VIII w osoczu pacjenta powinna być zmierzona 15 minut po jego wstrzyknięciu.
8. Podanie kolejnych dawek koncentratu czynnika VIII powinno być oparte na czasie biologicznego półtrwania czynnika VIII wynoszącym ok. 8-12 h oraz indywidualnej reakcji pacjenta na konkretny produkt.
9. W niektórych przypadkach zastosowanie ciągłego wlewu koncentratu czynnika VIII jest korzystne i wygodniejsze. Pacjenci powinni być wówczas często monitorowani z uwagi na ewentualne awarie pompy.
10. Dawkowanie i czas stosowania koncentratów czynnika krzepnięcia są zależne od sytuacji klinicznej. Uzależniony od aktywności czynnika VIII w osoczu oraz sytuacji klinicznej czas

stosowania koncentratów czynnika VIII zalecany przez WFH jest zgodny z zalecanym przez polskie wytyczne [9] czasem przedstawionym w Tabeli 7.

11. W wybranych sytuacjach klinicznych u chorych na hemofilię stosuje się desmopresynę, kwas traneksamowy i kwas epsilon-aminokapronowy.
12. Desmopresyna jest lekiem z wyboru w populacji chorych na łagodną i umiarkowaną postać hemofilii A, gdy aktywność czynnika VIII w osoczu może zostać odpowiednio podniesiona. Zastosowanie desmopresyny pozwala na uniknięcie kosztów i potencjalnego ryzyka dotyczącego stosowania koncentratów czynników krzepnięcia. DDAVP jest szczególnie przydatna w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u nosicieli hemofilii.
13. Kwas traneksamowy jest przydatny w kontroli krwawień z powierzchni skóry i błon śluzowych (np. krwawienia w obrębie jamy ustnej, krwawienia z nosa, z dróg rodnych), a także w chirurgii stomatologicznej.
14. Kwas epsilon-aminokapronowy jest zbliżony do kwasu traneksamowego, lecz jest rzadziej stosowany, ma krótszy czas półtrwania, słabsze działanie i ma więcej działań niepożądanych.

Hemofilia powikłana inhibitorem – badania przesiewowe, leczenie krwawień, wywołanie immunotolerancji

Zgodnie z wytycznymi *World Federation of Hemophilia* (WFH) [13] chorzy na hemofilię stosujący leczenie z użyciem koncentratów czynnika krzepnięcia powinni być poddawani badaniom przesiewowym w kierunku obecności inhibitora według następujących zasad:

1. Potwierdzenie obecności inhibitora oraz oznaczenie jego miana dokonuje się laboratoryjnie metodą Bethesda w modyfikacji Nijmegen.
2. Obecność inhibitora powinna być badana przesiewowo u dzieci raz na 5 dni ekspozycji na niedoborowy czynnik krzepnięcia aż do osiągnięcia 20 dnia ekspozycji, raz na 10 dni między 21 a 50 dniem ekspozycji i co najmniej dwa razy w roku aż do osiągnięcia 150 dnia ekspozycji.
3. W przypadku dorosłych, którzy osiągnęli powyżej 150 dni ekspozycji, poza wykonywanymi co 6-12 miesięcy badaniami przesiewowymi w kierunku obecności inhibitora, wskazaniem do ich wykonania jest nieprawidłowa odpowiedź na leczenie substytucyjne z zastosowaniem koncentratu czynnika krzepnięcia u pacjenta wcześniej odpowiadającego na leczenie.
4. Badanie w kierunku obecności inhibitora powinno być również przeprowadzone w okresie 4 tygodni od ostatniej infuzji u wszystkich pacjentów poddawanych intensywnemu leczeniu przez >5 dni.
5. Ocenę obecności inhibitora należy także przeprowadzić przed zabiegiem chirurgicznym oraz w przypadku wystąpienia w okresie pooperacyjnym suboptymalnej odpowiedzi klinicznej na leczenie krwawień.
6. W przypadku większości chorych zmiana dotychczas stosowanego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny produkt nie powoduje wytworzenia inhibitora. Jednak w rzadkich

przypadkach pojawiał się inhibitor po wprowadzeniu nowych koncentratów czynnika VIII. A zatem pacjenci zmieniający leczenie na terapię z użyciem nowego koncentratu czynnika krzepnięcia powinni być monitorowani pod kątem obecności inhibitora.

Leczenie krwawień u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem obejmują następujące wytyczne WFH [13]:

1. Leczenie krwawień u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem powinno być prowadzone we współpracy z doświadczonym w ich leczeniu ośrodkiem.
2. Wybór produktu leczniczego powinien być podyktowany mianem inhibitora, historią odpowiedzi klinicznej na produkt oraz miejscem wystąpienia krwawienia i jego charakterem.
3. Pacjenci słabo reagujący na antygen mogą być leczeni dużymi dawkami niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu neutralizacji inhibitora oraz zatrzymania krwawienia.
4. Pacjenci, którzy w przeszłości silnie odpowiadali na bodziec antygenowy ale posiadający małe miano inhibitora mogą być podobnie leczeni w stanach nagłych aż do wystąpienia odpowiedzi anamnestycznej, zwykle w ciągu 3-5 dni, uniemożliwiającej dalsze leczenie z zastosowaniem koncentratów zawierających wyłącznie niedoborowy czynnik krzepnięcia.
5. W przypadku miana inhibitora ≥ 5 BU prawdopodobieństwo jego neutralizacji za pomocą podawania niedoborowego czynnika krzepnięcia bez konieczności zastosowania ultra wysokich dawek we wlewie ciągłym jest małe.
6. Do alternatywnych czynników zalicza się koncentraty omijające inhibitor takich jak rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa) i koncentraty czynników zespołu protrombiny (PCC), w tym koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC).
7. Wykazano, iż skuteczność dwóch dawek rFVIIa odpowiada skuteczności jednej dawki aPCC. Istnieje jednak konieczność indywidualizacji terapii, gdyż niektórzy pacjenci odpowiadają lepiej na jedną z form terapii w porównaniu do drugiej.
8. Ryzyko odpowiedzi anamnestycznej u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem leczonych z użyciem aPCC/PCC jest zróżnicowane i zależy od rodzaju koncentratu oraz zawartości w nim czynnika VIII, która ogólnie jest niska. Szacuje się, że aPCC powoduje odpowiedź anamnestyczną u około 30% chorych z inhibitorem czynnika VIII.
9. Rola terapii z zastosowaniem leków immunosupresyjnych oraz ich miejsce w leczeniu pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem nie zostały określone.

W odniesieniu do wywołania immunotolerancji (ang. *immune tolerance induction*, ITI) Wytyczne WFH [13] przedstawiają się następująco:

1. Eliminacja inhibitorów u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A jest często możliwa dzięki zastosowaniu terapii mającej na celu wywołanie tolerancji immunologicznej (ITI).

2. Przed rozpoczęciem ITI pacjenci silnie odpowiadający na bodziec antygenowy powinni unikać produktów zawierających czynnik VIII aby pozwolić na spadek miana inhibitora i uniknąć przetrwałego anamnestycznego wzrostu miana inhibitora. U niektórych pacjentów może rozwinąć się odpowiedź anamnestyczna na nieaktywne cząsteczki czynnika VIII w aPCC.
3. Jak dotąd nie określono optymalnej dawki czynnika VIII stosowanej w indukcji immunotolerancji (ITI). Międzynarodowe badanie porównujące dawkę 50 IU/kg 3x/tydzień z dawką 200 IU/kg/dzień zostało przerwane z powodu większej liczby krwawień w ramieniu niskiej dawki.
4. Odpowiedź na ITI może być mniej korzystna u pacjentów z umiarkowaną/łagodną postacią hemofilii.

4.1.2. Interwencja oceniana [5]

Ocenianą interwencją jest turoktokog alfa (produkt leczniczy NovoEight®) należący do grupy farmakoterapeutycznej – leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII. Turoktokog alfa jest oczyszczonym białkiem zawierającym 1445 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej 166 kDa. Jest otrzymywany w wyniku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego i przygotowywany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórek, oczyszczania czy tworzenia produktu końcowego. Turoktokog alfa to rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) ze skróconą domeną B (składającą się z 21 aminokwasów domeny B naturalnego czynnika VIII), bez jakichkolwiek innych modyfikacji sekwencji aminokwasowej.

4.1.2.1. Wskazania [5]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek NovoEight® jest wskazany do leczenia i profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII) i może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.1.2.2. Mechanizm działania [5]

Turoktokog alfa to glikoproteina o takiej samej budowie jak ludzki czynnik VIII po aktywacji, a jej modyfikacje potranslacyjne są podobne do występujących w cząsteczce osoczopochodnej. Stwierdzono, że w cząsteczce turoktokogu alfa występuje całkowite przyłączenie grup siarczanowych do reszty tyrozynowej obecnej w Tyr1680 (naturalna pełnołańcuchowa), która ma istotne znaczenie dla wiązania czynnika von Willebranda. Po podaniu leku choremu na hemofilię, czynnik VIII wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda krążącym we krwi pacjenta. Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) pełniących różne funkcje fizjologiczne. Aktywowany czynnik VIII pełni rolę 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. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie aktywności czynnika VIII w osoczu, wskutek czego dochodzi do czasowego wyrównania niedoboru czynnika i zmniejszenia skłonności do krwawień u chorych na hemofilię.

4.1.2.3. Dawkowanie [5]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawkowanie produktu NovoEight® i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla preparatów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest w postaci procentowej (w odniesieniu do prawidłowego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Wzorca Międzynarodowego dla czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

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

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

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosowywać indywidualnie biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje przydatne w ustalaniu właściwych dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym. W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień aktywność czynnika VIII w osoczu nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu (w % normy lub w IU/dl) w odpowiednim okresie.

Tabela 10. Wskazówki dotyczące ustalania dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym [5]

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagana aktywność czynnika VIII (%) (IU/dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny)/Czas trwania leczenia (dni)
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dzień do momentu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie rany
Bardziej nasilone krwawienie do stawów,	30-60	Powtarzać wlew co 12-24 godziny przez 3-4 dni lub dłużej, do momentu ustąpienia

Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagana aktywność czynnika VIII (%) (IU/dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny) / Czas trwania leczenia (dni)
mięśni lub krwiak		bólu i powrotu sprawności
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać wlew co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Małe zabiegi chirurgiczne włączając ekstrakcję zęba	30-60	Co 24 godziny przez co najmniej 1 dzień, do momentu zagojenia rany.
Duże zabiegi chirurgiczne	80-100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać wlew co 8-24 godzin, do momentu uzyskania odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach od 30% do 60% (IU/dl).

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki produktu wynoszą 20–40 IU czynnika VIII na kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 IU czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów w wieku poniżej 12 lat zaleca się dawki 25–50 IU czynnika VIII na kg masy ciała co drugi dzień lub 25–60 IU czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży po ukończeniu 12 lat są takie same, jak dla dorosłych.

Sposób podawania i monitorowanie leczenia: preparat NovoEight® należy podawać dożylnie. Zalecana szybkość wlewu dożylnego produktu NovoEight® wynosi 1–2 ml/min. Szybkość wlewu powinna być ustalona w taki sposób, aby zapewnić pacjentowi komfort stosowania. W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie aktywności czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstotliwości powtarzania wstrzyknięć. W szczególności, w przypadku większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez oznaczanie aktywności czynnika VIII w osoczu (badania koagulologiczne). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, z różnymi poziomami odzysku in vivo i różnymi okresami półtrwania produktu leczniczego.

4.1.2.4. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [5]

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego NovoEight® są nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także stwierdzona reakcja alergiczna na białko chomika.

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

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości na produkt NovoEight®. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika, które u nielicznych pacjentów mogą powodować reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się 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.

Wytworzenie inhibitora

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest tworzenie się przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitorami oznaczanymi ilościowo w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Bethesda są zazwyczaj immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko domenom decydującym o aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII –jest największe w trakcie pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory mogą się pojawiać po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których inhibitor pojawiał się w przeszłości obserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (w niskim mianie) po zmianie jednego produktu rekombinowanego czynnika VIII na inny. Z tego względu zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów pod kątem pojawiania się inhibitora po każdej zmianie leczenia z jednego produktu na inny.

Zasadniczo wszyscy pacjenci leczeni preparatami czynnika krzepnięcia VIII powinni być dokładnie monitorowani z uwagi na możliwość pojawiania się inhibitorów, przeprowadzając odpowiednią obserwację kliniczną i badania laboratoryjne. W przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub niezyskania 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. Prowadzeniem takich pacjentów powinien zajmować się lekarz z doświadczeniem w opiece nad chorymi na hemofilię powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu NovoEight® zapisywać nazwę i numer serii produktu, aby w razie potrzeby ustalić serię produktu leczniczego stosowanego u danego pacjenta.

Ostrzeżenia związane z substancjami pomocniczymi

Po odtworzeniu produkt leczniczy zawiera 0,31mmola sodu (7mg) na ml roztworu, co musi być wzięte pod uwagę przez osoby stosujące dietę niskosodową.

4.1.2.5. Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego NovoEight® [5]

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje rejestracyjne preparatu NovoEight®.

Tabela 11.
Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat NovoEight®

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	NovoEight
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Wygląd produktu leczniczego	Biały lub lekko żółty proszek, lub sypka masa. Przejrzyty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań.
Rodzaj i zawartość opakowania	Każde opakowanie zawiera: 1 fiolkę z proszkiem, 4 ml rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiołki. Rodzaje opakowań: 250, 500, 1000, 1500, 2000, 3000 IU turoktokogu alfa w fiolce.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/888/001 EU/1/13/888/002 EU/1/13/888/003 EU/1/13/888/004 EU/1/13/888/005 EU/1/13/888/006
Kod ATC	jeszcze nie przydzielony

W dniu 13 listopada 2013 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu NovoEight® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej [6]. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu NovoEight® jest *Novo Nordisk A/S*.

Natomiast 15 października 2013 r preparat został dopuszczony do obrotu przez FDA, planowane jest wprowadzenie produktu na rynek po kwietniu 2015 r [47, 38].

4.1.2.6. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – turoktokogu alfa biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego (NovoEight®).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [18], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [21], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* [25], *The Scottish Medicines Consortium (SMC)* [27], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [26], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)* [19], *Haute Autorité de Santé (HAS)* [14] i *IQWiG* [58].

Na stronie HAS odnaleziono pozytywną rekomendację Komisji dotyczącą wpisania produktu NovoEight® na listę leków do użytku szpitalnego. W ocenie IQWiG dodatkowa korzyść ze stosowania turoktokogu alfa w porównaniu z innymi koncentratami rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII nie została udowodniona. Niemniej jednak *The Federal Joint Committee (G-BA)* wydała pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji turoktokogu alfa na terenie Niemiec [58].

Pozostałe wymienione powyżej organizacje nie zamieściły na swoich stronach internetowych informacji dotyczących rekomendacji dla preparatu NovoEight®.

4.1.2.7. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach

Decyzje dotyczące finansowania ocenianej interwencji z budżetu płatnika publicznego analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [28], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [21], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [24], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [22], Szwedzkiego TLV (ang. *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*) [29], *Danish Medicines Agency* (Dania) [30], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [32], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [15], *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgia) [20], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [17], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [31].

Na stronie TLV odnaleziono informację, iż lek jest refundowany na terenie Szwecji [29], zgodnie z decyzją, która weszła w życie w czerwcu 2014 r oraz na terenie Holandii [32].

Na pozostałych stronach internetowych nie odnaleziono informacji na temat finansowania preparatu NovoEight® z budżetu płatnika publicznego.

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące finansowania turoktokogu alfa w krajach na terenie Europy, w których produkt jest dostępny na rynku. Dane przedstawiono w oparciu o dokumentację otrzymaną od Zleceniodawcy.

Tabela 12.
Dane dotyczące refundacji – preparat NovoEight®

Tabela refundacyjna NovoEight®		
Kraj	Poziom refundacji	Wskazanie refundacyjne
Austria	100%	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Dania	100%	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Francja	100%	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Holandia	100%	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego

Tabela refundacyjna NovoEight®		
Kraj	Poziom refundacji	Wskazanie refundacyjne
Niemcy	100%	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Norwegia	100%	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Słowenia	0%	Produkt dostępny na rynku bez refundacji
Szwecja	100%	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Szwajcaria	100%	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Węgry	0%	Produkt dostępny na rynku bez refundacji
Włochy	100%	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego

4.1.3. Interwencja alternatywna

Zgodnie z Wytycznymi AOTM [6], dotyczącymi oceny technologii medycznych (HTA), analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie do wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

W Polsce w leczeniu pacjentów z hemofilią A wykorzystuje się preparaty osoczopochodne i rekombinowane. Obecnie, w ramach obowiązującego programu lekowego, w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi finansowane są koncentraty rekombinowanego czynnika VIII, co najmniej II generacji. W ramach aktualnego programu lekowego profilaktykę pierwotną stosuje się u dzieci ≤ 18 lat [45]. Zgodnie ze zmianami proponowanymi przez Zleceniodawcę możliwość stosowania koncentratu rekombinowanego czynnika VIII co najmniej II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień otrzymaliby wszyscy pacjenci do ukończenia 26 r.ż [50]. Należy podkreślić, iż zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTM pozytywnie odnieśli się do rozszerzenia górnej granicy kryterium wiekowego (z 18 r.ż. do 26 r.ż.) kwalifikującego do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B” w zakresie hemofilii B, przychylając się do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego BeneFix (nonacog alfa, czynnik IX) [59].

Biorąc pod uwagę powyższe, jako potencjalną interwencję alternatywną należałoby rozważyć dopuszczone do obrotu w Polsce i znajdujące się w aktualnym *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.* [45] (leki dostępne w ramach programu lekowego) produkty lecznicze: Kogenate® Bayer (II generacja) oraz Advate®(III generacja).

Szczegółowe dane dotyczące ww. potencjalnych interwencji alternatywnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Turoctocog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (s. 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej

Tabela 13

Podstawowe informacje dotyczące potencjalnych technologii alternatywnych finansowanych, które mogą być finansowane w ramach programu lekowego [45]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Octocog alfa	Advate , proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	1 fiol. (+rozp. 5 ml +akcesoria)	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	839,70	881,69	760,91	bezpłatnie	0 zł
Octocog alfa	Advate , proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	1 fiol. (+rozp. 5 ml +akcesoria)	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	1679,40	1763,37	1521,82	bezpłatnie	0 zł
Octocog alfa	Advate , proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU	1 fiol. (+rozp. 5 ml +akcesoria)	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	3603,96	3784,16	3043,64	bezpłatnie	0 zł
Octocog alfa	Advate , proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 500 IU	1 fiol. (+rozp. 5 ml +akcesoria)	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	5038,20	5290,11	4565,46	bezpłatnie	0 zł
Octocog alfa	Advate , proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU	1 fiol. (+rozp. 5 ml +akcesoria)	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	6717,60	7053,48	6087,28	bezpłatnie	0 zł
Octocog alfa	Advate , proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU	1 fiol. (+rozp. 5 ml +akcesoria)	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	10076,40	10580,22	9130,92	bezpłatnie	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer , proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	1 fiol. (+amp-strz. +łącznik fiol.)	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	734,40	771,12	760,91	bezpłatnie	0 zł

Turoctokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (s. 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena abytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	1 fiol. (+temp- strz. +łącznik fiol.)	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1468,80	1542,24	1521,82	bezpłatnie	0 zł

Należy jednak mieć na uwadze, iż o udostępnieniu leku pacjentom w ramach aktualnego programu lekowego decyduje wynik postępowania o udzielenie zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii. W związku z tym przeanalizowano specyfikacje istotnych warunków zamówień [52, 53, 54, 55, 56] oraz wyniki postępowań o udzieleniu zamówień publicznych przeprowadzonych w trybie przetargu nieograniczonego na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii [39, 40, 41, 42, 43,] w latach 2013 – 2014 r. Uzyskane dane wskazują, iż wszystkie ogłoszone przetargi na dostawę rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji wyłoniły jako autora najkorzystniejszej oferty firmę Baxter, producenta produktu leczniczego Advate®. Wielkość zamówienia dotyczyła łącznie 11 013 484 IU koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia Advate®.

Warto nadmienić, iż podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Kogenate® Bayer nie był oferentem w żadnym z przytoczonych postępowań. Również dane z komunikatów DGL (NFZ) dotyczące wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w przedziale czasowym wrzesień 2013 – sierpień 2014 r.[44] świadczą, iż jedynym stosowanym koncentratem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji w okresie wrzesień 2013 – sierpień 2014 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” był produkt leczniczy Advate®.

Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż jedyną stosowaną obecnie we wnioskowanym wskazaniu technologią medyczną jest produkt leczniczy Advate®. Z kolei produkt leczniczy Kogenate® Bayer obecny w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem [45]) nie był stosowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego programu lekowego w analizowanym okresie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty za najbardziej adekwatną interwencją alternatywną dla ocenianej technologii (produkt leczniczy NovoEight®) wybrano preparat rekombinowanego czynnika VIII - Advate®.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowana technologia, możliwa do zastosowania w danym wskazaniu) [8, 57], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, jedyny stosowany lek we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego w Polsce) [7].

4.1.3.1. Advate® – koncentrat rekombinowanego czynnika VIII

4.1.3.1.1 Wskazania [33]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparat Advate® jest wskazany do leczenia i profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII) i może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.1.3.1.2 Mechanizm działania [33]

Produkt leczniczy Advate® zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów, o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakiegokolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego

Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta.

Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep.

4.1.3.1.3 Dawkowanie [33]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawkowanie produktu leczniczego Advate® i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla preparatów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest w postaci procentowej (w odniesieniu do prawidłowego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Wzorca Międzynarodowego dla czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

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

Wymagana ilość jednostek (IU) = masa ciała (kg) × pożądany wzrost czynnika VIII (%) × 0,5

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosowywać indywidualnie biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje przydatne w ustalaniu właściwych dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym. W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień aktywność czynnika VIII w osoczu nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu (w % normy lub w IU/dl) w odpowiednim okresie.

Tabela 14.
Wskazówki dotyczące ustalania dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym [33]

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagana aktywność czynnika VIII (%) (IU/dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny)/Czas trwania leczenia (dni)
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30-50	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpi ból i ostre upośledzenie funkcji
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 - 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
Drobne zabiegi chirurgiczne włączając ekstrakcję zęba	30-50	Co 24 godziny (12 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
Duże zabiegi chirurgiczne	80-100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać wlew co 8-24 godzin (6 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), do momentu uzyskania odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach od 30% do 60% (IU/dl).

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki produktu wynoszą 20-40 IU czynnika VIII na kg masy ciała co drugi-trzeci dzień.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3-4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

Preparat Advate® należy podawać dożylnie. Szybkość wlewu dożylnego produktu Advate® nie powinna przekraczać 10 ml/min.

4.1.3.1.4 Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [33]

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego Advate® są nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także stwierdzona reakcja alergiczna na białko myszy lub chomika.

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego na produkt Advate®. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika chomika, które u nielicznych pacjentów mogą powodować reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się 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.

Wytworzenie inhibitora

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest tworzenie się przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitorami oznaczanymi ilościowo w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Bethesda są zazwyczaj immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko domenom decydującym o aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII –jest największe w trakcie pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory mogą się pojawiać po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których inhibitor pojawiał się w przeszłości obserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (w niskim mianie) po zmianie jednego produktu rekombinowanego czynnika VIII na inny. Z tego względu zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów pod kątem pojawiania się inhibitora po każdej zmianie leczenia z jednego produktu na inny.

Zasadniczo wszyscy pacjenci leczeni preparatami czynnika krzepnięcia VIII powinni być dokładnie monitorowani z uwagi na możliwość pojawiania się inhibitorów, przeprowadzając odpowiednią obserwację kliniczną i badania laboratoryjne. W przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub niezyskania 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. Prowadzeniem takich pacjentów powinien zajmować się lekarz z doświadczeniem w opiece nad chorymi na hemofilię powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakteriemie i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

Ostrzeżenia związane z substancjami pomocniczymi

Po rekonstrukcji produkt leczniczy Advate® zawiera 0,45 mmola sodu (10 mg) na fiolkę, co musi być wzięte pod uwagę przez osoby stosujące dietę o kontrolowanej ilości sodu.

4.2. Wyniki zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [6] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądanym przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia/profilaktyki: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Wśród punktów końcowych istotnych w ocenie skuteczności eksperci EMA wymieniają: odpowiedź hemostatyczną na leczenie krwawień (również w trakcie zabiegów chirurgicznych), zużycie leku, poziom utraty krwi oraz konieczność wykonania transfuzji [35].

Ponadto dane przedstawione na VI kongresie Europejskiego Stowarzyszenia Hemofilii i Chorób Towarzystwujących (EAHAD) w 2013 r. wskazują na rolę oceny rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w leczeniu hemofilii. Roczny wskaźnik krwawień ma kluczowe znaczenie w ustalaniu optymalnego leczenia chorych na hemofilię, pozwalającym na oszacowanie skuteczności leczenia i dostosowania go do indywidualnych potrzeb [36].

Natomiast eksperci z *European Hematology Association* [34] zwracają uwagę na wzrastającą rolę oceny jakości życia przez pacjentów. Wyniki dotyczące subiektywnej oceny skuteczności zastosowanej terapii w oparciu o jej wpływ na codzienne funkcjonowanie pacjentów stają się niezbędne do optymalizacji przyszłego leczenia. W dokumencie „*EHA Guidelines, Patient-reported outcomes in hematology*” wymieniono instrumenty służące do oceny jakości życia w populacji pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych chorych z hemofilią. Wśród najnowszych skal w populacji pacjentów <18 r.ż. eksperci wskazują Haemo-QoL oraz Canadian Hemophilia Outcomes

– Kids Life Assessment Tool, natomiast w populacji pacjentów dorosłych: A36Hemofilia-QoL, Haemo-QoL, Haem-A-QoL oraz QUAL HEMO.

W ocenie bezpieczeństwa, oprócz analizy zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością na lek, wskazano na konieczność raportowania i oceny wystąpienia inhibitora czynnika VIII w trakcie przyjmowania leku. Według zaleceń EMA wystąpienie inhibitora czynnika VIII powinno każdorazowo zostać zaklasyfikowane jako ciężkie zdarzenie niepożądane [35]. Ryzyko wystąpienia inhibitora czynnika VIII jest zdecydowanie większe u pacjentów z ciężką hemofilią w porównaniu do umiarkowanej i łagodnej postaci choroby. Ponadto ww. ryzyko może być związane z rozpoczęciem leczenia u pacjentów nie przyjmujących wcześniej czynnika VIII lub ze zmianą zastosowanego koncentratu czynnika VIII w przypadku pacjentów już leczonych. Zatem najbardziej adekwatną populacją do oceny immunogenności badanego leku są chorzy z ciężką hemofilią A przyjmujący wcześniej czynnik VIII (>150 EDs) [35].

W przypadku pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora czynnika VIII rozpoczyna się indukcję tolerancji immunologicznej. Eksperti EMA podkreślają jednakże, iż w indukcji tolerancji immunologicznej stosowane są preparaty zarówno osoczopochodnych jak i rekombinowanych czynników VIII, które są już dostępne na rynku. Zatem brak jest adekwatnych danych dla nowych produktów [35, 37].

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- Analiza krwawień (roczny wskaźnik krwawień, całkowita liczba krwawień, miejsce i stopień nasilenia krwawień, zużycie leku, dawka/l.infuzji w leczeniu krwawień);
- Odpowiedź hemostatyczna (również podczas zabiegów chirurgicznych);
- Indukcja tolerancji immunologicznej;
- Ocena jakości życia;
- Bezpieczeństwo (wystąpienie inhibitora czynnika VIII, utrata z badania, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).

Ponadto, ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji (turoktokog alfa) z interwencją alternatywną (oktokog alfa) w oparciu o punkty końcowe klinicznie istotne z punktu widzenia jednostki chorobowej przedstawiono w analizie porównanie profili farmakokinetycznych obu leków.

4.3. Typ badania

Do przeglądów zostały włączone prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną, badania interwencyjne typu *single-arm* oraz prospektywne badania obserwacyjne kohortowe i prowadzone w warunkach rutynowej praktyki klinicznej (w tym w oparciu o rejestry chorych na hemofilię).

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [6].

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformulowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję - tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w Rozdziale 4 niniejszego dokumentu.

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
 4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
 5. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
 6. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna)
 7. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [3].
 8. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
 9. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

5.2. Pytanie kliniczne

Celem opracowania jest odpowiedź na pytanie czy turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u nowozdiagnozowanych pacjentów ≤ 26 r.ż., z ciężką hemofilią typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII), nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi, jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w porównaniu z innym rekombinowanym czynnikiem VIII trzeciej generacji (Advate®)?

Analiza została wykonana na zlecenie firmy *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

5.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

- **populacja:** pacjenci ≤ 26 r.ż. z ciężką, wrodzoną hemofilią typu A, nowozdiagnozowani, nieleczeni wcześniej czynnikami osoczo pochodnymi;
- **interwencja:** turoktokog alfa podawany dożylnie, dawkowanie dostosowywane indywidualnie uzależnione m.in. od celu podania;
- **komparator:** aktualnie najczęściej stosowany w Polsce w analizowanym wskazaniu inny produkt leczniczy zawierający rekombinowany czynnik VIII co najmniej II generacji:
 - koncentrat rekombinowanego czynnika VIII - Advate®
- **punkty końcowe:** analiza krwawień (roczny wskaźnik krwawień, liczba krwawień i etiologia), ocena odpowiedzi hemostatycznej (również w okresie okołoperacyjnym), dawka (średnia, mediana)/leczenie krwawień, indukcja tolerancji immunologicznej, bezpieczeństwo (wystąpienie inhibitora czynnika VIII, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, utrata z badania);
- **badania head-to-head** typu RCT z aktywnym komparatorem; w przypadku braku badań porównawczych: badania prospektywne: z grupą kontrolną, badania typu *single arm* i badania obserwacyjne (kohortowe).

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: brak podanej nazwy zastosowanego produktu w badaniu lub inny preparat czynnika VIII, nie objęty analizą;
- nieadekwatna populacja: pacjenci z innym schorzeniem hematologicznym niż ciężka hemofilia A,
- nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej interwencji) lub brak wyników dla ocenianej interwencji;
- badania wtórne, artykuły poglądowe, modelowanie statystyczne;
- nieadekwatny projekt badania: zaprojektowane w celu oceny parametrów farmakokinetycznych (za wyjątkiem badań porównawczych NovoEight® vs Advate®), farmakodynamicznych i/lub zawierające szczątkowe dane dotyczące bezpieczeństwa; badania *in vitro/in vivo*;
- opisy przypadków (*case reports, case series*)
- analizy retrospektywne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych, listy, komentarze.

Założono, iż w przypadku odnalezienia badań, w których populację docelową stanowią pacjenci z różnym stopniem ciężkości choroby, ale chorzy z ciężką hemofilią również zostali do badania włączeni, wówczas takie próby kliniczne zostaną uwzględnione w niniejszej analizie.

Ponadto celem przedstawienia danych również dla pacjentów z przedziału wiekowego 18-26 lat zdecydowano dodatkowo o uwzględnieniu w analizie badań, w których populację docelową stanowili pacjenci w wieku ≥ 18 lat.

W przypadku trudności z wyodrębnieniem wyników dla populacji pacjentów nie leczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi założono włączenie badań uwzględniających zarówno pacjentów nie przyjmujących wcześniej czynnika VIII jak i leczonych koncentratami osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej w tym doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy NovoEight® z koncentratem rekombinowanego czynnika VIII – Advate® w oparciu o punkty końcowe istotne z punktu widzenia jednostki chorobowej (hemofilia A). Nie zidentyfikowano również badań, które pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania pośredniego. Odnaleziono jedynie badanie *Martinowitz 2011* porównujące parametry farmakokinetyczne produktów leczniczych NovoEight® i Advate® oraz bezpieczeństwa stosowania obu produktów. Ze względu na fakt, iż jest to jedyne zidentyfikowane badanie porównujące obie interwencje, zdecydowano o jego uwzględnieniu w głównej części analizy efektywności klinicznej.

Należy podkreślić, iż hemofilia A jest chorobą rzadką. Tak więc przeprowadzenie ewentualnego porównania efektywności klinicznej w ramach badania eksperymentalnego, w metodyce umożliwiającej ocenę efektywności klinicznej w oparciu o punkty końcowe istotne z klinicznego punktu widzenia, nie zaś w oparciu o surogaty (parametry farmakokinetyczne) wydaje się być utrudnione. Dostępne dowody naukowe dla innych koncentratów czynnika VIII wskazują, iż przeprowadzenie porównania jest możliwe w zasadzie jedynie w badaniach obserwacyjnych kohortowych. Badania te przeprowadzane są już po dopuszczeniu leku do obrotu i wymagają długiego okresu obserwacji. Brak adekwatnych badań porównawczych tłumaczy fakt niedawnej rejestracji produktu leczniczego NovoEight®.

Celem przedstawienia pełnych danych dotyczących efektywności klinicznej wymienionych produktów w populacji docelowej zdecydowano o przygotowaniu odrębnych przeglądów systematycznych dla leków NovoEight® i Advate®. W tym celu do przeglądów włączono badania prospektywne z grupą kontrolną oraz badania eksperymentalne typu *single-arm* i badania obserwacyjne (w tym kohortowe).

Zgodnie z wytycznymi AOTM kryteria włączenia badań do dodatkowej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji

eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie ChPL, URPL, EMA i FDA. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatny projekt badania. Protokoły ww. badań zostały odnalezione w rejestrze badań klinicznych firmy Novo Nordisk. Badania zostały zaprojektowane w celu oceny parametrów farmakokinetycznych. Ze względu jednak na to, iż w ww. badaniach raportowano również zdarzenia niepożądane oraz mając na uwadze fakt, iż produkt leczniczy NovoEight® został dopuszczony do obrotu na terenie UE niedawno (listopad 2013 r.), a co za tym idzie brak jest badań obserwacyjnych dotyczących oceny bezpieczeństwa leku w warunkach rutynowej praktyki klinicznej zdecydowano o ich uwzględnieniu w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. W ocenie bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji uwzględniono również okresowy raport o bezpieczeństwie PSUR.

5.4. Metody identyfikacji badań

5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność kliniczną turoktokogu alfa.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
 - *Medline przez PubMed;*
 - *EMBASE;*
 - *Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;*
 - *CRD (Center for Reviews and Dissemination) złożoną z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database;*

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przeprowadzono w oparciu o strategię wyszukiwania publikacji w bazie *Pubmed*, a wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach: *Cochrane*, *PubMed* i *EMBASE* zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie badań wtórnych z zastosowaniem turoktokogu alfa w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 09.12.2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (IK., N.W.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (K.M.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1). Ze względu na dużą liczbę opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej oraz niedawne dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego NovoEight® na terenie Unii Europejskiej zastosowano kryterium czasowe: zdecydowano o włączeniu przeglądów opublikowanych w przedziale czasowym: 2011 r.-2014 r. W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądu dotyczącego ocenianej interwencji (produkt leczniczy NovoEight®), zatem zdecydowano o włączeniu opracowań odnoszących się do zastosowania innych koncentratów czynnika VIII, w których to przeglądach wyniki najczęściej zostały przedstawione łącznie, bez podziału na poszczególne preparaty.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 18 opracowań (20 publikacji) opublikowanych w założonym przedziale czasowym, spełniających wymogi stawiane przeglądom systematycznym. Charakterystyka przeglądów została zamieszczona w rozdziale 11.5.

Ponadto zdecydowano o zamieszczeniu referencji do 4 opracowań wtórnych, nie spełniających kryteriów stawianych przeglądom systematycznym, ale odnoszących się bezpośrednio do efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Ze względu na sposób zaindeksowania ocenianej interwencji oraz interwencji alternatywnych w poszczególnych bazach informacji medycznej przygotowano wspólną strategię wyszukiwania dla produktów leczniczych: NovoEight® i Advate®.

Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov> (dla ocenianej interwencji - NovoEight®)

Ze względu na sposób indeksacji uwzględnionych produktów leczniczych w bazach informacji medycznej na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz języka publikacji. W celu ograniczenia liczby rekordów zastosowano ograniczenie odnośnie jednostki chorobowej (hemofilia A). Biorąc pod uwagę fakt, iż predefiniowane kryteria wykluczenia z niniejszego przeglądu wymieniają upublicznienie danych m.in. w postaci posterów i abstraktów konferencyjnych zdecydowano o ograniczeniu wyników wyszukiwania w bazie Embase do artykułów już opublikowanych, artykułów w fazie „in press” oraz „in process”.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie przeprowadziły niezależnie 2 osoby (I.K., N.W.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – K.M.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie publikacji w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 09.12.2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Wyszukiwanie badań z zastosowaniem turoktokogu alfa na stronie: <http://www.clinicaltrial.gov> przeprowadzono w dn. 03.12.2014 r. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.4.3.

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (I.K., N.W.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (K.M.) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji do przeglądów zastosowano ograniczenia odnośnie analizowanej populacji jedynie w zakresie jednostki chorobowej. Zgodnie z przyjętym założeniem do przeglądu włączano badania, w których populację docelową stanowili bądź wyłącznie pacjenci z ciężką postacią hemofilii A bądź z hemofilią A w stopniu ciężkości od łagodnej do ciężkiej lub od umiarkowanej do ciężkiej, w przypadku gdy sposób przedstawienia wyników uniemożliwiał ekstrakcję wyników jedynie dla pacjentów stanowiących przedmiot niniejszej analizy.

Zdecydowano również o uwzględnieniu pacjentów z całego zakresu wiekowego, mimo, iż górny zakres wieku populacji docelowej niniejszej analizy to 26 lat. Należy mieć jednak na uwadze, iż hemofilia A jest chorobą rzadką i badania kliniczne projektowane są bądź na populację pediatryczną bądź mieszaną, ewentualnie z uwzględnieniem jedynie pacjentów dorosłych. Zatem by nie pominąć danych dotyczących efektywności klinicznej interwencji ocenianej bądź komparatora u pacjentów w przedziale wiekowym 18-26 lat należało włączyć również wszystkie dostępne próby kliniczne, w których populację docelową stanowią pacjenci w wieku >18 lat.

W wyniku trudności z wyodrębnieniem wyników dla populacji nowozdiagnozowanych pacjentów nie leczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi zdecydowano u przedstawieniu badań uwzględniających zarówno pacjentów nie przyjmujących wcześniej czynnika VIII jak i leczonych koncentratami osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [3].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie: 17 528 publikacji (Pubmed: 8 567, Embase: 7 967, Cochrane: 905, CRD: 53, *clinicaltrials.gov*: 11, inne źródła: 25), z których:

- a) 14 publikacji (dotyczących 4 badań klinicznych) zostało włączonych do oceny profilu farmakokinetycznego oraz przeglądu systematycznego badań z zastosowaniem produktu leczniczego NovoEight®;
- b) 19 publikacji (dotyczących 14 badań klinicznych) zostało włączonych do przeglądu systematycznego dla preparatu Advate®.

5.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (turoctokog alfa) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*turoctocog alfa* oraz „*NovoEight*”. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 03.12.2014 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 badań klinicznych, z których 6 zostało zakończonych, 1 aktywne z zakończoną fazą rekrutacji, 2 na etapie rekrutacji pacjentów i 2 ze statusem „*enrolling by invitation*”.

Wśród odnalezionych badań zidentyfikowano pozycje:1) „*Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015*”, z której dane zostały uwzględnione w analizie (na podstawie wyników zamieszczonych w dokumencie EMA),2) badanie NCT00837356, z którego dane zaprezentowano w publikacji *Martinowitz 2011* (3) badania NCT01238367 i NCT01365520 zamieszczone w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (na podstawie streszczeń do protokołów z rejestru badań klinicznych Novo Nordisk),3) badania NCT01138501 i NCT00840086 włączone do głównej części przeglądu.

Dane dotyczące pozostałych badań (nieopublikowanych) spełniających kryteria włączenia do przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15

Zestawienie nieopublikowanych badań klinicznych z zastosowaniem turoktokogu alfa, spełniających kryteria włączenia do przeglądu

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT01493778	<i>Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A (Guardian™4)</i>	chłopcy w wieku do 6 lat z hemofilią typu A, nieleczeni wcześniej z użyciem czynników krzepnięcia	turoktokog alfa przez co najmniej 100 EDs	otwarte, typu <i>single-arm</i> faza III	<i>recruiting</i>
NCT02035384	<i>Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A (Guardian™ 5)</i>	pacjenci* z hemofilią typu A leczeni wcześniej z użyciem czynnika VIII innego niż turoktokog alfa	turoktokog alfa w ramach rutynowej praktyki klinicznej	obserwacyjne	<i>enrolling by invitation</i>
NCT02207218	<i>To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan</i>	pacjenci w wieku > 0 lat z hemofilią typu A, zarówno leczeni jak i nieleczeni wcześniej z użyciem czynnika VIII	turoktokog alfa w ramach rutynowej praktyki klinicznej	obserwacyjne	<i>recruiting</i>

*Nie sprecyzowano wieku pacjentów.

5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia, mediana) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia, mediana).

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

5.6. Ocena jakości danych

5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;

- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych, np. badań obserwacyjnych lub *cross-over*).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [4].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2011)* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTM oceny jakości danych należy dokonać poprzez ocenę wiarygodności zewnętrznej i wewnętrznej badań włączanych do analizy, przy czym badania obserwacyjne należy oceniać z użyciem kwestionariusza NOS (The Newcastle-Ottawa Scale).

Skala NOS jest narzędziem rekomendowanym do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecanym przez wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 roku. W ramach tej skali opracowano osobną wersję dla badań kohortowych (badanie obserwacyjne, w którym ocenia się prospektywnie wystąpienie określonego punktu końcowego w grupach (kohortach) osób narażonych i nienarażonych na dany czynnik lub interwencję, u których ten punkt końcowy na początku

obserwacji nie występował. W badaniu kohorty historycznej grupy narażona i nienarażona są identyfikowane w przeszłości i „obserwowane” ku teraźniejszości pod względem występowania punktu końcowego) i badań kliniczno-kontrolnych (badanie obserwacyjne, w którym poszukuje się związku między daną ekspozycją a wystąpieniem określonego punktu końcowego, porównując retrospektywnie ekspozycję (odsetek narażonych) w grupie osób, u których punkt końcowy wystąpił, z ekspozycją w odpowiednio dobranej grupie osób kontrolnych, u których punkt końcowy nie wystąpił). Obie wersje zawierają 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania i 1 pytanie o czynniki zakłócające. Wersja dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania o ocenę efektów terapeutycznych, natomiast wersja dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję. Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, za wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Maksymalnie każde z badań kohortowych może otrzymać 9 gwiazdek [7, 8]. Formularz służący do oceny badań kohortowych przedstawiono w załączniku.

W przypadku części badań, mimo, iż zostały one opisane przez autorów jako „obserwacyjne” nie zostały jednak przeprowadzone w typowej dla tego typu badań metodologii (badanie przekrojowe, kliniczno-kontrolne, kohortowe). Co bardzo istotne nie posiadają grupy kontrolnej nienarażonej na badany czynnik/interwencje, podczas gdy ocena poprawności doboru grupy nienarażonej ma decydujące znaczenie w ocenie wiarygodności badań obserwacyjnych zgodnie z kwestionariuszem NOS.

Dlatego też, dla badań, dla których zarówno skala Jadad jak i kwestionariusz NOS są nieadekwatne do oceny wiarygodności, ocena jakości danych została przedstawiona w sposób opisowy, z zaznaczeniem ograniczeń wynikających z tego typu oceny.

Każde z badań włączonych do analizy głównej zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych powinna zostać oceniona również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

5.7. Analiza ilościowa

5.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Pierwszy etap ilościowej oceny efektu obejmuje kalkulację wartości parametrów efektywności dla wyniku każdego z poszczególnych badań pierwotnych, a następnie, jeżeli jest to uzasadnione w drugim etapie obliczana jest średnia wartość ważona, pozwalająca ocenić wielkość efektu na podstawie wyników wszystkich uwzględnionych badań (tj. wykonywana jest statystyczna metaanaliza wyników).

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr. Podawano również wartość p – prawdopodobieństwo, że dane z badań obrazują brak efektu.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.5.7.

5.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2].

6. TUROKTOKOG ALFA (NOVOEIGHT®) STOSOWANY U PACJENTÓW (≤ 26 R.Ż.) Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne, w którym porównywano ocenianą interwencję (NovoEight®) z produktem leczniczym Advate®. Mimo, iż oceniane w badaniu punkty końcowe dotyczyły głównie parametrów farmakokinetycznych zdecydowano o uwzględnieniu niniejszego badania w analizie efektywności klinicznej. Zgodnie bowiem z opinią Prezesa AOTM ważnym punktem w analizie efektywności klinicznej jest porównanie parametrów farmakokinetycznych ocenianych interwencji [47].

Ponadto, w wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy badania kliniczne: *Guardian™1*, *Guardian™3* oraz *Guardian™2* (faza *extension* do *Guardian™1* i *Guardia™3*), w których oceniano efektywność kliniczną turoktokogu alfa w populacji pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej czynnik VIII (osoczo pochodny lub rekombinowany) w ramach profilaktyki i/lub leczenia krwawień. Populację pacjentów włączonych do badania *Guardian™3* stanowiły dzieci w wieku <12 lat. Do badania *Guardian™1* natomiast włączono chorych z przedziału wiekowego 12 – 65 lat. Wymienione badania to prospektywne próby kliniczne typu *single-arm*.

Zgodnie z informacją odnalezioną w rejestrze badań klinicznych - *clinicaltrials.gov* – badanie z zastosowaniem turoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII znajduje się aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów (*Guardian™4*, NCT01493778). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu „leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A” niedawno, w listopadzie 2013 r, a badania kliniczne niezbędne do dopuszczenia do obrotu przeprowadzono zgodnie z wytycznymi EMA [14].

Wg powyższych wytycznych badanie z udziałem populacji pacjentów nieleczonych powinno rozpocząć się przed dopuszczeniem do obrotu, natomiast wyniki nie są niezbędne dla przebiegu samego procesu. Data rozpoczęcia adekwatnego badania dla NovoEight® to wrzesień 2012 r.

6.1. Porównanie profilu farmakokinetycznego i bezpieczeństwa stosowania turoktokogu alfa (NovoEight®) i oktokogu alfa (Advate®)

Porównanie profilu farmakokinetycznego i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego NovoEight® i interwencji alternatywnej (produkt leczniczy Advate®) przeprowadzono w oparciu o wyniki odnalezionego badania I fazy: *Martinowitz 2011*.

W okresie od marca do października 2009 r. do badania włączono 23 pacjentów płci męskiej w wieku 13-54 lat. Badanie zaprojektowano w metodyce próby otwartej, każdy pacjent otrzymał pojedyncze dawki obu porównywanych interwencji, sekwencyjne, z 4-dniowym okresem wash-out.

Szczegółową charakterystykę analizowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Charakterystyka badania *Martinowitz 2011*.

Badanie		<i>Martinowitz 2011 (IIC)</i>
Ocena w skali Jadad		nd
Liczba ośrodków		6 ośrodków na terenie 4 krajów (Niemcy, Włochy, Szwajcaria, Izrael)
Metodyka	typ badania	wieloośrodkowe, faza I, <i>first human dose</i>
	randomizacja	nd
	zaślepienie	nd, badanie typu <i>open-label</i>
	hipoteza badawcza	Ocena biorównoważności (jeśli 90% przedział ufności dla IR, AUC, $t_{1/2}$ oraz CL będzie mieścił się w zakresie 0,8 – 1,25 wnioskowanie o biorównoważności obu porównywanych interwencji będzie możliwe)
Oceniane punkty końcowe		*farmakokinetyka: IR, AUC, $t_{1/2}$, Cl, C_{max} , MRT, C_0 , $V_{1/2}$, V_z ; *bezpieczeństwo: AEs, SAEs, ocena parametrów laboratoryjnych, wystąpienie inhibitora czynnika VIII
Utrata z badania		0 (wszyscy pacjenci włączeni do badania przyjęli oba oceniane leki)
Źródła finansowania		<i>Novo Nordisk A/S Denmark</i>
Publikacje do badania		<i>Martinowitz 2011, streszczenie protokołu badania NN7008-3522 z rejestru badań klinicznych Novo Nordisk</i>
Komentarz		Badanie składało się z 4 wizyt: wizyta skreeningowa (1), wizyty z oceną profilu farmakokinetycznego (2 i 3), wizyta kończąca badania (4)

Założono, iż każdy pacjent pozostanie w badaniu przez okres ok. 4 tygodni, natomiast długość trwania całego badania oszacowano na około 6 miesięcy.

6.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 17.
Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badania *Martinowitz 2011*

Badanie	<i>Martinowitz 2011</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • płeć męska, wiek 12-55 lat • waga 10-120 kg; • ciężka hemofilia typu A (aktywność czynnika VIII $\leq 1\%$); • brak wystąpienia inhibitora czynnika VIII w wywiadzie; • udokumentowane przyjmowanie czynnika VIII jakiegokolwiek typu przez co najmniej 150 EDs; • (-) status serologiczny w odniesieniu do HIV i HCV lub lub (+) status serologiczny w zakresie wirusa HIV z mianem wirusa <200 kopii/μl; • obecność antykoagulantu toczeniowego.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • schorzenia, które mogą wpływać na udział pacjentów w badaniu lub na efekt działania leku; • przyjmowanie czynnika VIII lub antykoagulantów odpowiednio 4 dni i tydzień przed pierwszym podaniem leku w badaniu.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (*Martinowitz 2011*)

Cecha populacji	<i>Martinowitz 2011</i>	
Liczebność, N	23	
Wiek, średnia w latach (SD), (zakres)	24 (7,9), (13-54) ¹	
Wzrost, średnia w metrach (SD), (zakres)	1,76 (0,07), (1,65 - 1,92)	
Waga, średnia w kg (SD), (zakres)	72,4 (13,1), (50 - 100)	
Rasa, n (%)	biała	22 (95,7)
	azjatycka	1 (4,3)

¹W badaniu wzięło udział 2 pacjentów <18 r.ż.

6.1.2. Charakterystyka interwencji

Każdy pacjent włączony do analizowanego badania otrzymał pojedynczą dawkę leku Advate® (50 IU/kg) podczas wizyty 2, a następnie pojedynczą dawkę turoktokogu alfa (50 IU/kg) podczas wizyty 3. Przed podaniem każdego z leków stosowano 4-dniowy okres *wash-out*.

6.1.3. Ocena biorównoważności

Ocenę profilu farmakokinetycznego przeprowadzano w trakcie wizyty 2 (dla leku Advate®) oraz podczas wizyty 3 (dla turoktokogu alfa). Wszyscy pacjenci włączeni do badania przyjęli oba porównywane leki. Z oceny parametrów farmakokinetycznych wykluczono jednak wyniki uzyskane po przyjęciu turoktokogu alfa dla 3 pacjentów. Ostatecznie, w ocenie profilu farmakokinetycznego uwzględniono dane dla 20 pts, po obu etapach badania.

Próbki krwi do oceny profilu farmakokinetycznego pobierano przed podaniem każdego z leków, a następnie 15 i 30 minut, 1, 4, 8, 12, 24 i 48 godzin po podaniu leku. Ewaluację parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono na podstawie pomiaru aktywności koagulacyjnej czynnika VIII (w oparciu o test bazujący na pomiarze czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)). W analizie uwzględniano następujące parametry farmakokinetyczne: IR (*incremental recovery*), $t_{1/2}$ (*terminal half-life*), $AUC_{(0-\infty)}$, klirens, AUC_{last} , C_{max} , $C_{(0)}$, MRT, V_{ss} , V_z .

Metodą określającą biorównoważność na podstawie parametrów farmakokinetycznych jest oznaczenie 90% przedziałów ufności dla stosunku średnich wartości po transformacji logarytmicznej. Badania przeprowadza się zgodnie z zaleceniami EMA (CPMP/EWP/QWP/1401/98) [13], w których podano, iż 90% przedział ufności dla stosunku C_{max} i AUC powinien znaleźć się w zakresie 80 i 125% (0,8-1,25), natomiast w pewnych uzasadnionych przypadkach granice te mogą być rozszerzone lub zawężone. Oba te parametry wzięto pod uwagę w przypadku oceny biorównoważności leków Advate® i NovoEight®.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla parametrów, dla których obliczono *ratio* wraz z przedziałem ufności.

Tabela 19. Ocena biorównoważności na podstawie parametrów farmakokinetycznych (Martinowitz 2011)

Parametr	Martinowitz 2011 N=20			
	Advate®	NovoEight™	Ratio (Advate®/ NovoEight™)	(90% CI)
IR (IU/ml)/(IU/kg)	0,01816	0,01839	0,9877	(0,9234; 1,0565)
AUC (h*IU/ml)	11,8128	11,9942	0,9849	(0,9227; 1,0513)
$t_{1/2}$ (h)	10,5524	9,8586	1,0704	(0,9808; 1,1681)
CL (ml/h)	304,78	299,34	1,0182	(0,9510; 1,0902)
CL znormalizowany względem masy ciała (ml/h*kg)	4,2327	4,1687	1,0154	(0,9512; 1,0838)
AUC_{last} (h*IU/ml)	11,1397	11,3044	0,9854	(0,9231; 1,0519)
C_{max} (IU/ml)	0,9858	0,9723	1,0139	(0,9498; 1,0823)

IR-przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*), CL-klirens, $t_{1/2}$ -okres półtrwania, AUC-pole powierzchni pod krzywą, AUC_{last} -AUC od czasu od zera do ostatniego mierzalnego stężenia.

Na podstawie podobieństwa otrzymanych wartości dla poszczególnych parametrów farmakokinetycznych można wnioskować o biorównoważności obu porównywanych produktów. (90% przedział ufności estymacji punktowej dla ocenianych parametrów: AUC i C_{max} mieści się

w granicach założonego zakresu (0,80 – 1,25)). Dodatkowo biorównoważność obu preparatów została potwierdzona na podstawie wyników dla pozostałych analizowanych parametrów (tab.98).

Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów powyższego badania podobieństwo dwóch różnych koncentratów czynnika VIII pod względem parametrów farmakokinetycznych stanowi pierwszą ważną wskazówkę odnośnie ich efektywności klinicznej, która może być porównywana w dalszych badaniach klinicznych.

6.1.4. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o analizę zdarzeń niepożądanych, ocenę parametrów życiowych, wyniki badań EKG oraz wyniki badań laboratoryjnych w tym testu na obecność inhibitora czynnika VIII. Próbki krwi badane na obecność inhibitora pobierano w trakcie wizyty 1, 3 (przed podaniem turoktokogu alfa) oraz podczas wizyty 4. Pozytywny wynik testu został zdefiniowany jako stwierdzenie stężenia inhibitora na poziomie $\geq 0,6$ BU/ml w trakcie wizyty nr 4, potwierdzone podczas powtórnego pomiaru w okresie kolejnych 2 tygodni.

Opublikowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania obu preparatów (po podaniu pojedynczej dawki) przedstawiono w tabeli poniżej. W ocenie uwzględniono dane wszystkich 23 pts, którzy zostali włączeni do badania i przyjęli pojedynczą dawkę obu leków.

Tabela 20.
Ocena bezpieczeństwa (Martinowitz 2011)

Zdarzenie niepożądane	Martinowitz 2011			
	NovoEight® N=23	Advate® N=23	OR*(95% CI)	GRADE
Pacjenci z AEs ogółem, n (%)	8 (34,8)		-	-
AEs ogółem, n ¹	20			
SAEs, n (%)	0 (0)		-	-
Wystąpienie inhibitora czynnika VIII, n (%)	0 (0)			
Krwawienia, n (%)	6 ² (26,1)*		-	-
Reakcje w miejscu podania, n (%)	4 (17,4)*	3 (13,0)*	1,40 (0,21; 10,80)	średnia
Zaburzenia dawkowania, n (%)	5 (21,7)*	2 (8,7)*	2,92 (0,41; 33,39)	średnia

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Wynik jako liczba zdarzeń.²Ogółem 7 zdarzeń, 3 przed podaniem Advate® i 4 w okresie 48h po podaniu Advate®.

W trakcie trwania badania nie zarejestrowano ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń stanowiących przyczynę utraty z badania, wszystkie AEs miały łagodny stopień nasilenia.

Ponadto autorzy badania podali informację, iż nie stwierdzono znaczących zmian w wynikach badań laboratoryjnych, ocenie parametrów życiowych oraz obrazie EKG. W próbkach krwi pobranych od pacjentów w trakcie 4 wizyty nie stwierdzono obecności inhibitora czynnika VIII.

Podsumowując, można stwierdzić, że nie stwierdzono istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa obu leków na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych rejestrowanych po podaniu pojedynczych dawek produktów leczniczych: NovoEight® i Advate®. Zatem profil bezpieczeństwa obu leków jest porównywalny.

6.2. Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany u pacjentów (≤ 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A- systematyczny przegląd badań

6.2.1. Populacja pacjentów w wieku < 12 lat

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania *Guardian™3*, w którym oceniano efektywność kliniczną turoktokogu alfa w populacji pacjentów < 12 lat.

Tabela 21.
Charakterystyka badania *Guardian™3*.

Badanie	<i>Guardian™3</i> (IVC)	
Ocena w skali Jadad	nd	
Liczba ośrodków	26 ośrodków na terenie 11 krajów: Brazylia, Włochy, Litwa, Macedonia, Maleszja, Polska, Rosja, Serbia, Tajwan, Turcja, USA	
Metodyka	typ badania	wieloośrodkowe, faza III, typu <i>single-arm</i>
	randomizacja	nd
	zasłепienie	nd, badanie typu <i>open-label</i>
	hipoteza badawcza	nie podano
Oceniane punkty końcowe	*efektywność kliniczna: roczny wskaźnik krwawień, liczba krwawień ogółem i o różnej etiologii, ocena odpowiedzi hemostatycznej, liczba infuzji leku niezbędna do osiągnięcia hemostazy, zużycie leku, ocena jakości życia; *farmakokinetyka: IR, AUC, $t_{1/2}$, CL *bezpieczeństwo: obecność inhibitora czynnika VIII, AEs, SAEs, ocena parametrów laboratoryjnych oraz na podstawie badania lekarskiego...	
Utrata z badania	*4 pts po fazie screeningu przed rozpoczęciem oceny parametrów farmakokinetycznych *5 pts (2 pts przed zakończeniem oceny parametrów farmakokinetycznych; 3 pts po rozpoczęciu leczenia: przyjęcie innego czynnika VIII ($n=1$), nie stosowanie się do procedur ($n=1$), decyzja rodziców ($n=1$))	
Źródła finansowania	Novo Nordisk A/S	
Publikacje do badania	<i>Kulkarni 2013, Santagostino 2014, Santagostino 2014(2), streszczenie protokołu badania NN7008-3545 z rejestru badań klinicznych Novo Nordisk, protokół badania NCT01138501 z bazy clinicaltrials.gov, dokument EMA/612026/2013</i>	

Badanie	Guardian™3 (IVC)
Komentarz	W niniejszym rozdziale odstępiono od analizy parametrów farmakokinetycznych turoktokogu alfa

Badanie obejmowało 8 wizyt: wizyta skreeningowa (1), wizyta z oceną parametrów farmakokinetycznych wcześniej stosowanego czynnika VIII dla 14 młodszych i 14 starszych dzieci włączonych do badania, jako pierwsze lub rozpoczęcie profilaktyki z użyciem turoktokogu alfa w przypadku pozostałych dzieci (2), wizyta z oceną profilu farmakokinetycznego turoktokogu alfa dla 14 młodszych i 14 starszych dzieci włączonych do badania jako pierwsze (3), rozpoczęcie profilaktyki turoktokogiem alfa u dzieci, które w trakcie poprzednich wizyt uczestniczyły w ocenie farmakokinetyki i wizyty oceniające (4-7), wizyta kończąca badanie (8).

6.2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 22.
Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badania Guardian™3.

Badanie	Guardian™3
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • płeć męska, wiek <12 lat; • waga ≥11 kg; • ciężka hemofilia typu A (aktywność czynnika VIII ≤1%); • brak wystąpienia inhibitora czynnika VIII w wywiadzie; • udokumentowane przyjmowanie czynnika VIII jakiegokolwiek typu przez co najmniej 50 ED (<i>exposure day</i> zdefiniowany jako dzień, w którym pacjent przyjął co najmniej jedną dawkę czynnika VIII);
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie inhibitora czynnika VIII w wywiadzie (≥0,6 BU/ml); • podwyższone ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych; • niedobór odporności (z poziomem limfocytów CD4* <200/ μl)

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (Guardian™3)

Cecha populacji	Guardian™3 ¹		
	Wiek 0-5 lat	Wiek 6-11 lat	Ogółem
Liczebność, N	31	32	63
Wiek, średnia w latach (SD)	3,7 (1,4)	8,4 (1,9)	6,1 (2,9)
Waga, średnia w kg (SD)	17,6 (3,2)	31,5 (9,7)	24,6 (10,0)
Rasa, n (%)	biała	27 (87,1)	53 (84,1)
	azjatycka	2 (6,5)	4 (12,5)
	inna	2 (6,5)	2 (6,3)
Wcześniejszy cel przyjmowania leków, n (%)	tylko profilaktyka	23 (74,2)	22 (68,8)
	tylko inne niż profilaktyka	8 (25,8)	7 (21,9)
	obie formy	0 (0,0)	3 (9,4)
Zastosowany wcześniej czynnik VIII, n (%)	osoczopochodny	16 (51,6)	15 (46,9)
	rekombinowany	15 (48,4)	17 (53,1)
Okres przyjmowania czynnika VIII przed rozpoczęciem badania, średnia w EDs (zakres)	189 (50 – 780)	459 (50 – 2340)	bd

¹W charakterystyce nie uwzględniono 2 pacjentów, którzy nie przyjęli żadnej dawki turoktokogu alfa.

6.2.1.2. Charakterystyka interwencji

Szczegółowe informacje dotyczące zastosowanej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Charakterystyka interwencji (Guardian™3)

Badanie	Cel podania leku	Substancja czynna	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
Guardian™3	• profilaktyka	turoktokog alfa	25 -50 IU/kg co drugi dzień lub 25 – 60 IU/kg trzy razy w tygodniu	bolus dożylny (1-2 ml/min)	75 – 85 EDs (ok.6 miesięcy)
	• leczenie krwawień		dawkowanie dostosowywane w celu uzyskania poziomu aktywności turoktokogu alfa w osoczu wynoszącego 0,5 IU/ml		
	• profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień		dawkowanie uzależniono od rodzaju zabiegu		okres okołoperacyjny i okres rekonwalescencji

IU – jednostka międzynarodowa. ED–*exposure day*.

6.2.1.3. Skuteczność kliniczna

6.2.1.3.1 Profilaktyka krwawień

Autorzy badania podają, iż średnie zużycie leku zastosowanego w celu profilaktyki krwawień na pacjenta wynosiło 462 IU/kg/miesiąc, ze średnią pojedynczą dawką na poziomie 36,8 IU/kg.

Mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 3,02 (przedział międzykwartylowy: 8,50)/pacjenta/rok, natomiast wartość estymowana powyższego wskaźnika wyniosła 5,33 (95% CI: 3,90; 7,28)/pacjenta/rok.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Roczny wskaźnik krwawień (l.krwawień/pacjenta/rok)(Guardian™3)

Parametr		Guardian™3			
		Wiek 0-5 lat	Wiek 6-11 lat	Ogółem	
Roczny wskaźnik krwawień [l.krwawień/pacjenta/rok]		N=31	N=32	N=63	
Ogółem	Mediana (IQR¹)	2,95 (6,14)	3,57 (8,68)	3,02 (8,50)	
	Średnia estymowana (95% CI)	4,73 (3,06; 7,30)	5,86 (3,76; 9,13)	5,33 (3,90; 7,28)	
Z podziałem na etiologię krwawień	Samoistne	Mediana (IQR¹)	0,00 (0,00)	0,00 (2,94)	0,00 (2,53)
		Średnia estymowana² (95% CI)	0,80 (0,43; 1,49)	2,49 (1,20; 5,17)	1,69 (0,94; 3,03)
	Pourazowe	Mediana (IQR¹)	1,90 (6,14)	2,70 (5,67)	2,53 (5,89)
		Średnia estymowana² (95% CI)	3,93 (2,29; 6,72)	3,21 (2,09; 4,93)	3,55 (2,51; 5,03)

¹IQR-przedział międzykwartylowy. ²Estymacja przeprowadzona z użyciem modelu Poissona.

6.2.1.3.2 Leczenie krwawień

Skuteczność kliniczną turoktokogu alfa w leczeniu krwawień oceniano w oparciu o analizę: częstości występowania oraz etiologii krwawień, a także odpowiedź hemostatyczną. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Autorzy badania podają, iż średnie zużycie leku zastosowanego do leczenia pojedynczego krwawienia wynosiło 54,2 IU/kg i nie różniło się w sposób istotny pomiędzy grupami wiekowymi. Średni czas od rozpoczęcia do zakończenia krwawienia wyniósł 8,88h (zakres:0,17 -53,5). Średni czas od rozpoczęcia krwawienia do podania pierwszej dawki turoktokogu alfa to 1,68h (zakres: 0-16,8), natomiast zatrzymanie krwawienia następowało średnio 7,5h (zakres: 0-53,5) od podania pierwszej infuzji leku.

Tabela 26.
Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie turoktokogiem alfa (Guardian™3)

Parametr		Guardian™3		
		Wiek 0-5 lat N=31	Wiek 6-11 lat N=32	Ogółem N=63
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie, n (%)		20 (64,5)*	21 (65,6)*	41 (65,1)*
Liczba krwawień, n²(%)		53 (100)	73 (100)	126 (100)
Etiologia krwawień, n²(%)	samoistne	9 (17)	31 (42,5)	40 (31,7)
	pourazowe	44 (83,0)	40 (54,8)	84 (66,7)
	bd	0 (0)	2 (2,7)	2 (1,6)
Miejsce krwawienia, n²(%)	staw	24 (45,3)	35 (47,9)	59 (46,8)
	staw docelowy (target joint) ²	14 (26,4)	14 (19,2)	28 (22,2)
	podskórnice	7 (13,2)	8 (11,0)	15 (11,9)
	mięsień	6 (11,3)	7 (9,6)	13 (10,3)
	błona śluzowa	6 (11,3)	1 (1,4)	7 (5,6)
	inne ¹	10 (18,9)	20 (27,4)	30 (23,8)
Stopień nasilenia krwawienia, n²(%)	łagodne/umiarkowane	48 (90,6)	67 (91,8)	115 (91,3)
	ciężkie	5 (9,4)	3 (4,1)	8 (6,3)
	bd	0 (0,0)	3 (4,1)	3 (2,4)
	doskonała	31 (58,5)	37 (50,7)	68 (54,0)
Odpowiedź hemostatyczna, n²(%)	dobra	20 (37,7)	28 (38,4)	48 (38,1)
	umiarkowana	1 (1,9)	4 (5,5)	5 (4,0)
	brak odpowiedzi	1 (1,9)	1 (1,4)	2 (1,6)
	bd	0 (0,0)	3 (4,1)	3 (2,4)
Sukces terapeutyczny, n²(%)		51 (96,2)	65 (89,0)	116 (92,1)
Niepowodzenie terapii, n²(%)		2 (3,8)	8 (11,0)	10 (7,9)
Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia, n²(%)	1	47 (88,7)	55 (75,3)	102 (81,0)
	2	5 (9,4)	13 (17,8)	18 (14,3)
	3	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (0,8)
	≥4	1 (1,9)	4 (5,5)	5 (4,0)

¹Dotyczy krwawień w obrębie stopy i ręki, (w tym palców), krwawień z dziąseł i z nosa, krwawień ze skaleczeń, łagodnych urazów głowy oraz podczas zabiegów dentystrycznych. ²Wynik przedstawiono w postaci liczby zdarzeń. ³Obliczono na podstawie dostępnych danych. ⁴Definiowany jako staw, w którym wystąpiły 3 krwawienia lub więcej w czasie 6 miesięcy.

Doskonała odpowiedź hemostatyczna na turoktokog alfa w leczeniu krwawień została zdefiniowana jako nagłe uśmierzanie bólu i/lub wyraźna poprawa w zakresie obiektywnych symptomów krwawienia w okresie około 8 godzin po pojedynczej infuzji leku. Dobra odpowiedź hemostatyczna to zdecydowane uśmierzanie bólu i/lub wyraźna poprawa w zakresie obiektywnych symptomów krwawienia w okresie około 8 godzin po infuzji leku, ale być może wymagająca więcej niż jednej infuzji leku do całkowitej poprawy.

Umiarkowana odpowiedź hemostatyczna została zdefiniowana jako prawdopodobna lub nieznaczna poprawa w okresie około 8 godzin od pierwszej infuzji, ale zwykle wymagająca więcej niż jednej infuzji leku. Brak odpowiedzi został zdefiniowany jako brak poprawy lub pogorszenie objawów.

Sukces terapeutyczny zdefiniowano jako wystąpienie doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej.

Należy podkreślić, iż w ramach analizowanego badania sukces terapeutyczny osiągnięto w przypadku 92,1% krwawień w populacji pacjentów w wieku 0-11 lat, przy czym w subpopulacji dzieci z przedziału wiekowego 0-5 lat odsetek ten osiągnął wartość 96,2%.

6.2.1.3.3 Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień

Przeprowadzenie małego zabiegu chirurgicznego było konieczne u 2 pacjentów badania Guardian™3. U pierwszego pacjenta przeprowadzono ekstrakcję zęba – pacjentowi podano dawkę przedoperacyjną turoktokogu wynoszącą 50 IU/kg, natomiast po zabiegu przez kolejne 3 dni podawano kwas traneksamowy w dawce 500 mg, dwa razy dziennie. W przypadku drugiego pacjenta przeprowadzono usunięcie centralnego dostępu żylnego. Pacjentowi podano przed zabiegiem turoktokog alfa w dawce 100 IU/kg, natomiast po zabiegu pojedynczą dawkę 50 IU/kg. Dane dotyczące odpowiedzi hemostatycznej u analizowanych pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (Guardian™3)

Parametr		Guardian™3
Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N		2
Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu, n (%)	doskonała	2 (100)
	dobra	0 (0)*
	umiarkowana	0 (0)*
	brak odpowiedzi	0 (0)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

6.2.1.3.4 Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia w przeprowadzono w dwóch punktach czasowych: w trakcie wizyty 1 oraz 8, w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL. Kwestionariusz dostępny był dla dwóch grup wiekowych: 4-7 lat oraz 8-12 lat, w dwóch wersjach: dla pacjentów i dla rodziców. W ocenie jakości życia uwzględniono 46 pacjentów badania, wiek 17 pacjentów (<4 lat) uniemożliwił im uzupełnienie kwestionariusza).

Największą zmianę w całkowitej średniej liczbie punktów zarejestrowano w przypadku kwestionariuszy wypełnianych przez rodziców pacjentów leczonych na żądanie przed rozpoczęciem badania (poprawa 10,42 pkt w grupie wiekowej 4-7 lat oraz 14,30 pkt w grupie wiekowej 8-12 lat).

Zdecydowano o przedstawieniu w analizie szczegółowych informacji dotyczących zmiany całkowitej liczby punktów uzyskanych za pomocą kwestionariusza HAEMO-QOL w odniesieniu do wartości wyjściowych w obu analizowanych grupach wiekowych bez prezentacji zmian w poszczególnych obszarach.

Tabela 28.
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL (Guardian™3)

Grupa wiekowa	Całkowita liczba punktów na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez dzieci				Całkowita liczba punktów na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez rodziców/opiekunów			
	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Próg odpowiedzi	Odsetek odpowiedzi (%)	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Próg odpowiedzi	Odsetek odpowiedzi (%)
4 - 7 lat N=25	30,0 (13,6)	1,4 (13,4)	-7,1	16,7	31,0 (14,4)	-6,0 (13,3)	-5,8	37,5
8 - 12 lat N=21	26,1 (8,9)	-2,6 (10,7)	-3,8	42,9	29,3 (8,5)	-4,7 (13,7)	-2,5	52,4

Ponadto autorzy badania przedstawili informację, iż w grupie wiekowej 4-7 lat na podstawie wyników kwestionariusza HAEMO-QOL wypełnianych przez dzieci stwierdzono poprawę jakości życia (ujemna zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej) w zakresie domen: zdrowie fizyczne, sport i leczenie, natomiast w grupie pacjentów w wieku 8-12 lat w zakresie: zdrowia fizycznego, odczuć, stosunku do innych ludzi, sportu, leczenia oraz postrzegania wsparcia.

Wyniki uzyskane na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez rodziców dzieci z grupy wiekowej 4-7 lat wykazały poprawę w zakresie wszystkich analizowanych domen za wyjątkiem sportu, natomiast w grupie wiekowej 8-12 lat za wyjątkiem domen: „rodzina” i „przyjaciele”.

6.2.1.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniano w oparciu o utratę z badania, wystąpienie inhibitora czynnika VIII, zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególnego typu, ciężkie zdarzenia niepożądane. Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższych rozdziałach. Średni czas obserwacji pacjenta pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosił 138 dni.

6.2.1.4.1 Utrata z badania

Szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem (Guardian™3)

Utrata z badania	Guardian™3 N=63 ¹
Ogółem, n (%)	5 (7,7)*
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹Uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli badanie przyjmując w ramach 2. wizyty turoktokog alfa lub uczestnicząc w ocenie parametrów farmakokinetycznych wcześniej przyjmowanego czynnika VIII.

Autorzy badania podają, iż 3 pacjentów utracono po rozpoczęciu leczenia z użyciem turoktokogu alfa z powodu: przyjęcia innego czynnika VIII (n=1), nie stosowania się do procedur (n=1), decyzji rodziców (n=1). Ponadto 2 pacjentów utracono przed zakończeniem oceny parametrów farmakokinetycznych (pomiędzy 2. i 3. wizytą). Nie podano przyczyny utraty.

Po fazie *screeningu*, przez podaniem czynnika VIII w celu oceny parametrów farmakokinetycznych utracono 4 pacjentów (nie uwzględniono w powyższej tabeli).

6.2.1.4.2 Wystąpienie inhibitora czynnika VIII

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora czynnika VIII (Guardian™3)

Parametr	Guardian™3 N=63 ¹
wystąpienie inhibitora czynnika VIII ($\geq 0,6$ BU), n (%)	0 (0)

¹Uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli przyjmowanie turoktokogu alfa.

Autorzy badania podają informację, iż w trakcie badania u jednego z pacjentów wystąpił inhibitor o mianie 1,3 BU, bez żadnych objawów towarzyszących. Jednakże wynik powtórnego testu na obecność inhibitora, przeprowadzonego 11 dni po pierwszej ocenie był ujemny. Pacjent został wykluczony z badania po 10 dniach od przeprowadzenia powtórnego testu na skutek przyjmowania koncentratu czynnika VIII innego niż turoktokog alfa.

Ze względu na fakt, iż u pacjentów analizowanego badania nie stwierdzono wystąpienia inhibitora nie było możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności turoktokogu alfa w indukcji tolerancji immunologicznej.

6.2.1.4.3 Zdarzenia niepożądane

Szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (*Guardian™3*)

Zdarzenie niepożądane	<i>Guardian™3</i> N=63 ¹
pacjenci z AEs ogółem, n (%)	32 (51)
AEs ogółem, n ² (%)	86 (100)
Stopień nasilenia AEs, n ² (%)	
poważne	0 (0)
umiarkowane	11 (14)*
łagodne	74 (86)*
związane z podaniem nieprawidłowej dawki, przedawkowaniem lub złą techniką podania leku, n (%)	5 (7,9)*
zapalenie nosogardzieli, n (%)	5 (7,9)
infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	5 (7,9)
wymioty, n(%)	4 (6,4)*
ból głowy, n (%)	4 (6,4)*
pacjenci z AEs prawdopodobnie związanymi z leczeniem, n (%)	1 (1,6)
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem, n ² (%)	2 (2,3)*
pacjenci z SAEs, n (%)	3 (4,8)
SAEs, n ²	3
zgon, n (%)	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli przyjmowanie turoktokogu alfa. ²Wynik w postaci liczby zdarzeń.

Autorzy badania podają, iż stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych był łagodny lub umiarkowany. Dwa AEs (stłuczenie oraz podanie nieprawidłowej dawki leku) zarejestrowane u jednego pacjenta uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem.

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w tabeli powyżej w badaniu zarejestrowano 3 ciężkie zdarzenia niepożądane: uraz tkanek miękkich, wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz infekcję związaną z portem naczyniowym. Związek wymienionych SAEs z przyjętym leczeniem uznano za mało prawdopodobny.

W badaniu nie zarejestrowano przypadków zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Nie stwierdzono również niekorzystnego wpływu leku na wartość parametrów laboratoryjnych i wyniki badania fizykalnego.

6.2.2. Populacja pacjentów w wieku > 12 lat

Populację badania Guardian™1 stanowili pacjenci w wieku powyżej 12 lat, z hemofilią typu A. W ocenie punktów końcowych dotyczących skuteczności (roczny wskaźnik krwawień, ocena odpowiedzi hemostatycznej, ocena jakości życia) sposób przedstawienia wyników umożliwił wyodrębnienie danych dla subpopulacji pacjentów < 18 r.ż oraz dla pacjentów dorosłych. Wyniki dotyczące okresu okołoperacyjnego oraz fazy *extension* zostały przedstawione łącznie, dla całej populacji pacjentów włączonych do analizowanego badania.

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Charakterystyka badania Guardian™1.

Badanie		Guardian™1 (IVC)
Ocena w skali Jadad		nd
Liczba ośrodków		48 ośrodków na terenie 15 krajów: Brazylia, Chorwacja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Malezja, Rosja, Serbia, Hiszpania, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania, USA
Metodyka	typ badania	wieloośrodkowe, faza III, typu <i>single-arm</i>
	randomizacja	nd
	zasłepienie	nd, badanie typu <i>open-label</i>
	hipoteza badawcza	nie podano
Oceniane punkty końcowe		*efektywność kliniczna: roczny wskaźnik krwawień, liczba krwawień ogółem i o różnej etiologii, ocena odpowiedzi hemostatycznej, liczba infuzji leku niezbędna do osiągnięcia hemostazy, zużycie leku, ocena jakości życia; w przypadku pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu również ocena poziomu hemoglobiny, utrata krwi w trakcie operacji oraz ilość przetoczanej krwi; *farmakokinetyka: IR, AUC, $t_{1/2}$, CL *bezpieczeństwo: obecność inhibitora czynnika VIII, AEs, SAEs, ocena parametrów laboratoryjnych oraz na podstawie badania lekarskiego.
Utrata z badania		4 pts (*AEs (n=1), *przyjęcie innego niż turoktokog alfa czynnika VIII (n=1), *utrata z okresu obserwacji (n=1), *pozytywny wynik testu na obecność inhibitora przed rozpoczęciem leczenia (n=1))
Źródła finansowania		Novo Nordisk A/S

Badanie	Guardian™1 (IVC)
Publikacje do badania	Lentz 2013, Santagostino 2014, Santagostino 2014 (2), streszczenie protokołu do badania NN7008-3543 z rejestru badań klinicznych Novo Nordisk, protokół badania NCT00840086 z bazy clinicaltrials.gov., dokument EMA/612026/2013
Komentarz	W niniejszym dokumencie zalechano przedstawienia wyników dotyczących farmakokinetyki leku (dane dostępne jedynie w streszczeniu protokołu do badania).

Badanie obejmowało profilaktykę oraz leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią. Dane dotyczące profilaktyki śródoperacyjnej nie zostały opublikowane na dzień wyszukiwania na potrzeby niniejszej analizy. Częściowe informacje dotyczące stosowania turoktokogu podczas zabiegu chirurgicznego przedstawiono w streszczeniu protokołu do badania oraz w dokumencie EMA/612026/2013. Zostały one uwzględnione w podrozdziale 6.2.2.3.3.

Spośród 150 włączonych pacjentów badanie ukończyło 146 pacjentów (97%). Średnia liczba dni, podczas których pacjentom podawano lek (ED, *exposure day*) wynosiła 85 (zakres: 11-172). Oznacza to, iż, okres trwania badania wynosił około 6 miesięcy. Po zakończeniu badania pacjenci mieli możliwość kontynuowania przyjmowania turoktokogu w ramach fazy *extention*.

6.2.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 33.
Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badania Guardian™1.

Badanie	Guardian™1
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • płeć męska, wiek 12-65 lat; • ciężka hemofilia typu A (aktywność czynnika VIII ≤1%); • brak wystąpienia inhibitora czynnika VIII ≥0,6 BU (Jednostek Bethesda) w wywiadzie; • udokumentowane przyjmowanie czynnika VIII jakiegokolwiek typu przez co najmniej 150 ED (<i>exposure day</i> zdefiniowany jako dzień, w którym pacjent przyjął co najmniej jedną dawkę czynnika VIII); • (-) status serologiczny w zakresie wirusa HIV-1 lub (+) status serologiczny w zakresie wirusa HIV-1 z mianem wirusa <400 000 kopii/ml i poziomem limfocytów CD4+ ≥200/μl.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia inhibitora czynnika VIII <0,6 BU (Jednostek Bethesda) w wywiadzie; • podwyższone ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych; • (+) status serologiczny w zakresie wirusa HIV-1 z poziomem limfocytów CD4+ <200/ μl.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 34.
Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (Guardian™1)

Cechy populacji		Guardian™1			
		Wiek 12-17 lat	Wiek ≥ 18 lat	Ogółem	Ogółem, poddani zabiegowi chirurgicznemu ³
Liczebność, N		24	126	150	9
Wiek, średnia w latach (SD)		14 (1,6)	30 (11,1)	28 (11,8)	25 (6,5)
Waga, średnia w kg (SD)		52,6 (12,7)	77,2 (16,6)	73,2 (18,4)	bd
Rasa, n (%)	biała	16 (66,7)	105 (83,3)	121 (80,7)	9 (100)
	czarna	2 (8,3)	1 (0,8)	3 (2,0)	0 (0)
	azjatycka	2 (8,3)	18 (14,3)	20 (13,3)	0 (0)
	inna	4 (16,7)	2 (1,6)	6 (4,0)	0 (0)
Wcześniej przyjęty cel przyjmowania leków, n (%)	wyłącznie profilaktyka	4 (16,7)	48 (38,1)	52 (34,7)	7 ² (77,8)
	wyłącznie inne niż profilaktyka	9 (37,5)	49 (38,9)	58 (38,7)	7 ² (77,8)
	oba	11 (45,8)	28 (22,2)	39 (26,0)	bd
	bd	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,7)	nd
Zastosowany wcześniej czynnik VIII, n (%)	tylko osoczopochodny	21 (87,5)	68 (54,0)	89 (59,3)	3 (42,9)
	tylko rekombinowany	2 (8,3)	55 (43,7)	57 (38,0)	4 (57,1)
	oba	1 (4,2)	2 (1,6)	3 (2,0)	0 (0)
	bd	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,7)	0 (0)

¹Charakterystyka pacjentów, którzy podczas trwania badania wymagali wykonania zabiegu chirurgicznego. ²Obliczono na podstawie dostępnych danych. ³Pacjenci mogli przyjmować czynnik VIII zarówno w celach profilaktyki jak i innych niż profilaktyka.

Do analizowanego badania włączono ogółem 150 pacjentów z hemofilią A. Podawanie leku rozpoczęto od drugiej wizyty. 22 pacjentów, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu *Martinowitz 2011*, oceniającym parametry farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo stosowania turoktokogu alfa, rozpoczęło udział w badaniu bezpośrednio od wizyty 2. Ostatnią wizytę (wizyta 9) zaplanowano na 75-85 ED (*exposure day*) po wizycie 2. W trakcie trwania badania dziewięciu pacjentów zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu. Wyniki dotyczące stosowania ocenianej interwencji okołozabiegowo i w trakcie trwania zabiegu przedstawiono w odrębnym podrozdziale.

6.2.2.2. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Charakterystyka interwencji (Guardian™1)

Badanie	Cel podania leku	Substancja czynna	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
Guardian™1	• profilaktyka	turoktokog alfa	20 -40 IU/kg co drugi dzień lub 20 – 50 IU/kg trzy razy w tygodniu	infuzja dożylna (1-2 ml/min)	75 – 85 ED (ok.6 miesięcy)
	• leczenie krwawień		dawkowanie dostosowywane w celu uzyskania poziomu aktywności turoktokogu alfa w osoczu wynoszącego $\geq 0,5$ IU/ml		
	• profilaktyka śródoperacyjna		*bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym turoktokog w dawce zgodnie z praktyką ośrodka, w którym leczony był pacjent; *od dnia operacji (dzień 1) do 6 dnia po zabiegu (dzień 7) dawka dostosowana w celu osiągnięcia minimalnego poziomu aktywności leku w osoczu wynoszącego 0,5 IU/ml; *od dnia 8 do końca okresu rekonwalescencji dawkowanie zgodne z lokalnymi zaleceniami.		Od dnia przed zabiegiem (dzień 0) do 6 dni po zabiegu (dzień 7 badania) (okres operacji) oraz okres rekonwalescencji (od 8 dnia badania)

IU – Jednostka międzynarodowa. ED-exposure day.

Wszyscy pacjenci rozpoczęli przyjmowanie turoktokogu alfa w ramach profilaktyki krwawień od dawki 20 IU/kg, następnie w razie konieczności w przypadku poszczególnych pacjentów dawkę dostosowywano zgodnie z decyzją badacza. W przypadku wystąpienia krwawienia wdrażano leczenie turoktokogiem alfa zgodnie z założonym dawkowaniem.

6.2.2.3. Skuteczność kliniczna

6.2.2.3.1 Profilaktyka krwawień

Średnie zużycie turoktokogu alfa w celach profilaktycznych wynosiło 462 IU/kg/pacjenta/miesiąc, średnia zastosowana pojedyncza dawka to 24,4 IU//kg. 83% pacjentów rozpoczęło przyjmowanie

leku w schemacie 3 razy w tygodniu. W trakcie trwania badania w przypadku jednego pacjenta dawkowanie zmieniono na co drugi dzień.

Mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 3,7 (przedział międzykwartylowy: 8,7)/pacjenta/rok, natomiast wartość estymowana powyższego wskaźnika wyniosła 6,5 (95% CI: 5,3; 8,0)/pacjenta/rok.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące rocznego wskaźnika krwawień.

Tabela 36.
Roczny wskaźnik krwawień (liczba krwawień/pacjenta/rok) dla populacji ogółem oraz subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat i ≥18 lat (*Guardian™1*)

Parametr	<i>Guardian™1</i>				
	Wiek 12-17 lat	Wiek ≥18 lat	Ogółem		
	N=24	N=126	N=150		
Ogółem	Mediana (IQR)	3,98 (6,82)	3,62 (8,99)	3,66 (8,70)	
	Średnia estymowana (95% CI)	5,55 (3,35; 9,19)	6,68 (5,35; 8,34)	6,50 (5,30; 7,97)	
Z podziałem na etiologię krwawień	Samoistne	Mediana (IQR)	1,95 (4,87)	1,86 (5,65)	1,87 (5,53)
		Średnia estymowana¹ (95% CI)	3,15 (1,73; 5,72)	4,55 (3,43; 6,02)	4,32 (3,34; 5,59)
	Pourazowe	Mediana (IQR)	0,00 (2,04)	0,00 (1,94)	0,00 (1,99)
		Średnia estymowana¹ (95% CI)	2,07 (1,00; 4,29)	1,53 (1,13; 2,08)	1,62 (1,22; 2,15)
	Inne	Mediana (IQR)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
		Średnia estymowana¹ (95% CI)	0,33 (0,11; 1,03)	0,51 (0,30; 0,87)	0,48 (0,29; 0,79)
Z podziałem na wcześniejsze formy terapii	Profilaktyka	N	4	46	50
		Mediana (IQR)	4,78 (14,10)	2,04 (7,20)	2,04 (7,47)
		Średnia estymowana¹ (95% CI)	7,05 (2,03; 24,54)	5,14 (3,57; 7,40)	5,30 (3,75; 7,49)
	Leczenie na żądanie	N	9	49	58
		Mediana (IQR)	3,97 (9,57)	3,68 (9,36)	3,71 (9,57)
		Średnia estymowana¹ (95% CI)	7,20 (3,11; 16,70)	7,11 (5,01; 10,10)	7,13 (5,18; 9,82)
Obie formy	N	11	30	41	
	Mediana (IQR)	4,00 (5,68)	4,32 (9,32)	4,10 (8,70)	
	Średnia estymowana¹ (95% CI)	3,44 (2,11; 5,61)	8,52 (5,56; 13,19)	7,24 (4,89; 10,70)	

IQR-przedział międzykwartylowy.¹Estymacja przeprowadzona z użyciem modelu Poissona.

6.2.2.3.2 Leczenie krwawień

Skuteczność kliniczną turoktokogu alfa w leczeniu krwawień oceniano w oparciu o analizę krwawień, ilość infuzji leku niezbędnych do osiągnięcia hemostazy oraz odpowiedź hemostatyczną.

Średnie zużycie turoktokogu alfa w leczeniu pojedynczego krwawienia wynosiło 45,6 IU/kg.

Średni czas trwania krwawienia wynosił 16,4 h (zakres: 15 min-304 h). Średni czas od rozpoczęcia krwawienia do podania pierwszej dawki turoktokogu alfa to 2,83 h (zakres: 0-56), natomiast zatrzymanie krwawienia następowało średnio 13,6 h (zakres: 0-300) od podania pierwszej infuzji leku.

Tabela 37.
Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie turoktokogiem alfa w populacji pacjentów ogółem oraz w subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat i ≥ 18 lat (Guardian™1)

Parametr		Guardian™1		
		Wiek 12-17 lat N=24	Wiek ≥ 18 lat N=126	Ogółem N=150
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie, n (%)		15 (63)	90 (71)	105 (70)
Liczba krwawień, n ² (%)		67 (100)	432 (100)	499 (100)
Etiologia krwawień, n ² (%)	samoistne	38 (56,7)	294 (68,1)	332 (66,5)
	pourazowe	25 (37,3)	99 (22,9)	124 (24,8)
	inne	4 (6,0)	33 (7,6)	37 (7,4)
	bd	0 (0,0)	6 (1,4)	6 (1,2)
Miejsce krwawienia, n ² (%)	staw	52 (77,6)	337 (78,0)	389 (78,0)
	staw docelowy (target joint) ²	43 (64,2)	282 (65,3)	325 (65,1)
	podskórnice	6 (9,0)	7 (1,6)	13 (2,6)
	mięsień	6 (9,0)	20 (4,6)	26 (5,2)
	przewód pokarmowy	0 (0,0)	3 (0,7)	3 (0,6)
	inne ¹	3 (4,5)	43 (10,0)	46 (9,2)
	bd	0 (0,0)	22 (5,1)	22 (4,4)
Stopień nasilenia krwawienia, n ² (%)	łagodne/umiarkowane	61 (91,0)	388 (89,8)	449 (90,0)
	ciężkie	6 (9,0)	40 (9,3)	46 (9,2)
	bd	0 (0,0)	4 (0,9)	4 (0,8)

Parametr		Guardian™1		
		Wiek 12-17 lat N=24	Wiek ≥18 lat N=126	Ogółem N=150
Odpowiedź hemostaticzna, n²(%)	doskonała	20 (29,9)	120 (27,8)	140 (28,1)
	dobra	28 (41,8)	235 (54,4)	263 (52,7)
	umiarkowana	18 (26,9)	44 (10,2)	62 (12,4)
	brak odpowiedzi	1 (1,5)	11 (2,5)	12 (2,4)
	bd	0 (0,0)	22 (5,1)	22 (4,4)
Sukces terapeutyczny, n²(%)		48 (71,6)	355 (82,2)	403 (80,8)
Niepowodzenie terapii, n²(%)		19 (28,4)	77 (17,8)	96 (19,2)
Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia, n²(%)	1	43 (64,2)	314 (72,7)	357 (71,5)
	2	17 (25,4)	72 (16,7)	89 (17,8)
	3	5 (7,5)	33 (7,6)	38 (7,6)
	≥4	2 (3,0)	13 (3,0)	15 (3,0)

¹Dotyczy krwawień w obrębie stopy i ręki, (w tym palców), krwawień z dziąseł i z nosa, krwawień ze skaleczeń, łagodnych urazów głowy oraz podczas zabiegów dentystrycznych.²Wynik przedstawiono w postaci liczby zdarzeń.³Obliczono na podstawie dostępnych danych.³Definiowany jako staw, w którym wystąpiły 3 krwawienia lub więcej w czasie 6 miesięcy.

Doskonała odpowiedź hemostaticzna na turoktokog alfa w leczeniu krwawień została zdefiniowana jako nagłe uśmierzanie bólu i/lub wyraźna poprawa w zakresie obiektywnych symptomów krwawienia w okresie około 8 godzin po pojedynczej infuzji leku. Dobra odpowiedź hemostaticzna to zgodnie z założeniem autorów badania zdecydowane uśmierzanie bólu i/lub wyraźna poprawa w zakresie obiektywnych symptomów krwawienia w okresie około 8 godzin po infuzji leku, ale prawdopodobnie wymagająca więcej niż jednej infuzji leku do całkowitej poprawy.

Umiarkowana odpowiedź hemostaticzna została zdefiniowana jako prawdopodobna lub nieznaczna poprawa w okresie około 8 godzin od pierwszej infuzji, ale zwykle wymagająca więcej niż jednej infuzji. Brak odpowiedzi został zdefiniowany jako brak poprawy lub pogorszenie objawów.

Sukces terapeutyczny zdefiniowano jako wystąpienie doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostaticznej.

Należy podkreślić, iż w badaniu Guardian™1 sukces terapeutyczny po zastosowaniu turoktokogu alfa stwierdzono w przypadku 80,8% krwawień w populacji badania ogółem. W poszczególnych subpopulacjach odsetek odpowiedzi hemostaticznej doskonałej lub dobrej kształtował się następująco: 71,6% w grupie wiekowej 12-17 lat i 82,8% u pacjentów w wieku ≥18 lat.

6.2.2.3.3 Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień

Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego było konieczne u 9 pacjentów badania *Guardian™1*. Osiem operacji stanowiły duże zabiegi chirurgiczne. Wskazania do zabiegów obejmowały: artropatię i przewlekły ból w lewym kolanie (1 pt), zapalenie błony maziowej (1 pt), konieczność usunięcia korzenia zęba (1 pt), artropatię (4 pts), obrzezanie (1 pt), nawracające krwawienia do stawów (1 pt). Tylko jeden z wymienionych zabiegów został przeprowadzony u pacjenta w wieku <18 lat.

Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (*Guardian™1*)

Parametr		<i>Guardian™1</i>
Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N		9
Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu, n (%)	doskonała	7 (77,8)
	dobra	2 (22,2)
	umiarkowana	0 (0)
	brak odpowiedzi	0 (0)
Odpowiedź hemostatyczna po osiągnięciu hemostazy, n (%)	doskonała	6 (66,7)
	dobra	3 (33,3)
	umiarkowana	0 (0,0)
	brak odpowiedzi	0 (0,0)

We wszystkich przypadkach osiągnięto hemostazę. Średnie zużycie turoktokogu alfa w całym okresie trwania obserwacji (zabieg i rekonwalescencja) wynosiło 831 IU/kg (zakres: 331 – 1468 IU/kg)/zabieg, natomiast w dniach 1-7 wynosiło 432 IU/kg/zabieg. W okresie rekonwalescencji (do powrotu do poziomu dawkowania sprzed zabiegu) średnie zużycie leku/zabieg wynosiło 399 IU/kg. Średnia utrata krwi podczas zabiegu chirurgicznego wynosiła 258 ml, jeden pacjent wymagał przetoczenia 3 jednostek koncentratu krwinek czerwonych.

6.2.2.3.4 Ocena jakości życia

Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji *Santagostino 2014* ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL w dwóch punktach czasowych: w trakcie wizyty 1 oraz 8. Kwestionariusz dostępny był dla dwóch grup wiekowych: 12-17 lat oraz ≥18 lat, w przypadku pierwszej grupy wiekowej w dwóch wersjach: dla pacjentów i dla rodziców. W ocenie jakości życia uwzględniono 147 pacjentów badania, w tym 18 pacjentów w wieku <18 lat.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące zmiany całkowitej liczby punktów uzyskanych za pomocą kwestionariusza HAEMO-QOL w odniesieniu do wartości wyjściowych bez prezentacji zmian w poszczególnych obszarach, w obu grupach wiekowych. Zgodnie z metodologią kwestionariusza HAEMO-QOL, ujemna zmiana średniej liczby punktów w odniesieniu do wartości wyjściowej oznacza poprawę jakości życia w ocenie pacjentów/opiekunów. Ponadto ustalono próg odpowiedzi (zakres poprawy), powyżej którego poprawa uważana była za istotną klinicznie, a pacjenci, którzy przekroczyli założony próg zostali zaklasyfikowani jako „responders”. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 39.
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL w grupie pacjentów w wieku 12-17 lat (Guardian™1)

Grupa wiekowa	Całkowita liczba punktów na podstawie kwestionariuszy wypełnionych przez pacjentów				Całkowita liczba punktów na podstawie kwestionariuszy wypełnionych przez rodziców/opiekunów			
	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Próg odpowiedzi	Odsetek odpowiedzi (%)	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Próg odpowiedzi	Odsetek odpowiedzi (%)
12 – 17 lat	31,4 (9,6)	-5,8 (10,0)	-4,8	35,3	35,6 (10,3)	-10,0 (7,1)	-5,0	52,9

Ponadto autorzy badania przedstawili informację, iż w grupie wiekowej 12-17 lat na podstawie wyników kwestionariusza HAEMO-QOL wypełnionych przez dzieci stwierdzono poprawę jakości życia (ujemna zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej) w zakresie wszystkich domen za wyjątkiem: postrzegania przyszłości oraz postrzegania wsparcia. W ocenie rodziców poprawa nastąpiła we wszystkich ocenianych obszarach.

Tabela 40.
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL w grupie wiekowej ≥ 18 lat (Guardian™1)

Grupa wiekowa	Całkowita liczba punktów na podstawie kwestionariuszy wypełnionych przez pacjentów			
	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Próg odpowiedzi	Odsetek odpowiedzi (%)
≥18 lat	33,4 (16,0)	-1,6 (8,9)	-6,3	24,4

Autorzy badania przedstawili informację, iż na podstawie wyników kwestionariusza HAEMO-QOL w grupie pacjentów dorosłych poprawę uzyskano w zakresie wszystkich ocenianych domen za wyjątkiem obszaru „planowanie rodziny”.

Ponadto w dokumencie EMA [7] zamieszczono informację, że ocenę jakości życia przeprowadzono również w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja). Poza wymienionymi domenami narzędzie EQ-5D zawiera wizualną skalę analogową (VAS).

W zakresie domen: zdolność poruszania się oraz ból/dyskomfort pacjenci zgłaszali problemy z poruszaniem się oraz umiarkowany ból zarówno przed jak i po zakończeniu badania, prawdopodobnie były one związane ze schorzeniem, na które cierpią. W ocenie pozostałych domen pacjenci nie zgłaszali nieprawidłowości. W zakresie średniej zmiany liczby punktów uzyskanych za pomocą skali analogowej VAS uzyskano niewielką poprawę o 2,5 punktu. Niemniej jednak rejestrowano również poprawę o 67 punktów.

Całkowita liczba punktów w skali EQ-5D była obliczona dla każdego pacjenta przed i po zakończeniu badania. Średnia liczba punktów w chwili rozpoczęcia badania wynosiła 0,725 (zakres: -0,181; 1,00). Średnia zmiana całkowitej liczby punktów w odniesieniu do wartości wyjściowej była niewielka i wynosiła 0,008.

Pacjenci, którzy przebyli zabieg chirurgiczny zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza przed zabiegiem i w momencie powrotu do dawkowania w ramach profilaktyki sprzed zabiegu. W powyższym okresie zanotowano poprawę w skali EQ-5D VAS o 11,1 punktu, natomiast w całkowitej liczbie punktów w skali EQ-5D o 0,041 punktów.

6.2.2.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniano w oparciu o utratę z badania, wystąpienie inhibitora czynnika VIII, zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególnego typu, ciężkie zdarzenia niepożądane. Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

6.2.2.4.1 Utrata z badania

Szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych powodów (Guardian™1)

Utrata z badania	Guardian™1 N=150 ¹
Ogółem, n (%)	4 (2,7)*
z powodu AEs, n (%)	1 (0,7)*
z powodu podania innego czynnika VIII, n (%)	1 (0,7)*
Z powodu utraty z okresu follow-up, n (%)	1 (0,7)*
z powodu obecności inhibitora przed rozpoczęciem badania, n (%)	1 (0,7)*

¹Uwzględniono wszystkich pacjentów: 128 włączonych w trakcie wizyty 1 oraz 22 rozpoczynających badanie od wizyty 2. Nie uwzględniono 22 pacjentów, którzy zostali poddani skręeningowi ale nie rozpoczęli leczenia.

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

6.2.2.4.2 Wystąpienie inhibitora czynnika VIII

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (*Guardian™1*)

Zdarzenie niepożądane	<i>Guardian™1</i> wiek 12 – 17 lat N=24	<i>Guardian™1</i> ogółem N=150
wystąpienie inhibitora czynnika VIII, n (%)	0 (0)	0 (0)

Wśród pacjentów badania *Guardian™1* nie zarejestrowano wystąpienia inhibitora. Zatem nie było możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności turoktokogu alfa w indukcji tolerancji immunologicznej.

6.2.2.4.3 Zdarzenia niepożądane

Szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (*Guardian™1*)

Zdarzenie niepożądane	<i>Guardian™1</i> wiek 12 – 17 lat N=24	<i>Guardian™1</i> wiek ≥18 lat N=126	<i>Guardian™1</i> ogółem N=150
Pacjenci z SAEs, n (%)	bd	bd	7 (5)
SAEs, n ¹ (%)	bd	bd	9 (100)
Pacjenci z SAE prawdopodobnie związanym z leczeniem, n (%)	0 (0)	2 (1,3)*	2 (1,3)*
SAEs prawdopodobnie związane z leczeniem, n ¹ (%)	0 (0)	4 (44,4)*	4 (44,4)*
pacjenci z AEs ogółem, n (%)	14 (58,3)*	86 (68,3)*	100 (67)
AEs ogółem, n ¹	bd	bd	225
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem, n ¹ (%)*	bd	bd	17 (7,6)*
Stopień nasilenia AEs, n ¹ (%)*	bd	bd	poważne
			umiarkowane
			łagodne
AEs związane z podaniem nieprawidłowej dawki, nieprawidłowa technika podania lub przedawkowaniem leku, n (%)	bd	bd	18 (12)

Zdarzenie niepożądane	Guardian™1 wiek 12 – 17 lat N=24	Guardian™1 wiek ≥18 lat N=126	Guardian™1 ogółem N=150
ból głowy, n (%)	bd	bd	15 (10)
zapalenie nosogardzieli, n (%)	bd	bd	12 (8)
wzrost poziomu enzymów wątrobowych, n (%)	bd	bd	4 (2,7)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹Przedstawiono jako liczbę zdarzeń.

Autorzy badania podają, iż łącznie zarejestrowano 225 zdarzeń niepożądanych (u 100 pts, tabela powyżej). Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych wymieniono: nadciśnienie, tachykardię zatokową, bezsenność, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wzrost poziomu enzymów wątrobowych, upadek, wypadek drogowy i smoliste stolce.

Spośród wymienionych powyżej za prawdopodobnie związane z leczeniem uznano 4 SAEs zarejestrowane u 2 pacjentów: nadciśnienie, tachykardię zatokową i bezsenność u 27-letniego pacjenta oraz wzrost poziomu enzymów wątrobowych u 37-letniego pacjenta.

W badaniu nie zarejestrowano przypadków epizodów zakrzepowo-zatorowych ani przypadków reakcji nadwrażliwości na lek. Nie stwierdzono również niekorzystnego wpływu leku na wartość parametrów laboratoryjnych i wyniki badania fizykalnego.

W trakcie trwania badania 9 pacjentów wymagało wykonania zabiegu chirurgicznego. W trakcie zabiegów wystąpiły 3 zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Stwierdzono jednak, iż prawdopodobieństwo, że były one związane z podanym lekiem jest małe.

6.2.3. Faza *extention* (Guardian™2) do badań Guardian™1 i Guardian™3

W przypadku wyrażenia zgody na dalszą profilaktykę/leczenie z użyciem turoktokogu alfa przez pacjentów badań Guardian™1 oraz Guardian™3 (lub badań NN7008-3600 i NN7008-3893, do których rekrutowano pacjentów badania Guardian™1) byli oni włączani do fazy *extention* (Guardian™2), która na dzień przygotowywania dokumentu nie została ukończona. Zgodnie z informacją z rejestru badań klinicznych Novo Nordisk czas trwania badania oszacowano na 90 miesięcy [8]. Planowany czas zakończenia badania to rok 2016. Na chwilę obecną dostępne są jedynie cząstkowe wyniki dla *cut-off* w dniu 21 listopada 2011 r. (*interim analysis*), upublicznione w dokumencie EMA/612026/2013. Zostały one uwzględnione w niniejszej analizie. W przypadku zabiegów chirurgicznych, w publikacji Santagostino 2014 przedstawiono dane aktualne na dzień 1 września 2012. Ze względu jednak na fakt, iż w ww. publikacji dane dotyczące zabiegów chirurgicznych przedstawiono łącznie dla badań Guardian™1, Guardian™3 oraz fazy *extention* dla Guardian™1, Guardian™3) zdecydowano o ich przedstawieniu w osobnym podrozdziale.

W ramach fazy *extention* pacjenci przyjmują turoktokog alfa zarówno w formie profilaktyki jak i leczenia na żądanie, przejście pomiędzy obiema formami terapii jest dozwolone w trakcie trwania

badania zarówno podczas wizyt oceniających jak i wizyt nie przewidzianych harmonogramem badania.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące fazy *extension*.

Tabela 44.
Charakterystyka fazy *extension* (*Guardian™2*)

Badanie	Faza <i>extension</i> (IVC)	
Ocena w skali Jadad	nd	
Liczba ośrodków	51 ośrodków na terenie 18 krajów	
Metodyka	typ badania	wieloośrodkowe, faza III, typu single-arm
	randomizacja	nd
	zasłепienie	nd, badanie typu open-label
	hipoteza badawcza	nie podano
Oceniane punkty końcowe ¹	*efektywność kliniczna: częstość występowania krwawień, ocena odpowiedzi hemostatycznej, *bezpieczeństwo: AEs, SAEs, obecność inhibitora czynnika VIII	
Utrata z badania	*2 pts przed podaniem leku; *8 pts po podaniu leku	
Źródła finansowania	Novo Nordisk A/S	
Publikacje do badania	dokument EMA/612026/2013, Santagostino 2014(2), streszczenie protokołu badania NN7008-3568 z rejestru badań klinicznych Novo Nordisk	
Komentarz	czas trwania badania oszacowano na 90 miesięcy	

¹Dane dostępne na dzień 21.11.2011r. (*cut-off*), za wyjątkiem danych dot. zabiegów chirurgicznych (aktualne na dzień 1 września 2012 r).

6.2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z fazy *extension*.

Tabela 45.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z fazy *extension* (*Guardian™2*)

Badanie	Faza <i>extension</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek: 6 miesięcy-70 lat; ciężka hemofilia A; ukończenie jednego z wymienionych badań: <i>Guardian™1</i>, <i>Guardian™3</i> lub badań, których celem była ocena farmakokinetyki: NN7008-3600, NN7008-3893 (przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa).
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> zaprzestanie uczestnictwa w jednym z wymienionych powyżej badań

Do analizowanej fazy badania włączono ogółem 189 pacjentów, z których 187 przyjęło turoktokog alfa. Nie przedstawiono jednak szczegółowej charakterystyki populacji.

6.2.3.2. Charakterystyka interwencji

Sposób dawkowania leku w zależności od formy terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Charakterystyka interwencji - faza *extension* (Guardian™2)

Badanie	Powód podania leku	Substancja czynna	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
Faza <i>extension</i>	• profilaktyka	turoktokog alfa	20 -50 IU/kg co drugi dzień lub 20 - 60 IU/kg trzy razy w tygodniu	infuzja dożylna	90 miesięcy
	• leczenie krwawień		20-200 IU/kg, częstotliwość dawkowania według uznania badacza		
	• ocena parametrów farmakokinetycznych ¹		50±5 IU/kg, dawka jednorazowa		
	• zabieg chirurgiczny (dzień zabiegu, 1-6 dzień po zabiegu oraz okres rekonwalescencji)		20-200 IU/kg, częstotliwość według uznania badacza		

¹Jedynie przed zabiegiem chirurgicznym. IU – Jednostka międzynarodowa.

6.2.3.3. Skuteczność kliniczna

6.2.3.3.1 Profilaktyka krwawień

Średnie zużycie leku na pacjenta w okresie objętym *interim analysis* wynosiło 4898 IU/kg/pacjenta/rok, ze średnią pojedynczą dawką leku zastosowanego w profilaktyce wynoszącą 30,4 IU/kg (zakres: 4,3-86,0). Średnie zużycie leku od rozpoczęcia do zakończenia pojedynczego krwawienia wynosiło 53,2 IU/kg (zakres: 19,9 -735,3).

Szczegółowe wyniki dotyczące rocznego wskaźnika krwawień przedstawiono poniżej.

Tabela 47.
Roczny wskaźnik krwawień - faza *extension* (Guardian™2)

Parametr		Faza <i>extension</i>	
		N=187	
Ogółem	Mediana (IQR)	bd	
	Średnia estymowana ¹ (95% CI)	3,54 (2,90; 4,33)	
Z podziałem na etiologię krwawień	Samoistne	Mediana (IQR)	bd
		Średnia estymowana ¹ (95% CI)	2,33
	Pourazowe	Mediana (IQR)	bd
		Średnia estymowana ¹	1,21

¹Estymacja przeprowadzona z użyciem modelu Poissona.

6.2.3.3.2 Leczenie krwawień

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące krwawień, które wystąpiły w analizowanej populacji oraz odsetki odpowiedzi hemostatycznej.

Tabela 48.
Ocena krwawień oraz odpowiedzi hemostatyczna w populacji pacjentów przyjmujących turoktokog alfa w ramach fazy *extension* (Guardian™2)

Parametr		Faza <i>extension</i>
		N= 187
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie, n (%)		86 (46)*
Liczba krwawień, n ¹ (%)		366
Etiologia krwawień, n ² (%)	samoistne	242*(66)
	uraz	124*(34)
	staw	285*(78)
Miejsce krwawienia, n ² (%)	staw docelowy (target joint) ²	176*(48)
	podskórnice	bd
	mięsień	bd
	błona śluzowa	bd

Parametr		Faza extendfori
		N=187
Stopień nasilenia krwawienia, n ² (%)	łagodne/umiarkowane	315*(86)
	ciężkie	51*(14)
Odpowiedź hemostatyczna, n ² (%)	doskonała	170 (46)
	dobra	149 (41)
	umiarkowana	44 (12)
	brak odpowiedzi	3 (1)
Sukces terapeutyczny, n ² (%)		319*(87,2)
Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia, n ² (%)	1	288 (78,7)
	2	44 (12,0)
	3	15 (4,1)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Na dzień 21 listopada 2011 r. dane niedostępne dla 30 pacjentów, ze względu na fakt, iż zgodnie z harmonogramem badania wizyta 2, podczas której zbierano dane zaplanowano na okres po dacie cut-off. ²Wynik przedstawiono w postaci liczby zdarzeń. ³Definiowany jako staw, w którym wystąpiły 3 krwawienia lub więcej w czasie 6 miesięcy.

Mediana czasu krwawienia wynosiła 13,6 h (zakres: 0,17 – 273,3), mediana czasu od rozpoczęcia krwawienia do podania turoktokogu alfa to 1,0 h (zakres: 0 – 67,2), natomiast mediana czasu od podania leku do zatrzymania krwawienia wynosiła 10,0 h (zakres: 0,08 – 270).

6.2.3.3.3 Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień

W czasie objętym *interim analysis* przeprowadzono 2 duże zabiegi chirurgiczne. Wskazania do zabiegów obejmowały: ból w lewej kostce oraz obrażenia wielonarządowe. Bardziej aktualne dane (na dzień 1 września 2012 r.) zostały przedstawione w osobnym podrozdziale (ze względu na sposób przedstawienia danych w publikacji *Santagostino 2014*).

Analizę odpowiedzi hemostatycznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (faza extension)

Parametr		Faza extension
Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N		2
Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu, n (%)	doskonała	1 (50)*
	dobra	1 (50)*
Odpowiedź hemostatyczna po osiągnięciu hemostazy, n (%)	doskonała	2 (100)
	dobra	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zużycie leku w okresie okołoperacyjnym (7 dni) w przypadku pacjenta poddanego zabiegowi z powodu bólu w kostce wyniosło 192 IU/kg, w drugim przypadku zużycie było większe – 278 IU/kg.

6.2.4. Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień w badaniach *Guardian^{TM1}*, *Guardian^{TM3}* oraz fazie *extension* (*Guardian^{TM2}*) do badań *Guardian^{TM1}* i *Guardian^{TM3}*

W publikacji *Santagostino 2014* przedstawiono zbiorcze dane dotyczące profilaktyki i leczenia krwawień w badaniach *Guardian^{TM1}*, *Guardian^{TM3}* oraz fazy *extension* dla obu badań (dla punktu odcięcia w dniu 1 września 2012 r.). Ze względu na brak możliwości ekstrakcji wyników jedynie dla fazy *extension* zdecydowano o przedstawieniu wszystkich wyników łącznie, mając świadomość faktu, iż część danych została już zaprezentowana w poprzednich rozdziałach.

Tabela 50.
Dane demograficzne pacjentów poddanych zabiegom oraz charakterystyka zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w ramach badań *Guardian^{TM1}*, *Guardian^{TM3}* i fazy *extension* (*Guardian^{TM2}*)

Cecha		Typ zabiegu		
		Duży	Mały	Ogółem
Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N		13	21	33
Grupa wiekowa, n	≤11 lat	0 ¹	7	7
	12-17 lat	1	0	1
	≥18 lat	12	14	25
Rasa, n	kaukaska/biała	12	13	24
	azjatycka	1	8	9
Liczba zabiegów chirurgicznych, n		15	26	41
Mediana zużycia leku, IU/kg (zakres)		684 (219-1502)	49,5 (22-746)	bd

Cecha		Typ zabiegu		
		Duży	Mały	Ogółem
Rodzaj zabiegu, n	ortopedyczne	13 ²	0	13
	dentystyczne	0	19	19
	ogólne	2	7	9

¹W przypadku dzieci konieczność wykonania dużego zabiegu stanowiła powód wykluczenia z badania. ²w tym 8 zabiegów artroplastyki i 5 synowektomii.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi hemostatycznej w trakcie i po zabiegu. Doskonałą odpowiedź hemostatyczną w trakcie zabiegu zdefiniowano jako mniejszą niż spodziewana utratę krwi, natomiast dobrą jako utratę krwi zgodną z oczekiwaniami.

Tabela 51.

Dane dotyczące odpowiedzi hemostatycznej w trakcie i po zabiegu chirurgicznym u pacjentów w ramach badań *Guardian™1*, *Guardian™3* i fazy *extention* (*Guardian™2*)

Odpowiedź hemostatyczna	Zabieg duży		Zabieg mały	
	W trakcie	po	W trakcie	po
Doskonała, n (%) [*]	8 ¹ (61,5)	7 ¹ (53,8)	13 ² (50)	bd
Dobra, n (%) [*]	5 ¹ (38,5)	6 ¹ (46,2)	12 ² (46,2)	
Brak danych, n (%) [*]	0 (0)	0 (0)	1 ² (3,8)	

¹Wynik w postaci liczby pacjentów (u 2 pts przeprowadzono po 2 równoczesne, ale niezależne zabiegi). ²Wynik w postaci liczby zdarzeń.

Wg autorów badania na szczególną uwagę zasługuje przypadek 23-letniego pacjenta, który został poddany trwającemu ponad 3h kompleksowemu zabiegowi w obrębie przewodu pokarmowego. Podczas zabiegu zarejestrowano jedynie niewielką utratę krwi, a odpowiedź hemostatyczna została oceniona jako „doskonała” (podczas zabiegu) i „dobra” (po zakończeniu zabiegu).

Ponadto autorzy publikacji *Santagostino 2014* podali informację, iż w okresie okołooperacyjnym nie stwierdzono wystąpienia inhibitora u żadnego z pacjentów. W trakcie dużych zabiegów zarejestrowano 5 zdarzeń niepożądanych, wśród których wymieniono parestezję, alergię, wymioty, krwotok i bóle stawów. Podczas fazy *extention* wystąpił jeden zgon, który uznano za niezwiązany z przyjmowanym leczeniem.

7. ADVATE® STOSOWANY U PACJENTÓW (≤ 26 R.Ż.) Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 14 badań klinicznych: *Tarantino 2004, Blanchette 2008, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Takedani 2010, Zhang 2011, Auerswald 2012, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study, Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014 i Hay 2014*, w których produkt leczniczy Advate® stosowano u pacjentów z hemofilią A. Należy podkreślić, że populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z ciężką postacią hemofilii. W części włączonych badań analizowaną populację stanowią wyłącznie pacjenci z ciężką hemofilią (*RODIN study, Collins 2014, Calvez 2014, Hay 2014, Takedani 2010*). Niemniej jednak zdecydowano również o uwzględnieniu badań, w których kryterium włączenia obejmowało pacjentów z aktywnością czynnika VIII $\leq 2\%$ (ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia) (*Tarantino 2004, Blanchette 2008, Negrier 2008, Auerswald 2012, Valentino 2012*) lub w których włączano pacjentów z hemofilią umiarkowaną do ciężkiej (*AHEAD*) lub łagodną do ciężkiej (*Zhang 2011, Den Uijl 2009, ADVATE PASS*), a sposób przedstawienia wyników uniemożliwił ekstrakcję wyników jedynie dla pacjentów z populacją docelową dla niniejszej analizy. Zdecydowano o zaprezentowaniu wyników włączonych badań zgodnie z kryterium wiekowym pacjentów: pacjenci pediatryczni, populacja mieszana oraz populacja pacjentów dorosłych. Podział ten został uwarunkowany sposobem przedstawienia wyników w poszczególnych publikacjach.

7.1. Populacja pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej lub minimalnie leczonych czynnikiem VIII

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 badanie kliniczne, w których uwzględniona populację stanowili pacjenci pediatryczni, nieleczeni wcześniej lub leczeni w minimalnym stopniu z użyciem czynnika VIII.

Charakterystykę włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (< 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej

Tabela 52.

Charakterystyka włączonych badań (Auerswald 2012, Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014)

Badanie	Auerswald 2012 (IVC)	Calvez 2014 (IIB)	RODIN study (IIB)	Collins 2014 (IIB)
Ocena w skali Jadad	nd	nd	nd	nd
Ocena w skali NOS	nd	6/9	8/9	7/9
Liczba ośrodków	24 ośrodki	wieloośrodkowe – wszystkie centra medyczne we Francji, które leczą i monitorują stan zdrowia pacjentów z hemofilią (FranceCoag national pharmacovigilance network)	30 ośrodków leczenia hemofili na terenie Europy, Izraela i Kanady	ośrodki leczenia hemofili na terenie Wielkiej Brytanii
typ badania	wieloośrodkowe, prospektywne, typu single-arm	prospektywne, obserwacyjne, kohortowe	prospektywne, obserwacyjne, kohortowe	prospektywne, obserwacyjne, kohortowe
randomizacja	nd	nd	nd	nd
zaślepienie	nd	nd	nd	nd
hipoteza badawcza	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano
Oceniane punkty końcowe	*efektywność kliniczna: roczny wskaźnik krwawień, ocena odpowiedzi hemostatycznej, liczba infuzji leku niezbędna do osiągnięcia hemostazy, zużycie leku, w przypadku pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu również ocena odpowiedzi hemostatycznej, utrata krwi w trakcie operacji i po zabiegu oraz ilość przetoczonych krwi, w przypadku pacjentów, u których stwierdzono	*wystąpienie inhibitora czynnika VIII zdefiniowane jako pozytywny wynik (>0,6 BU/ml), stwierdzony dwukrotnie w trakcie pierwszych 75 EDs; *wystąpienie inhibitora czynnika VIII zdefiniowane jako stwierdzenie inhibitora >5 BU/ml w trakcie pierwszych 75 EDs; *wystąpienie inhibitora czynnika VIII leżące z innymi lekami omijającymi inhibitor (ang. bypassing agents) i/lub ITI	*wystąpienie inhibitora czynnika VIII zdefiniowane jako pozytywny wynik testu stwierdzony ze spadkiem poziomu odzysku czynnika VIII in vivo (<66% spodziewanego poziomu 15 min po infuzji leku) w okresie 75 EDs; *wystąpienie wysokiego miana inhibitora zdefiniowane jako wystąpienie piku stężenia inhibitora >5 BU/ml w okresie 75 EDs.	*wystąpienie inhibitora czynnika VIII

Badania	Auerswald 2012 (IVC)	Calvez 2014 (IIIB)	RODIN study (IIB)	Collins 2014 (IIB)
Utrata z badania	<p>obecność inhibitora uzyskanie tolerancji immunologicznej</p> <p>*bezpieczeństwo: obecność inhibitora czynnika VIII, AEs, SAEs, obecność komórek jajnika chomika chłistkiego, mysiemu IgG oraz ludzkiemu czynnikowi von Willebranda, ocena czynników ryzyka wystąpienia inhibitora czynnika VIII.</p> <p>W okresie po włączeniu, a przed podaniem leku utracono 11 pacjentów; spośród pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku przed zakończeniem badania utracono również 11 pacjentów</p>	<p>Spółród 492 pts z ciężką hemofilią, spełniających kryteria włączenia, z analizy wykluczono ogółem 189 pts (1,2 pts nie rozpoczęło leczenia do zakończenia okresu obserwacji; 110 pts było leczonych produktami osoczopochodnymi; 50 pts włączono do badania RODIN; 17 pts z powodu niewystarczających danych) Brak odrębnych danych dla pacjentów leczonych Advate®</p>	<p>Spółród 606 pts włączonych do badania utracono 30 pts, Brak odrębnych danych dla pacjentów leczonych Advate®</p>	<p>Spółród 468 dzieci z hemofilią A utracono 61 pts; Brak odrębnych danych dla pacjentów leczonych Advate®</p>
Źródła finansowania	Baxter	Organizacje zdrowia publicznego, częściowo French National Clinical Research Program	Częściowo poprzez grant od Bayer Healthcare / Baxter Bioscience	Wsparcie ze strony UK Haemophilia Centers Doctors' Organisation; Brak zewnętrznego źródła finansowania
Publikacje do badania	Auerswald 2012	Calvez 2014	Gouw 2013, Gouw 2013(2), Gouw 2011 – praca doktorska,	Collins 2014
Komentarz	-	W przeglądzie pominięto pacjentów przyjmujących inne niż Advate® produkty lecznicze	W przeglądzie pominięto pacjentów przyjmujących inne niż Advate® produkty lecznicze	W przeglądzie pominięto pacjentów przyjmujących inne niż Advate® produkty lecznicze

7.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 53.
Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z analizowanego badania (Auerswald 2012, Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Auerswald 2012	<ul style="list-style-type: none"> wiek < 6 lat; ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia typu A (aktywność czynnika VIII odpowiednio <1% lub <1-2%); 	<ul style="list-style-type: none"> obecność inhibitora czynnika VIII; nadwrażliwość na produkt leczniczy Advate®; przyjmowanie w przeszłości czynnika VIII (Innego niż Advate®) – dopuszczono przyjęcie do 3 infuzji z użyciem Advate® w okresie 28 dni poprzedzających badanie i 3 infuzje po włączeniu do badania a przed rozpoczęciem przyjmowania leku w ramach badania.
Calvez 2014	<ul style="list-style-type: none"> ciężka hemofilia A (aktywność czynnika VIII <0,01 IU/ml); dzieci nie leczone wcześniej z użyciem czynnika VIII – dotyczy dzieci urodzonych w 2000 r i później; przyjmowanie czynnika VIII <4 EDs – dotyczy dzieci urodzonych w latach 1991 – 1999. 	<ul style="list-style-type: none"> uczestnictwo w badaniu RODIN;
RODIN study	<ul style="list-style-type: none"> ciężka hemofilia A (aktywność czynnika VIII <0,01 IU/ml); dzieci urodzone pomiędzy 1 stycznia 2000 r. a 1 stycznia 2010 r., dzieci nieleczone wcześniej z użyciem czynnika VIII, 	<ul style="list-style-type: none"> obecność inhibitora czynnika VIII;
Collins 2014	<ul style="list-style-type: none"> ciężka hemofilia A dzieci urodzone w latach 2000-2011; 	<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie więcej niż jednego produktu w trakcie pierwszego roku leczenia; imigranci;

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 54.
Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (Auerswald 2012, Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014)

Cecha populacji		Auerswald 2012	Calvez 2014	RODIN study	Collins 2014
Liczebność, N		55 ¹	97 ²	157 ⁷	172 ^{7,11}
Płeć, n (%)	Dziewczynki	0 (0)	0 (0)	bd	bd
	Chłopcy	55 (100)	97 (100)		
Wiek, mediana w miesiącach (zakres)		7 (14 ² -16)	9,5 (3,6 – 13,3) ⁴	4,6 ⁸ (3,5 – 6,5)	9 ⁹ (0-95)
Rasa, n (%)	kaukaska	37 (67)	74 (76,3)	137 (87,3)	147 (85)
	czarna	7 ³ (13) ⁴ *	6 (6,2)	20 ³ (12,7) ⁴ *	25 (15)
	azjatycka	1 (2)	17 (17,5) ⁵		
	hiszpańska	9 (16)			
	indiańska	1 (2)			
Wystąpienie inhibitora czynnika VIII w rodzinie, n (%)	tak	17 (31)	9 (9,3)	22 (14,0)	15 ⁹ (15)
	nie	35 (64)	88 ³ (90,7) ⁴ *	135 ³ (86) ⁴ *	84 ⁹ (40)
	bd	3 (6)	0 (0) ⁴ *	0 (0)	1 ⁹ (1)
Obecność mutacji genu czynnika VIII stanowiącej czynnik ryzyka wystąpienia inhibitora, n (%)		45 (82)	62 (63,9) ⁶	95 (60,5)	103 ¹⁰ (59,9)

¹Charakterystyka pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. ²Wynik w dniach. ³Uwzględniono pacjentów, którzy w ramach pierwszej iniekcji przyjmowali preparat Advate®. ⁴Przedstawiono jako wiek pierwszej ekspozycji na produkt leczniczy. ⁵Określono jako Inna. ⁶Określono jako defekt genu powodujący wysokie ryzyko wystąpienia inhibitora. ⁷Pacjenci leczeni Advate®. ⁸Wynik jako mediana (IQR). ⁹Dane dla pacjentów z historią hemofilii w rodzinie. ¹⁰W badaniu określono jako „high risk including inversions”. ¹¹48 spośród 172 pts zostało uwzględnionych również w badaniu RODIN. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Do badania Auerswald 2012 włączono ogółem 66 pacjentów z hemofilią A. 55 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę leku. Badanie ukończyło 44 pacjentów.

W badaniu obserwacyjnym Calvez 2014 uwzględniono dzieci z ciężką hemofilią monitorowane poprzez FranceCoag (sieć monitorowania pacjentów z hemofilią we Francji). W latach 1991 – 2013 w systemie zarejestrowano 741 chłopców z ciężką hemofilią, spośród których kryteria włączenia do analizy spełniło 492 pts: 52 urodzonych w latach 1991-1999 i 440 pts urodzonych w latach 2000 – 2013.

Ostatecznie w publikacji uwzględniono 303 pts, którzy przyjmowali jeden z produktów leczniczych dostępnych na terenie Francji: Recombinate™/Bioclata™, Kogenate®/Helixate®, ReFacto®, Kogenate FS Bayer®/Helixate NexGen®, ReFacto AF®/Xyntha® oraz od marca 2004 r. produkt leczniczy Advate®. Wśród pacjentów objętych obserwacją w badaniu Calvez 2014, Advate® przyjmowało 97 pacjentów. Pacjenci uwzględnieni w badaniu objęci są ciągłym monitoringiem do ukończenia 18 r.ż., niemniej jednak okres obserwacji w ramach badania wynosił pierwsze 75 dni

ekspozycji na rekombinowany czynnik VIII (75 EDs). W przypadku pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora czynnika VIII okres obserwacji kończył się na ostatnim ED przed pojawieniem się inhibitora. Również zmiana stosowanego produktu na inny stanowiła podstawę do przerwania okresu obserwacji.

W badaniu obserwacyjnym *RODIN* uwzględniono dzieci urodzone w latach 2000 – 2010, leczone w 30 ośrodkach na terenie Europy, Izraela i Kanady. Dane uwzględnione w badaniu *RODIN* były prospektywnie zbierane od 2004 r., przez ośrodki, w których leczone były poszczególne dzieci z ciężką hemofilią A. Okres obserwacji wynosił pierwsze 75 dni ekspozycji na czynnik VIII (75 EDs) lub okres do wystąpienia inhibitora czynnika VIII. W badaniu uwzględniono pacjentów leczonych zarówno preparatami osoczopochodnymi jak i koncentratami rekombinowanego czynnika VIII (1,2 i 3 generacji), zakładano również możliwość zmiany stosowanego produktu na inny.

Populację uwzględnioną w badaniu *Collins 2014* stanowiły dzieci z ciężką hemofilią typu A, urodzone w Wielkiej Brytanii w latach 2000 – 2011. Dane analizowane w badaniu gromadzone były prospektywnie od 2005 r. w *National Haemophilia Database*. Dane przesyłane były do bazy przez wszystkie ośrodki leczenia hemofilii na terenie Wielkiej Brytanii. Do badania włączono pacjentów leczonych z użyciem: Advate®, Kogenate® Bayer/Helixate® Nexgen, ReFacto®, ReFacto AF® i Recombinate™. Okres obserwacji dla poszczególnych pacjentów kończył się z chwilą zmiany stosowanego produktu na inny, wystąpienia inhibitora czynnika VIII, wyjazdu za granicę lub w dniu 30 czerwca 2013 r.

Zarówno w badaniu *RODIN* jak i *Collins 2014* i *Collins 2014* uwzględniono pacjentów leczonych z użyciem różnych koncentratów czynnika VIII. Ze względu jednak na przedmiot niniejszej analizy zdecydowano o przedstawieniu wyników jedynie dla pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Advate®.

7.1.2. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.
Charakterystyka interwencji (*Auerswald 2012, Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014*)

Badanie	Cel podania leku	Zastosowane leczenie	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
Auerswald 2012	• standardowa profilaktyka długoterminowa ¹	Advate®	25-50 IU/kg 3-4 razy na tydzień	infuzja dożylna	75 EDs lub 3 lata ¹
	• zmodyfikowana profilaktyka długoterminowa ²		dawkowanie zależne od decyzji badacza		
	• leczenie „na żądanie”				
	• indukcja tolerancji immunologicznej ³				

Badanie	Cel podania leku	Zastosowane leczenie	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
Calvez 2014	• profilaktyka i leczenie krwawień	(A) Recombinate™, Bioclata™, (B) Kogenate®, Helixate®, (C) ReFacto®, (D) Kogenate FS/Bayer®, Helixate NexGen®, (E) Advate® (F) ReFacto AF®, Xyntha®	bd	bd	pierwsze 75 EDs
RODIN study	• profilaktyka i leczenie krwawień	Recombine™ Kogenate®* Helixate® ReFacto®, Kogenate FS/Bayer® Helixate NexGen® ReFacto AF®* Advate®	bd	bd	pierwsze 75 EDs lub do wystąpienia inhibitora czynnika VIII
Collins 2014	• profilaktyka i leczenie krwawień	Recombine™ ReFacto®, Kogenate FS Bayer®/ Helixate NexGen® ReFacto AF®* Advate®	bd	bd	*do wystąpienia inhibitora; *do wyjazdu za granicę; *do zmiany produktu na inny; *do 30 czerwca 2013 r.

IU – jednostka międzynarodowa. ED-exposure day. ¹W zależności co wystąpi pierwsze.²Dotyczy pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora czynnika VIII w trakcie profilaktyki lub leczenia krwawień. *Ze względu na małą liczbę pacjentów przyjmujących oba preparaty nie analizowano częstości występowania inhibitora u ww. chorych.

Autorzy badania Auerswald 2012 podają, iż schemat przyjmowania leku ustalany był przez badaczy i mógł ulec zmianie w trakcie trwania badania. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora czynnika VIII na poziomie >5 BU/ml lub na niższym poziomie ale w przypadku których żaden z możliwych schematów podawania leku (profilaktyka, leczenie „na żądanie”) nie był wystarczający do opanowania krwawień wdrażano indukcję tolerancji immunologicznej z użyciem produktu leczniczego Advate®. Dawkę dostosowywano zgodnie z decyzją badacza.

Wśród produktów leczniczych zawierających czynnik VIII, dopuszczonych do obrotu na terenie Francji w latach 1993 – 2014 najwyższy odsetek dzieci (objętych obserwacją w ramach badania Calvez 2014) przyjął w ramach pierwszej iniekcji produkt leczniczy Kogenate FS/Bayer®/Helixate NexGen® (36,6%) oraz Advate® (32,0%). Biorąc pod uwagę cel niniejszego przeglądu, autorzy analizy wyodrębnili wyniki jedynie dla pacjentów leczonych z użyciem produktu leczniczego Advate®. Okres obserwacji w badaniu Calvez 2014 wyniósł ogółem 478 pacjento-lat i 14 044 EDs (exposure days). W przypadku pacjentów przyjmujących w ramach pierwszego leczenia produkt leczniczy Advate® okres ten wyniósł 131,8 pacjento-lat i 4 507 EDs.

W badaniu *Collins 2014* najbardziej liczną grupę pacjentów stanowiły dzieci leczone z użyciem Advate® (42,3%). Należy zaznaczyć, iż 48 pacjentów spośród 172 pts leczonych Advate® w ramach badania *Collins 2014* zostało uwzględnionych również w badaniu RODIN.

7.1.3. Skuteczność kliniczna

7.1.3.1. Profilaktyka i leczenie krwawień

Spośród 55 pacjentów badania *Auerswald 2012*, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku czterdziestu siedmiu (85,5%) pierwotnie przydzielono schemat podania leku „na żądanie”, u trzech (5,5%) wdrożono standardową profilaktykę natomiast u 5 (9,1%) zmodyfikowana profilaktykę. Podczas analizy schematów leczenia po zakończeniu badania wykazano, iż w przypadku 29 pacjentów zmieniono schemat podawania leku, najczęściej z podania „na żądanie” na profilaktykę.

Biorąc pod uwagę powyższe przedstawienie wyników oddzielnie dla profilaktyki i leczenia krwawień nie było możliwe. Skuteczność kliniczną Advate® w leczeniu krwawień oceniano w oparciu o analizę krwawień, ilość infuzji leku niezbędnych do osiągnięcia hemostazy oraz odpowiedź hemostatyczną.

Badanie *Calvez 2014* zostało zaprojektowane do oceny ryzyka wystąpienia inhibitora wśród pacjentów leczonych z użyciem koncentratów rekombinowanego czynnika VIII. Niemniej jednak przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ekspozycji na lek ogółem oraz podczas leczenia poważnych krwawień i w czasie zabiegów chirurgicznych. Podobnie, w badaniu RODIN zaprezentowano szczegółowe dane dotyczące wystąpienia inhibitora jak również informacje dotyczące ekspozycji na lek.

Tabela 56.
Zużycie leku w trakcie trwania badania (*Auerswald 2012*)

Parametr	<i>Auerswald 2012</i> N=55 ¹
Całkowite zużycie leku w badaniu, IU	3 877 140 ¹ 1 403 473 ²
Mediana dawki zastosowanej w badaniu IU/kg/pacjenta (zakres)	49,2 ¹ (22,6-112,5) 45,7 ² (22,6-110,1)
Mediana ekspozycji na lek, EDs (zakres)	76 ¹ (1-414)
Mediana trwania uczestnictwa w badaniu, dni (zakres)	498 ¹ (82-1360) 549 ² (82-1360)

¹Z uwzględnieniem pacjentów poddanych ITI.²Z wykluczeniem pacjentów poddanych ITI.³Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Tabela 57.
Ekspozycja na lek w ramach badania (Calvez 2014)

Parametr	Calvez 2014 N=97 ¹
całkowita liczba EDs	4 507
całkowita liczba EDs wśród pacjentów, u których wystąpił inhibitor	649
Całkowita liczba EDs w ramach regularnej profilaktyki	2 936
Całkowita liczba EDs w ramach zabiegu chirurgicznego	379
Całkowita liczba EDs w ramach leczenia ciężkich krwawień	401

¹Dane dla pacjentów przyjmujących Advate® w ramach pierwszego leczenia.

Tabela 58.
Ekspozycja na lek w ramach badania (RODIN study)

Parametr	RODIN study N=157 ¹
całkowita liczba EDs	9 297
Mediana dawki w ramach profilaktyki, IU/kg (IQR)	42,0 (30,8-50,0)
Mediana częstości dawkowania w ramach profilaktyki, l.infuzji/tydzień (IQR)	2,0 (1,0-3,0)

¹Dane dla pacjentów przyjmujących Advate®.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące oceny krwawień oraz skuteczności zastosowanej terapii w ramach badania *Auerswald 2012*.

Tabela 59.
Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie z użyciem Advate® (Auerswald 2012)

Parametr	Auerswald 2012 N=55 ¹
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie, n (%)	50 (91)*
Liczba krwawień ogółem, n ² (%)	633 (100)
Liczba krwawień poddanych leczeniu z użyciem czynnika VIII, n ² (%)	517 (81,7)*
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie i którzy zostali poddani leczeniu, n (%)	44 (80)*
Liczba krwawień poddanych leczeniu z użyciem czynnika VIII i poddanych ocenie, n ² (%)	466 (73,6)*
Roczny wskaźnik krwawień, mediana (zakres)	4,83 (0,0-33,71)
Miejsce krwawienia, n ² (%)	staw
	inne
	96 (19)*
	421 (81)*

Odpowiedź hemostatyczna, n ² (%)	doskonała	258 (55,4)
	dobra	177 (38,0)
	umiarkowana	30 (6,4)
	brak	1 ³ (0,2)
Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia, n ² (%)	1	356 (68,9)
	2	107 (20,7)
	3	35 (6,8)
	≥4	19 (3,7)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.²Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.³Wynik przedstawiono w postaci liczby zdarzeń.²Odpowiedź oceniano po każdej z trzech zastosowanych infuzji, w przypadku 2 pierwszych nie stwierdzono odpowiedzi, po trzeciej infuzji odpowiedź sklasyfikowano jako dobrą.

Autorzy analizowanego badania nie przedstawili kryteriów, wg których odpowiedź hemostatyczna klasyfikowana była jako doskonała, dobra bądź umiarkowana.

Dodatkowo, w badaniu Calvez 2014 przedstawiono informację, że w okresie *follow-up* u 13 pts wystąpiły ciężkie krwawienia.

7.1.3.2. Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień

W trakcie trwania badania *Auerswald 2012* zabiegi chirurgiczne przeprowadzono u 27 pacjentów. Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym przedstawiono w tabeli poniżej. Autorzy badania *RODIN* podali informację, iż wśród pacjentów przyjmujących Advate® 46 (29,3) zostało poddanych zabiegom chirurgicznym.

Tabela 60.
Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (*Auerswald 2012*)

Parametr	<i>Auerswald 2012</i>	
Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N	27	
Liczba wykonanych zabiegów, n	27	
Liczba pacjentów/zabiegów poddanych ocenie śródoperacyjnie, N	22	
Liczba pacjentów/zabiegów poddanych ocenie w okresie pooperacyjnym, N	25	
Odpowiedź hemostatyczna oceniana śródoperacyjnie, n (%)	doskonała	18 (82)
	dobra	4 (18)
	umiarkowana	0 (0)
	brak odpowiedzi	0 (0)
Odpowiedź hemostatyczna w okresie pooperacyjnym, n (%)	doskonała	23 (92)

Parametr		Auerswald 2012
	dobrze	2 (8)
	umiarkowana	0 (0,0)
	brak odpowiedzi	

Mediana rzeczywistej utraty krwi w trakcie zabiegów operacyjnych, wyrażonej jako odsetek maksymalnej przewidzianej utraty krwi wynosi 20% (zakres: 0,01-100)

Autorzy analizowanego badania nie przedstawili kryteriów klasyfikacji odpowiedzi hemostatycznej do poszczególnych kategorii (doskonała, dobra, umiarkowana, brak).

7.1.3.3. Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

W badaniu Auerswald 2012 przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII wytworzyło 16 z 55 (29,1%) pacjentów uczestniczących w badaniu. U 7 pacjentów (7/16; 44%) inhibitor miał wysokie miano (>5 BU), a u 9 pacjentów miano inhibitora było niskie (≤5 BU) (9/16; 56%).

Spośród 16 pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora czynnika VIII indukcji tolerancji immunologicznej zostało poddanych łącznie 11 pacjentów.

Tabela 61.
Liczby i odsetki pacjentów poddanych indukcji tolerancji immunologicznej (Auerswald 2012)

Parametr	Auerswald 2012 N=55
wystąpienie inhibitora czynnika VIII, n (%)	16 (100)
zastosowanie ITI, n (%)	11 (68,8)*
wywołanie tolerancji immunologicznej, n (%)	8 (72,7) ^{1*}

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Spośród pacjentów poddanych ITI.

Autorzy badania podali informację, iż spośród 8 pacjentów, u których przynajmniej raz stwierdzono wystąpienie piku wysokiego miana inhibitora, 7 zostało poddanych indukcji tolerancji immunologicznej. U 4 interwencja zakończyła się wywołaniem tolerancji (4/7 pts, 57%), jeden z pozostałych czterech pacjentów został włączony do *International ITI Study*.

W grupie 8 pacjentów, u których nie stwierdzono wystąpienia piku wysokiego miana inhibitora ITI zastosowano i uzyskano wystąpienie tolerancji u 4 pacjentów. Spośród pozostałych 4 pacjentów: u 3 zmieniono schemat podawania leku (z „na żądanie” na profilaktykę), u 1 pacjenta stwierdzono jedynie przemijającą obecność inhibitora i zalecono pozostanie przy dotychczasowym sposobie dawkowania leku (podanie „na żądanie”).

W badaniu *Calvez 2014* wystąpienie inhibitora uznane za klinicznie istotne zarejestrowano u 114 pacjentów leczonych z użyciem czynnika VIII ogółem, po medianie leczenia wynoszącej 13 EDs.

U 95 (83,3%) spośród ww. pacjentów wdrożono leczenie z użyciem leków omijających inhibitor i/lub indukcję tolerancji immunologicznej.

Powyższe dane dotyczą wszystkich pacjentów badania, bez rozróżnienia na poszczególne produkty lecznicze podawane pacjentom w ramach profilaktyki i leczenia krwawień. Dane dotyczące wystąpienia inhibitora czynnika VIII wśród pacjentów leczonych z użyciem Advate® przedstawiono w rozdziale poniżej.

7.1.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniano w oparciu o utratę z badania, wystąpienie inhibitora czynnika VIII, zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególnego typu, ciężkie zdarzenia niepożądane. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

7.1.4.1. Utrata z badania

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badania *Auerswald 2012*. W badaniach *Calvez 2014*, *RODIN* i *Collins 2014* sposób przedstawienia danych uniemożliwił wyodrębnienie wyników dotyczących utraty spośród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Advate®.

Tabela 62.
Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych powodów

Utrata z badania	<i>Auerswald 2012</i> N=66
Ogółem, n (%)	22 (33)*
Przed rozpoczęciem podawania leku, n (%)	11 (16,7)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród przyczyn utraty pacjentów przed rozpoczęciem podawania leku autorzy badania wymieniają: błąd skreeningu (6 pts), wycofanie się pacjentów (3 pts), utratę z okresu obserwacji (1 pt), zbyt niski poziom hemoglobiny przed włączeniem do badania (1 pt).

7.1.4.2. Wystąpienie inhibitora czynnika VIII

W tabelach poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego w badaniach uwzględnionych w niniejszym rozdziale.

Tabela 63.
Liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora czynnika VIII (Auerswald 2012, RODIN study, Collins 2014)

Zdarzenie niepożądane	Auerswald 2012 N=55 ¹	RODIN study N=157	Collins 2014 N ² =172 N=124
wystąpienie inhibitora czynnika VIII, n (%)	16 (29,1)	41 (28,2)	42 ² (24,4) 29 (23,4)
Poziom inhibitora ¹ , n (%)	wysokie miano (>5 BU/ml)	7 (12,7)	19 ² (11,0) 14 (11,3)
	niskie miano (≤5 BU/ml)	9 (16,4)	23 (13,4) 15 ² (12,1)
Wystąpienie ≥1 pikę wysokiego miana inhibitora w trakcie badania, n (%)	8 (14,5)*	bd	bd
Mediana czasu do potwierdzenia obecności inhibitora, EDs (zakres)	wysokie miano	13 (6 – 18)	17,5 (1-358)
	niskie miano	13 (9 – 26)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Wynik dla populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.²W momencie oceny obecności inhibitora.²Kolejno dla pacjentów ogółem i pacjentów nie uwzględnionych w badaniu RODIN.

Autorzy badania *Auerswald 2012* podali informację, iż wszyscy pacjenci, u których wystąpił inhibitor czynnika VIII mieli ciężką postać hemofilii, a u 15/16 pts stwierdzono mutacje genu czynnika VIII wiążące się z wysokim ryzykiem wystąpienia inhibitora.

Autorzy badania ponadto przeprowadzili analizę czynników ryzyka wystąpienia inhibitora w oparciu o dane 50 pacjentów badania dotyczące immunogenności. Wśród zidentyfikowanych czynników ryzyka wymieniono: wystąpienie inhibitora czynnika VIII w rodzinie, rasę inną niż Kaukaska oraz intensywne leczenie z użyciem czynnika VIII w wysokiej dawce w ciągu pierwszych 20 EDs. Autorzy badania *Collins 2014* wnioskują, że ryzyko wystąpienia wysokiego miana inhibitora związane jest z rasą inną niż biała oraz obecnością mutacji genu czynnika VIII.

W badaniu *Calvez 2014* wystąpienie inhibitora uznane za klinicznie istotne zarejestrowano u 114 pacjentów leczonych z użyciem czynnika VIII ogółem, po medianie leczenia wynoszącej 13 EDs.

Powyższe dane dotyczą wszystkich pacjentów badania *Calvez 2014*, dostępne dane dotyczące pacjentów leczonych z użyciem Advate® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64.
Liczby i odsetki pacjentów leczonych Advate®, u których stwierdzono obecność inhibitora czynnika VIII (*Calvez 2014*)

Zdarzenie niepożądane	Calvez 2014 N=97 ¹
Liczba przeprowadzonych testów w celu wykrycia inhibitora	483
Liczba dni pomiędzy kolejnymi testami w trakcie pierwszych 25 EDs leczenia, średnia w EDs	6,4
Liczba dni pomiędzy kolejnymi testami w całym okresie obserwacji, średnia w EDs	10,3
Liczba pacjentów, u których wystąpił inhibitor czynnika VIII, n (%)	33 (34)*
Mediana okresu obserwacji dla pacjentów z inhibitorem, w EDs (IQR)	15 (10 – 22)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.²Wynik dla populacji pacjentów przyjmujących w ramach pierwszego leczenia preparat Advate®.

Ponadto autorzy badania *Calvez 2014* w załączniku do analizowanego badania przedstawili szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej w celu oceny ryzyka wystąpienia inhibitora czynnika VIII w poszczególnych grupach pacjentów. Autorzy niniejszego dokumentu nie uznali jednak za zasadne uwzględnianie ww wyników w przeglądzie badań dla produktu leczniczego Advate®.

7.1.4.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (*Auerswald 2012*)

Zdarzenie niepożądane	<i>Auerswald 2012</i> N=55 ²
Pacjenci z AEs ogółem, n (%)	53 (96)*
AEs ogółem, n¹	931
AEs inne niż ciężkie, n¹	885
Pacjenci z AE innym niż ciężkie, związanym z leczeniem, n	8
AEs inne niż ciężkie, związane z leczeniem, n¹	14
Pacjenci z SAEs, n (%)	28 (51)*
SAEs, n¹	46

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹Wynik przedstawiono jako liczbę zdarzeń.²Wynik dla populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Stożenie nasilenia wszystkich AEs zakwalifikowanych jako związane z leczeniem był umiarkowany lub łagodny. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie, nie związanych z leczeniem, autorzy badania wymieniają: gorączkę, zapalenie nosogardzieli, kaszel, katar, biegunkę, infekcje ucha, wymioty, zapalenie górnych dróg oddechowych, wysypkę, anemię, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie spojówek, zapalenie ucha środkowego, świszczący oddech i pieluszkowe zapalenie skóry. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaliczono m.in. wystąpienie inhibitora czynnika VIII (u 16 pacjentów). Ponadto wśród SAEs autorzy badania wymieniają powikłania/infekcje związane z portem naczyniowym.

7.2. Populacja pacjentów pediatrycznych leczonych wcześniej czynnikiem VIII

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne, w którym analizowano efektywność kliniczną produktu Advate® w populacji pacjentów pediatrycznych, którzy byli wcześniej leczeni z użyciem czynnika VIII.

Tabela 66.
Charakterystyka włączonego badania badań (*Blanchette 2008*)

Badanie	<i>Blanchette 2008 (IVC)</i>
Ocena w skali Jadad	nd
Liczba ośrodków	23 ośrodki na terenie Ameryki Północnej i Europy
typ badania	wieloośrodkowe, prospektywne, typu <i>single-arm</i>
randomizacja	nd
zaślepienie	nd, badanie typu <i>open-label</i>
hipoteza badawcza	nie podano
Oceniane punkty końcowe	*efektywność kliniczna: roczny wskaźnik krwawień, liczba krwawień ogółem, ocena odpowiedzi hemostatycznej, dawka leku niezbędna do osiągnięcia hemostazy, zużycie leku, w przypadku pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu ocena odpowiedzi hemostatycznej w trakcie i po zabiegu; *farmakokinetyka: IVR, AUC, $t_{1/2}$, CL, C_{max} , V_{ss} , MRT *bezpieczeństwo: utrata z badania, AEs, SAEs, obecność inhibitora czynnika VIII, obecność przeciwciał przeciwko białku komórek jajnika chomika chłirskiego, mysitemu IgG oraz ludzkitemu czynnikowi von Willebranda, ocena parametrów laboratoryjnych (hematologicznych i biochemicznych)
Utrata z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie
Źródła finansowania	<i>Baxter BioScience</i>
Publikacje do badania	<i>Blanchette 2008</i>
Komentarz	W niniejszym dokumencie zaniechano przedstawienia wyników dotyczących farmakokinetyki leku

Przed rozpoczęciem fazy badania *Blanchette 2008* mającej na celu ocenę efektywności klinicznej Advate® w populacji pacjentów pediatrycznych z hemofilią A ocenie poddano profil farmakokinetyczny leku. W niniejszym dokumencie zrezygnowano z prezentowania wyników dla punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki.

7.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 67.
Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z analizowanego badania (*Blanchette 2008*)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Blanchette 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek < 6 lat; ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia typu A (aktywność czynnika VIII ≤ 2%); przyjmowanie czynnika VIII przez ≥ 50 EDs przed rozpoczęciem badania. 	<ul style="list-style-type: none"> poziom inhibitora czynnika VIII ≥ 1 BU (Jednostek Bethesda) lub wystąpienie inhibitora czynnika VIII w przeszłości; nabyty lub wrodzony defekt hemostazy inny niż hemofilia A

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 68.
Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (*Blanchette 2008*)

Cecha populacji		<i>Blanchette 2008</i>
Liczebność, N		53
Płeć, n (%)	Dziewczynki	1 (1,9)
	Chłopcy	52 (98,1)
Wiek, średnia w latach (SD)		3,1 (1,5)
Wiek, n (%)	<3 lat	24 (45,3)
	3-5 lat	29 (54,7)
Rasa, n (%)	Kaukaska	48 (90,6)
	Afroamerykańska	3 (5,6)
	inna/nieznana	2 (3,8)
Cel przyjmowania czynnika VIII w trakcie 6 miesięcy poprzedzających badanie, n (%)	profilaktyka	39 (73,6)
	leczenie na żądanie	5 (9,4)
	oba	9 (17,0)

7.2.2. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69.
Charakterystyka interwencji (*Blanchette 2008*)

Badanie	Cel podania leku	Zastosowane leczenie	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
<i>Blanchette 2008</i>	• standardowa profilaktyka długoterminowa ¹	Advate®	25-50 IU/kg 3-4 razy na tydzień	infuzja dożylna	≥46 tyg./rok ²
	• zmodyfikowana profilaktyka długoterminowa ²		Dawkowanie uzależnione od decyzji lekarza		
	• leczenie „na żądanie”		bd		

IU – jednostka międzynarodowa.¹Okres przyjmowania leku ≥46 tyg./rok.²Jakakolwiek długoterminowa profilaktyka, w której schemat podawania leku różni się w zakresie wielkości dawki lub częstości dawkowania od profilaktyki standardowej zdefiniowanej w badaniu.³Określono jako profilaktyka długoterminowa.

Przed rozpoczęciem fazy badania *Blanchette 2008* mającej na celu ocenę efektywności klinicznej preparatu Advate® pacjenci otrzymali pojedynczy bolus leku (50 IU/kg). Następnie poddano ocenie parametry farmakokinetyczne leku. Podczas trwania badania 14 pacjentów przyjmowało lek jedynie w ramach standardowej profilaktyki, 27 w ramach zmodyfikowanej profilaktyki oraz 2 w schemacie leczenia „na żądanie”. Ponadto u 6 pacjentów zmieniono schemat dawkowania ze standardowej na zmodyfikowaną profilaktykę, 2 z podania „na żądanie” na zmodyfikowaną profilaktykę, 1 ze zmodyfikowanej na standardową profilaktykę oraz 1 ze zmodyfikowanej profilaktyki na leczenie „na żądanie”.

7.2.3. Skuteczność kliniczna

7.2.3.1. Profilaktyka krwawień

Szczegółowe wyniki odnośnie analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70.
Dawki zastosowane w profilaktyce krwawień (*Blanchette 2008*)

Parametr		<i>Blanchette 2008</i> N=58 ¹
Dawka zastosowana podczas standardowej profilaktyki, IU/kg/infuzję	mediana (IQR)	33,8 (30,0-37,9)
	średnia (SD)	34,2 (5,3)
Dawka zastosowana podczas zmodyfikowanej profilaktyki, IU/kg/infuzję	mediana (IQR)	45,5 (32,1-57,3)
	średnia, (SD)	48,8 (21,6)

IQR–przedział międzykwartyłowy.¹Sumaryczna liczba pacjentów objętych profilaktyką standardową lub zmodyfikowaną jest> od liczby pacjentów włączonych do badania ze względu na fakt, iż w trakcie badania u części pacjentów zmieniono schemat leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące rocznego wskaźnika krwawień w grupach pacjentów przydzielonych do poszczególnych schematów przyjmowania leku.

Tabela 71.
Roczny wskaźnik krwawień (Blanchette 2008)

Roczny wskaźnik krwawień		Blanchette 2008		
		Standardowa profilaktyka	Zmodyfikowana profilaktyka	Leczenie „na żądanie”
		N=21 ¹	N=37 ¹	N=5 ¹
Ogółem, mediana (zakres)		4,0 (0,0-27,1)	4,4 (0,0-37,7)	24,4 (8,9-53,2)
Krwawienie do stawów, mediana (zakres)	ogółem	0,0 (0,0-5,8)	0,0 (0,0-6,1)	14,2 (0,0-34,5)
	pourazowe	0,0 (0,0-1,4)	0,0 (0,0-6,0)	1,2 (0,0-14,4)
	inne niż pourazowe	0,0 (0,0-4,3)	0,0 (0,0-5,3)	13,0 (0,0-24,4)

¹Sumaryczna liczba pacjentów >53 ze względu na możliwość zmiany schematu dawkowania leku w trakcie trwania badania.

7.2.3.2. Leczenie krwawień

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Advate® w leczeniu krwawień oceniano w oparciu o analizę krwawień, ilość infuzji/dawkę leku niezbędnych do osiągnięcia hemostazy oraz odpowiedź hemostatyczną.

Tabela 72.
Dane dotyczące dawek leku zastosowanych w leczeniu krwawień (Blanchette 2008)

Parametr	Blanchette 2008 N=53
Mediana dawki/infuzje zastosowanej do leczenia krwawień ogółem, IU/kg (zakres)	34,7 (8-161)
Mediana dawki/infuzje zastosowanej do leczenia krwawień pourazowych, IU/kg (zakres)	48,7 (21-353)
Mediana dawki/infuzje zastosowanej do leczenia krwawień samoistnych, IU/kg (zakres)	31,6 (21-150)

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące oceny krwawień oraz skuteczności zastosowanej terapii.

Tabela 73.
Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie z użyciem Advate® (Blanchette 2008)

Parametr	Blanchette 2008 N=53
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie, n (%)	44 (83)*
Liczba krwawień ogółem, n ¹	430
Liczba krwawień ogółem, poddanych ocenie, n ¹ (%)	409 (100)
Liczba krwawień poddanych leczeniu z użyciem czynnika VIII, n ¹ (%)	354 (86,6)
Etiologia krwawień, n ¹ (%)	
samoistne	73 (17,8)

Parametr		Blanchette 2008 N=53
	pourazowe	198 (48,4)
	pooperacyjne	2 (0,5)
	nieznana	136 (33,3)
Miejsce krwawienia, n¹(%)	staw	112 (27,4)
	tkanki miękkie	201 (49,1)
	mięsień	79 (19,3)
	inne	17 ² (4,2) [*]
Odpowiedź hemostatyczna, n¹(%)	doskonała/dobra	332 (93,8) ²
	umiarkowana	17 (4,8) ²
	brak	0 (0) ²
	bd	5 (1,4) ²
Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia, n¹(%)	1	277 (78,2) ²
	2	42 (11,9) ²
	3	19 (5,4) ²
	≥4	16 (4,5) ²
Liczba krwawień/pacjenta/rok u pacjentów leczonych na żądanie, mediana (zakres)		24,4 ² (8,9-53,2)
Liczba krwawień do stawów/pacjenta/rok u pacjentów leczonych na żądanie, mediana (zakres)	ogółem	14,2 ² (0,0-34,5)
	pourazowe	1,2 ² (0,0-14,4)
	inne niż pourazowe	13,0 ² (0,0-24,4)

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Wynik przedstawiono w postaci liczby zdarzeń.²W odniesieniu do całkowitej liczby krwawień leczonych czynnikiem VIII.³W przeliczeniu na liczbę pacjentów przydzielonych pierwotnie do schematu leczenia „na żądanie” (N=5).

Doskonała odpowiedź hemostatyczna na Advate® w leczeniu krwawień została zdefiniowana jako nagłe uśmierzanie bólu i/lub wyraźna poprawa w zakresie obiektywnych symptomów krwawienia w okresie około 8 godzin po pojedynczej infuzji leku. Dobra odpowiedź hemostatyczna to zdecydowane uśmierzanie bólu i/lub wyraźna poprawa w zakresie obiektywnych symptomów krwawienia w okresie około 8 godzin po pierwszej infuzji leku, ale prawdopodobnie wymagająca więcej niż jednej infuzji leku do całkowitej poprawy.

Umiarkowana odpowiedź hemostatyczna została zdefiniowana jako prawdopodobna lub nieznaczna poprawa w okresie około 8 godzin od pierwszej infuzji, ale zwykle wymagająca więcej niż jednej infuzji. Brak odpowiedzi został zdefiniowany jako brak poprawy lub pogorszenie objawów.

7.2.3.3. Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień

Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego było konieczne u 7 pacjentów badania *Blanchette 2008*, 5 z nich poddano ocenie pod kątem odpowiedzi hemostatycznej. W ramach zabiegów chirurgicznych wykonano: usunięcie stałego centralnego dostępu żylnego (portu) (2 pts), usunięcie portu i obrzezanie (1 pt), usunięcie torbieli ocznej (1 pt), zamknięte nastawienie złamania nosa (1 pt).

Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74.
Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (*Blanchette 2008*)

Parametr		<i>Blanchette 2008</i>
Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N		7
Liczba pacjentów poddanych ocenie, N		5
Odpowiedź hemostatyczna w trakcie zabiegu, n (%)	doskonała	3 (60)*
	dobra	
	umiarkowana	2*(40)*
	brak odpowiedzi	
Odpowiedź hemostatyczna po zabiegu, n (%)	doskonała	3 (60)*
	dobra	
	umiarkowana	2*(40)*
	brak odpowiedzi	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.2.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniano w oparciu o utratę z badania, wystąpienie inhibitora czynnika VIII, zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególnego typu, ciężkie zdarzenia niepożądane. Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

7.2.4.1. Utrata z badania

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące utraty pacjentów z badania.

Tabela 75.
Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania (*Blanchette 2008*)

Utrata z badania	<i>Blanchette 2008</i> N=53
Ogółem, n (%)	0 (0)

7.2.4.2. Wystąpienie inhibitora czynnika VIII

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił inhibitor czynnika VIII (*Blanchette 2008*)

Zdarzenie niepożądane	<i>Blanchette 2008</i> N=53
wystąpienie inhibitora czynnika VIII, n (%)	0 (0)

7.2.4.3. Zdarzenia niepożądane

Szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (*Blanchette 2008*)

Zdarzenie niepożądane	<i>Blanchette 2008</i> N=53
AEs inne niż ciężkie, ogółem, n ¹	537
Pacjenci z AE innym niż ciężkie, związanym z leczeniem, n (%) [*]	2 (3,8)
AEs inne niż ciężkie związane z leczeniem, n ¹	6
SAEs, n ¹	15
SAEs związane z leczeniem, n ¹	0

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹Wynik przedstawiono jako liczbę zdarzeń.

Wśród 6 AEs innych niż ciężkie, uznanych za związane z leczeniem autorzy badania *Blanchette 2008* wymieniają: zapalenie krtani, zapalenie oka, grypę, zaburzenia pamięci, drżenie i bladeść.

Na podstawie wyników dotyczących parametrów hematologicznych i oceny parametrów życiowych nie stwierdzono dowodów na toksyczność zastosowanego leczenia z użyciem czynnika VIII. Nie stwierdzono również wystąpienia reakcji alergicznej lub nadwrażliwości na czynnik VIII.

7.3. Populacja mieszana

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 badań klinicznych, w których produkt Advate® stosowany był w populacji mieszanej (pacjenci pediatryczni i dorośli), leczonej wcześniej z użyciem czynnika VIII. W badaniu obserwacyjnym *AHEAD* nie sprecyzowano, czy włączeni pacjenci byli wcześniej leczeni czynnikiem VIII innym niż Advate®, natomiast oceniana interwencja przyjmowana była przez pacjentów przed rozpoczęciem badania w okresie od 0 do >150 EDs. W ramach programu *ADVATE PASS* przeprowadzono badania kliniczne w latach 2003-2013, włączając zarówno pacjentów leczonych jak i nieleczonych wcześniej czynnikiem VIII, przy czym pacjenci nie przyjmujący wcześniej czynnika VIII stanowili ok.5% populacji badania.

W badaniu *Hay 2014* uwzględniono zarówno dzieci jak i pacjentów dorosłych, leczonych wcześniej z użyciem czynnika VIII.

Tabela 78.
Charakterystyka włączonych badań (Tarantino 2004, Negrier 2008, Zhang 2011, Valentino 2012)

Badanie	Tarantino 2004 (IIA ² /IVC)	Negrier 2008 (IVC)	Zhang 2011 (IVC)	Valentino 2012 (IVC/IIA ¹)
Ocena w skali Jadad	2 ²	nd	nd	3 ¹
Liczba ośrodków	bd	bd	4	21 ośrodków na terenie Europy i 9 na terenie USA
typ badania	I faza: RCT cross-over II faza: typu single arm III faza: RCT cross-over	wieloośrodkowe, prospektywne typu single-arm	wieloośrodkowe, prospektywne, typu single arm	wieloośrodkowe, prospektywne, I etap: typu single-arm, II etap: RCT
randomizacja	zastosowano ²	nd	nd	randomizacja blokowa, wielkość bloku 2 ¹
zaślepienie	badanie typu double-blind ²	nd, badanie typu open-label	nd, badanie typu open-label	badanie typu open-label
hipoteza badawcza	głównym celem badania było wykazanie biorównowagi produktów leczniczych: Advate® i Recombinate® oraz ocena efektywności klinicznej leku Advate®	nie podano, celem badania była ocena efektywności klinicznej Advate® u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym	nie podano, celem badania była ocena efektywności klinicznej Advate® w populacji chirurk pacjenców z hemofilią A	nie podano, celem badania było porównanie efektywności klinicznej leku podawanego w ramach: leczenia na żądanie vs profilaktyka oraz standardowa vs zmodyfikowana profilaktyka;
Oceniane punkty końcowe	*skuteczność: roczny wskaźnik krwawień, ocena odpowiedzi hemostatycznej, mediana dawki leku/krwawienie, mocny wskaźnik krwawień (ABR), ocena krwawień, *farmakokinetyka: IR, AUC, t _{1/2} , CL, C _{max} , V _d , MRT *bezpieczeństwo: obecność inhibitora czynnika VII, AEs, SAEs.	*skuteczność kliniczna: ocena odpowiedzi hemostatycznej w okresie okołoperacyjnym, średnia dawka leku/zabieg, zużycie leku, poziom czynnika VIII po podaniu leku, *bezpieczeństwo: obecność inhibitora czynnika VIII, AEs, SAEs, ocena parametrów laboratoryjnych oraz parametrów życiowych	*skuteczność: roczny wskaźnik krwawień, ocena odpowiedzi hemostatycznej, zużycie leku, średnia i mediana dawki, *bezpieczeństwo: utrata z badania, obecność inhibitora czynnika VIII, AEs,	*skuteczność kliniczna: roczny wskaźnik krwawień, ocena odpowiedzi hemostatycznej, dawka leku/schemat podania, poziom czynnika VIII po podaniu leku, ocena jakości życia: *farmakokinetyka: IR, t _{1/2} , CL, *bezpieczeństwo: utrata z badania, obecność inhibitora czynnika VIII, AEs, SAEs, ocena parametrów

Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (s. 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Tarantino 2004 (IIA ² /IVC)	Negrier 2008 (IVC)	Zhang 2011 (IVC)	Valentino 2012 (IVC/IIA ¹)
Utrata z badania	bd	1 pacjent odwołał zaplanowany zabieg i został wykluczony z oceny skuteczności	4 pts (po 1 infuzji leku (n=1), podanie infuzji innego leku (n=3))	29 ³ pts
Źródła finansowania	bd	bd	Young fund of Peking Union Medical College and Tianjin Municipal Science and Technology Commission	Baxter Healthcare Corporation
Publikacje do badania	Tarantino 2004	Negrier 2008	Zhang 2011	Valentino 2012
Komentarz	W niniejszym dokumencie zaliczono przedstawienia wyników dotyczących porównania parametrów farmakokinetycznych zastosowanych leków (faza I i III)	-	-	W niniejszym dokumencie zaliczono przedstawienia wyników dotyczących farmakokinetyki leku

¹Dotyczy II etapu badania.²Dotyczy I i III etapu badania.³Obejmuje utratę od rozpoczęcia badania poprzez etap oceny parametrów farmakokinetycznych i bezpieczeństwa, poprzez fazę leczenia „na żądanie” i fazę z randomizacją

Tabela 79.

Charakterystyka włączonych badań (Den UHJ 2009, ADVATE PASS, AHEAD study, May 2014)

Badanie	Den UHJ 2009 (IVG)	ADVATE PASS (IVC)	AHEAD study (IVC)	May 2014 (IIB)
Ocena w skali Jadad	nd	nd	nd	nd
Ocena w skali NOS	nd	nd	nd	6/9
Liczba ośrodków	1 w Holandii	ośrodki na terenie USA i Europy oraz ośrodki na terenie Australii, Korei, Tajwanu i Japonii	>85 ośrodków na terenie Niemiec (35) i innych krajów Europy (>50)	ośrodki na terenie Wielkiej Brytanii (pacjenci z hemofilią zarejestrowani w National Haemophilia Database)
Metodyka typ badania	prospektywne, obserwacyjne, warunki rutynowej praktyki klinicznej	wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne	wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne, warunki	prospektywne, kohortowe

Badanie	Dem Uijt 2009 (IVC)	ADVATE PASS (IVC)	AHEAD study (IVC)	May 2014 (IIB)
randomizacja	nd	nd	nd	nd
zasłепienie	nd, badanie typu open-label	nd, badanie typu open-label	nd, badanie typu open-label	nd
hipoteza badawcza	nie podano, głównym celem badania była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Advate® stosowanego w ramach profilaktyki lub leczenia „na żądanie” w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych wcześniej	nie podano, celem badania była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Advate® podawanego w ramach rutynowej praktyki klinicznej	nie podano, celem badania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Advate® podawanego w ramach rutynowej praktyki klinicznej w długim okresie obserwacji	nie podano, celem badania było porównanie częstości występowania inhibitora czynnika VIII u pacjentów, u których dokonano zmiany produktu leczniczego vs pacjenci kontynuujący terapię z użyciem pierwotnego produktu
Oceniłane punkty końcowe	*skuteczność: roczny wskaźnik krwawień, z użycie leku. *bezpieczeństwo: obecność inhibitora czynnika VIII, AEs, SAEs.	*skuteczność kliniczna: roczny wskaźnik krwawień, ocena odpowiedzi hemostatycznej, modyfikacja dawki/krwawienie, ITI, ocena jakości życia *bezpieczeństwo: obecność inhibitora czynnika VIII, AEs, SAEs, utrata z badania	*skuteczność: ocena stanu stawów, jakości życia i odpowiadzi hemostatycznej, zużycie leku, *bezpieczeństwo: choroby współistniejące związane z hemofilią, AEs, SAEs	*wystąpienie inhibitora czynnika VIII w trakcie 12 miesięcy po zmianie leczenia lub dacie umownej w przypadku pacjentów kontynuujących terapię bez zmiany produktu leczniczego; *zużycie produktów czynnika VIII w trakcie 12 miesięcy przed zmianą terapii vs 12 miesięcy po zmianie; *zgony
Utrata z badania	nie utracono żadnego spośród 82 pacjentów	<u>Dziśkił na terenie 11 krajów Europy i na terenie USA: 44 (8,4%) pts</u> (utrata z okresu obserwacji (n=13), utrata z powodów nie związanych z leczeniem (n=7), wycofanie zgody (n=7), AEs (n=5), niezadowolająca odpowiedź hemostatyczna (n=4).	bd	*wśród pacjentów włączonych do badania z powodu zgony utracono 13 chorych (w tym 2 pts spośród przyjmujących Advate®) *wśród pacjentów wstępnie zakwalifikowanych do

Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (< 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Den Ujił 2009 (TVC)	ADVATE PASS (TVC)	AHEAD study (TVC)	May 2014 (TIB)
Źródła finansowania	bd	bd	Baxter	współfinansowanie z grantu z firm Baxter i Pfizer
Publikacje do badania	Den Ujił 2009	Oldenburg 2010, Pollmann 2013, Torino 2014, Klamroth 2011	Oldenburg 2013	May 2014
Komentarz	<p>W niniejszym dokumencie zalechano przedstawienia wyników dotyczących efektywności klinicznej produktów leczniczych innych niż Advate® oraz wyników dla pacjentów leczonych jedynie „na zadanie” ze względu na wiek pacjentów >18 lat.</p>	<p>W ramach publikacji Oldenburg 2010 przedstawiono dane pacjentów z 11 krajów Europy oraz z ośrodków na terenie USA.</p> <p>W publikacji Pollmann 2013 przedstawiono dane dla subpopulacji pacjentów leczonych na terenie Niemiec (danych nie przedstawiono w analizie oddzielnie dla subpopulacji) (za wyjątkiem oceny jakości życia) – pacjenci zostali uwzględnieni w analizie zbiorczej dla Europy i USA.</p> <p>W publikacjach Pollmann 2013 oraz Klamroth 2011 przedstawiono dane dotyczące jakości życia dorosłych pacjentów z hemofilią A.</p> <p>W publikacji Torino 2014 przedstawiono wyniki meta-analizy w oparciu o dane pacjentów z ośrodków na terenie Europy (11 krajów + dodatkowo Włochy), USA, Australii, i Japonii.</p>	<p>badanie trwające, data zakończenia badania zaplanowana na 2019 rok.</p> <p>Dostępne są zatem jedynie wyniki cząstkowe dotyczące bezpieczeństwa.</p>	<p>włączenia utracono 562 pts (w tym 369 pts ze względu na wystąpienie inhibitora przed rozpoczęciem badania)</p> <p>w niniejszym dokumencie uwzględniono wyniki jedynie dla pacjentów leczonych Advate® (bez zmiany produktu)</p>

Pierwszy etap badania *Tarantino 2004* to randomizowana podwójnie zaślepią próba kliniczna typu *cross-over*, której celem było przedstawienie biorównoważności produktów leczniczych Advate® i Recombinate®. Drugi etap, mający na celu ocenę efektywności klinicznej leku Advate®, został przeprowadzony w warunkach otwartej, niekontrolowanej próby klinicznej. Okres obserwacji wynosił ≥ 75 EDs. W ostatnim etapie porównywano profile farmakokinetyczne produktu leczniczego Advate® produkowanego w Orth (Austria) oraz w nowym zakładzie w Neuchatel (Szwajcaria). Była to próba kliniczna typu RCT, *cross-over*, podwójnie zaślepią.

Łącznie do badania *Tarantino 2004* włączono 111 pacjentów, 108 przyjęło co najmniej jedną dawkę leku. Pacjenci zostali poddani losowej alokacji do grup uczestniczących odpowiednio w: etapie I i II badania (56 pts) oraz w etapie II i III (55 pts). W etapie II zatem uczestniczyli wszyscy pacjenci włączeni do analizowanego badania. Oceny parametrów farmakokinetycznych dokonywano przed rozpoczęciem fazy II (w przypadku pacjentów przydzielonych do I grupy) i po zakończeniu fazy II (dla pacjentów przydzielonych do II grupy). Dodatkowo, po zakończeniu fazy II (75 EDs) pacjenci mogli kontynuować leczenie w schemacie zgodnym z protokołem badania lub zgodnie z decyzją badacza. W niniejszym dokumencie zdecydowano o przedstawieniu danych dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Advate® pozyskanych przez cały okres trwania badania (głównie faza II badania).

Badanie *Negrier 2008* miało na celu ocenę efektywności klinicznej produktu leczniczego Advate® w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym. Okres obserwacji w badaniu rozpoczynał się bezpośrednio przed zabiegiem i kończył się w zależności od rodzaju zabiegu 2-6 tygodni po wykonaniu procedury.

W badaniu *Zhang 2011* oceniano efektywność kliniczną Advate® w leczeniu samoistnych i pourazowych epizodów krwawienia.

Pierwszy etap badania *Valentino 2012* stanowiła ocena parametrów farmakokinetycznych leku w trakcie 48 godzin po infuzji. Z 82 pacjentów włączonych do badania *Valentino 2012*, 73 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku. 66 pacjentów ukończyło trwającą 6 miesięcy fazę badania, podczas której produkt leczniczy Advate® podawany był pacjentom „na żądanie”. Następnie ww. pacjenci zostali poddani losowej alokacji do dwóch grup terapeutycznych obejmujących trwającą 12 miesięcy: profilaktykę standardową (32 pts) lub profilaktykę zmodyfikowaną na podstawie parametrów farmakokinetycznych (34 pts).

Do badania *Den Uijl 2009* włączono 82 pacjentów przyjmujących lek zarówno w ramach profilaktyki jak i leczenia „na żądanie”. Ze względu na fakt, iż grupę pacjentów przyjmujących lek doraźnie stanowią jedynie pacjenci dorośli zdecydowano o nie uwzględnieniu w niniejszej analizie wyników dla wymienionej grupy pacjentów odnośnie punktów końcowych, w przypadku których jest taka możliwość.

W oparciu o dane pochodzące z ośrodków na terenie 11 państw europejskich oraz USA (publikacja *Oldenburg 2010*) przed włączeniem do badania *ADVATE PASS* skreeningowi poddano 543 pts, z czego do badania włączono 521 pts. Do leczenia w ramach profilaktyki przydzielono 297 pts, natomiast do leczenia „na żądanie” 224 pts. W meta-analizie przeprowadzonej przez autorów

publikacji *Iorio 2014* uwzględniono dodatkowo dane pochodzące z badań przeprowadzonych w ramach programu *PASS* na terenie Włoch, Australii oraz Japonii. Łącznie analiza objęła 1188 pacjentów z ciężką lub umiarkowaną hemofilią (z meta-analizy wykluczono 39 pts z łagodną hemofilią). W meta-analizie nie uwzględniono również pacjentów leczonych w ramach programu *PASS* na terenie Korei i Tajwanu, ze względu na brak lub niewystarczające dane dotyczące wcześniejszego stosowania czynnika VIII (liczby EDs) oraz warunków leczenia podczas trwania badania.

Badanie *AHEAD* ma status „*ongoing*”. Rekrutacja do badania rozpoczęła się 2010 roku (ośrodki na terenie Niemiec) i 2011 roku (na terenie innych krajów europejskich). W ramieniu niemieckim planowane jest włączenie do 500 pacjentów z ok. 35 ośrodków, natomiast w pozostałych krajach spodziewana rekrutacja z > 50 ośrodków to ok. 350 pacjentów. Zakończenie rekrutacji w obu ramionach przewidziane jest na 2015 rok, natomiast badanie zostanie zakończone w 2019 roku.

W okresie od czerwca 2010 roku do stycznia 2013 roku do badania włączono ogółem 469 pts (318 pts z terenu Niemiec i 151 pts z innych krajów). W publikacji do badania zamieszczono jedynie ograniczone wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji.

Badanie obserwacyjne *Hay 2014* zostało zaprojektowane w celu oceny wystąpienia inhibitora czynnika VIII wśród pacjentów leczonych koncentratami czynnika VIII dostępnymi na terenie Wielkiej Brytanii. W 2010 r. na terenie Wielkiej Brytanii u prawie połowy pacjentów z ciężką hemofilią A dokonano zmiany stosowanego produktu leczniczego z *Advate®* i *Kogenate®/Helixate® Nexgen* na *Refacto®-AF*. Fakt ten zainspirował autorów badania *Hay 2014* do zainicjowania badania obserwacyjnego kohortowego w celu oceny częstości występowania inhibitora czynnika VIII u pacjentów, u których dokonano zmiany leczenia (*switchers*) vs pacjenci kontynuujący leczenie pierwotnie przypisanym produktem (*non-switchers*). Ze względu na przedmiot analizy zdecydowano o przedstawieniu wyników dostępnych dla pacjentów kontynuujących leczenie z użyciem produktu leczniczego *Advate®* przez cały okres obserwacji.

7.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z analizowanych badań. Autorzy badania *Zhang 2011* nie sprecyzowali szczegółowych kryteriów włączenia.

Tabela 80.
Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z analizowanych badań (Tarantino 2004, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study, Hay 2014)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Tarantino 2004	<ul style="list-style-type: none"> • hemofilia typu A (aktywność czynnika VIII ≤2% normy); • wiek ≥10 lat; • waga >35 kg; • (-) status serologiczny w zakresie wirusa HIV lub (+) przy stabilnej liczbie komórek CD4 ≥400 kom/mm³. 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na produkt Recombinate®; • leczenie lub planowanie leczenia z użyciem leków immunomodulujących; • przewlekłe schorzenia wątroby; • obecność inhibitora czynnika VIII na początku badania (>1 BU).
Negrier 2008	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 5 lat; • hemofilia typu A (aktywność czynnika VIII ≤2% normy); • wcześniejsze leczenie z użyciem koncentratów czynnika VIII ≥150 EDs; • pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub dentystrycznego; 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na produkt Recombinate® (produkowany z użyciem takichsamych komórek jajnika chonika chińskiego jak produkt Advate®) • odbiegająca od normy hemostaza, z przyczyn innych niż hemofilia; • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym; • obecność inhibitora czynnika VIII na początku badania lub wystąpienie inhibitora w przeszłości (>1,0 BU).
Den Uijl 2009	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z hemofilią typu A. 	<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie innego czynnika VIII <50 EDs przez rozpoczęciem leczenia Advate® lub długość okresu obserwacji <1 roku po zmianie leczenia na Advate®.
Valentino 2012	<ul style="list-style-type: none"> • wiek z przedziału 7-65 lat; • ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia A (aktywność czynnika VIII ≤2%); • leczenie „na żądanie” koncentratami czynnika VIII przez co najmniej 12 miesięcy (≥150 ED); • ≥8 krwawień do stawów przed włączeniem do badania; • (-) status serologiczny w zakresie wirusa HIV lub (+) przy stabilnej liczbie komórek CD4 ≥400 kom/mm³. 	<ul style="list-style-type: none"> • obecność inhibitora czynnika VIII na początku badania (≥0,4 BU) lub inhibitor czynnika VIII w wywiadzie (≥0,6 BU), • przewlekłe schorzenia wątroby; • niedobór odporności; • inne zaburzenia hemostatyczne; • konieczność przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego.
ADVATE PASS	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z hemofilią typu A, zarówno leczeni jak i nieleczeni wcześniej czynnikiem VIII, innym niż Advate®; • ciężka lub umiarkowana hemofilia A (aktywność czynnika VIII ≤5%). 	<ul style="list-style-type: none"> • obecność inhibitora czynnika VIII (≥ 1 BU) na początku badania (ośrodki na terenie USA).
AHEAD study	<ul style="list-style-type: none"> • umiarkowana lub ciężka hemofilia;(aktywność czynnika VIII ≤ 5%); • przyjmowanie leku Advate® przed włączeniem do badania zgodnie ze schematem ustalonym przez 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na Advate®; • alergia na mysie lub chemiczne białka; • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	lekarzy.	
Hay 2014	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci płci męskiej, z ciężką hemofilią A (aktywność czynnika VIII ≤ 1 IU/dl); • rejestracja w <i>National Haemophilia Database</i> w momencie zmiany leczenia, z historią leczenia obejmującą okres co najmniej 12 miesięcy przez datą rejestracji; • uczestnictwo w 12-miesięcznym okresie obserwacji po dacie zmiany leczenia, raportowanym do NHD 	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie inhibitora czynnika VIII przed 2010 r., • przyjmowanie koncentratu czynnika VIII przez okres <50 EDs; • pacjenci po lub w trakcie ITI;

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. W badaniu *Hay 2014* przedstawiono charakterystykę pacjentów w podziale na dwie grupy: pacjenci u których zmieniono produkt leczniczy i pacjenci kontynuujący leczenie pierwotnie stosowanym produktem. Nie przedstawiono natomiast odrębnej charakterystyki dla pacjentów kontynuujących przyjmowanie produktu leczniczego Advate® przed rozpoczęciem badania i przez cały okres obserwacji (N=118 pts).

Tabela 81.
Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań (Tarantino 2004, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study)

Cecha populacji	Tarantino 2004	Negrier 2008	Den Uijl 2009	Zhang 2011	Valentino 2012	ADVATE PASS		AHEAD study	
						II krajów Europy / USA	Ogółem*	Niemcy	Europa
Liczebność ogółem, N	111	59	82 54 ²	58	73 ¹	521	1188	318 ³	151 ³
Wiek, n (%)									
2-12 lat		3 (5,1)				156 (29,9)			
12-16 lat	bd	6 (10,2)	bd	bd	9 ² (12,3)	54 (10,4)	bd		bd
> 16 lat		50 (84,7)			64 (87,7)	309 (59,3)			
Płeć, n (%)									
żeńska	bd	bd	bd	bd	0 (0)	2 (0,4)	bd		bd
męska					73 (100)	518 (99,4)			
Wiek, mediana w latach (IQR)	18 (10-65) ³	bd	25 (0,5-67) ³ 21 ² (12-39)	24 ⁴ (7-53) ³	26 (7-59)	bd	21,6 (10,0-35,5)	28,6 (1-80) ³	20,8 (0-68) ³
Waga, średnia w kg (SD)	bd	72,7 (20,9)	bd	59,1 (47-75) ³	bd	bd	bd		bd
Wzrost, średnia w cm (SD)	bd	173,6 (9,4)	bd	bd	bd	bd	bd		bd
Rasa, n (%)									
Kaukaska/Biała	103 (93)	55 (93,2)	bd	0 (0)	64 (87,7)	473 (90,8)			
Hiszpańska	0 (0)	0 (0)	bd	0 (0)	4 (5,5)	bd			
Afroamerykańska/Czarna	7 (6)	3 (5,1)	bd	0 (0)	3 (4,1)	17 (3,3)			bd
Azjatycka	1 (1)	1 (1,7)	bd	58 ³ (100)	1 (1,4)	8 (1,5)			
Inna/Nieznana	0 (0)	0 (0)	bd	0 (0)	1 (1,4)	19 (3,6)			

Cecha populacji	Teramfino 2004	Nearler 2008	Dera Uhl 2009	Zhang 2011	Valentino 2012	ADVATE PASS		AHEAD study	
						11 krajów Europy i USA	Ogółem*	Niemcy	Europa
ciężka	bd	bd	71 (87) 53(98)	8 (13,8)	63 (86,3)	366 (70,2)	883 (74,3)	242 (76)	78 (52)
umiarkowanie ciężka	bd	bd	0 (0)	31 (53,5)	10 (13,7)	86 (16,5)			
umiarkowana	bd	bd	10 (12) 17(2)	14 (24,14)*	0 (0)	60 (11,5)	305*(25,7)^	65 (21)	58 (38)
łagodna	bd	bd	1 (1) 07(0)	5 (8,62)	0 (0)	9 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
nieznana	bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)		11 (3)	15 (10)
profilaktyka	47 (42)	bd	bd	bd	bd	bd	743 (62,6)	236(74)	100(66)
leczenie „na żądanie”	30 (27)	bd	bd	bd	bd	bd	434 (36,5)	66(21)	36(24)
obie formy	34 (31)	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd
ITT	bd	bd	bd	bd	bd	32 (6,1)		3(1)	1(1)
bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	11 (0,9)	13(4)	14(9)
osoczopochodny	bd	bd	bd	bd	bd	419 (80,4)		bd	bd
rekombinowa- ny	bd	bd	bd	bd	bd	78 (15,0)	bd	bd	bd
brak leczenia	bd	bd	bd	bd	bd	24*(4,6)*		bd	bd
Wystąpienie czynnika VIII w przeszłości, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	57 (10,9)	131 (11,0)	bd	bd

^ 11 krajów Europy, dodatkowo Włochy, USA, Australia, Japonia. ¹Charakterystyka pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Całkowita liczba pacjentów włączonych do badania N=82. ²Obliczono na podstawie dostępnych danych. ³Grupa wiekowa 7-16 lat. ⁴Zakres. ⁵Wynik w postaci średniej. ⁶Pacjenci włączeni do badania do stycznia 2013 r. ⁷Dotyczy przyjmowania leku Advate® w baseline. ⁸Dotyczy pacjentów przyjmujących lek w ramach profilaktyki. ⁹Badanie przeprowadzono na populacji chińskiej. ¹⁰Został włączony do badania pomimo, że kryteria włączenia tego nie przewidywały. ¹¹Obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.3.2. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82.
Charakterystyka interwencji (Tarantino 2004, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study, Hay 2014)

Badanie	Cel podania leku	Zastosowane leczenie	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
Tarantino 2004	• II faza*: profilaktyka	Advate®	25-40 IU/kg trzy razy w tygodniu lub co drugie dzień	infuzja dożylna	≥75 EDs
	• profilaktyka przedoperacyjna		dawka nasycająca dostosowywana w celu podniesienia poziomu czynnika VIII w osoczu do 60-100% dla zabiegów dentystrycznych i 80-120% dla pozostałych procedur	infuzja dożylna	okres bezpośrednio przed zabiegiem
Negrier 2008	• profilaktyka śród- i pooperacyjna	Advate®	Dla wlewu ciągłego (CI): szybkość infuzji ≥4 ml/h (początkowa szybkość infuzji 4 IU/kg/h dla pacjentów >12 r.ż. i 5 IU/kg/h dla pacjentów w wieku 5-12 lat)	wlew ciągły dożylny za pomocą pompy strzykawkowej lub przenośnej mini-pompy; bolus dożylny (po wypisie ze szpitala tylko ta forma podania)	od rozpoczęcia zabiegu do 2 tygodni po zabiegu (do 6 tygodni dla poważnych zabiegów ortopedycznych)
	• leczenie krwawień		dawkowanie zależnie od decyzji badacza	infuzja dożylna	
Den Uijl 2009	• profilaktyka i leczenie krwawień ¹	7 produktów leczniczych zawierających czynnik VIII, innych niż Advate®	bd	bd	1,8 lat
	• profilaktyka krwawień	Advate®	3 razy w tygodniu, mediana dawki 41 IU/kg/tydzień	infuzja dożylna	3 lata
	• leczenie krwawień ¹		20-40 IU/kg		
Zhang 2011	• leczenie „na żądanie”	Advate®	Dawkowanie dostosowane do masy ciała oraz pożądanego poziomu czynnika VIII	infuzja dożylna	6 miesięcy
Valentino 2012	• I etap: leczenie „na żądanie”	Advate®	dawkowanie zgodnie z praktyką ośrodka	bd	6 miesięcy
	• II etap:		20-40 IU/kg co 48h	bolus dożylny	12 miesięcy

Badanie	Cel podania leku	Zastosowane leczenie	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
ADVATE PASS	standardowa profilaktyka		(±6h)		
	• II etap: profilaktyka zmodyfikowana (na podstawie parametrów farmakokinetycznych)		20-80 IU/kg co 72h (±6h), dawkowanie ustalane indywidualnie dla pacjentów na podstawie parametrów farmakokinetycznych		
	• profilaktyka	Advate®	Dawkowanie zgodnie z decyzją lekarzy prowadzących	bd	12 ³ miesięcy
AHEAD study	• leczenie „na żądanie”				
	• profilaktyka	Advate®	uzależnione od zaleceń lekarza prowadzącego	bd	4 lata
Hay 2014	• leczenie „na żądanie”				
	• profilaktyka	Advate® Kogenate®/ Helixate® Refacto®-AF	bd	bd	12 ³ miesięcy

IU – jednostka międzynarodowa. ED-exposure day.*Zaniechano przedstawianie dawkowania w fazach oceny parametrów farmakokinetycznych. ¹Etap badania nie uwzględniony w niniejszej analizie. W przypadku leczenia „na żądanie” przyczynę wykluczenia stanowił wiek pacjentów >18 lat. ²Za wyjątkiem ośrodków w Japonii, w których badanie trwało 2 lata. ³12 miesięcy od daty zmiany leczenia lub daty umownej dla pacjentów kontynuujących terapię.

I i III faza badania *Tarantino 2004* dotyczyły oceny parametrów farmakokinetycznych. W I fazie leki Advate® i Recombinate®, natomiast w III fazie dwie partie produktu leczniczego Advate® podano w postaci infuzji dożylną w dawce 50±5 IU/kg. Następnie po okresie wash-out (≥72h) w schemacie *cross-over* podano drugą infuzję leku. Maksymalna szybkość infuzji wynosiła 10 ml/min. Dawkowanie było identyczne jak w pierwszym etapie, czyli 50±5 IU/kg.

Przed rozpoczęciem fazy badania *Valentino 2012*, mającej na celu ocenę efektywności klinicznej preparatu Advate® pacjenci otrzymali pojedynczy bolus leku (50±5 IU/kg). Następnie poddano ocenie parametry farmakokinetyczne leku w 10 punktach czasowych do 48h po podaniu leku.

7.3.3. Skuteczność kliniczna

Średnia długość uczestnictwa pacjentów w badaniu *ADVATE PASS* wynosiła 379 dni (zakres: 1-934), z medianą ekspozycji na lek: 89 dni (zakres: 1-642). Do wszystkich infuzji zużyto łącznie $83,9 \times 10^6$ jednostek leku, mediana skumulowanej dawki wyniosła $13,2 \times 10^4$ jednostek.

Średnia długość trwania leczenia produktem Advate® w ramach poszczególnych schematów w badaniu *Valentino 2012* wynosiła: 185 (zakres: 137-245) dni – podanie „na żądanie”, 362 (zakres: 283-307) dni – standardowa profilaktyka, 344 (zakres: 97-394) dni – zmodyfikowana profilaktyka. Mediana rocznego zużycia leku wyniosła: 5768,2, 5197,8 oraz 2152,2 IU/kg/rok odpowiednio w przypadku standardowej i zmodyfikowanej profilaktyki oraz leczenia doraźnego.

W badaniu *Den Ujił 2009* w ramach profilaktyki i leczenia krwawień zużyto łącznie 33 082 250 jednostek leku. Mediana rocznego zużycia leku w ramach profilaktyki wyniosła 2434 IU/kg/rok (IQR: 1687-2949), natomiast w ramach leczenia krwawień 726 IU/kg/rok (IQR: 186-1564).

W badaniu *Negrier 2008* w okresie okołoperacyjnym zużyto łącznie 4 740 092 jednostek leku, w tym 2 779 947 jednostek podczas dużych zabiegów i 1 863 092 podczas innych niż duże, 94 006 podczas zabiegów dentystrycznych i 3 047 jednostek podano pacjentowi, u którego ostatecznie zabieg nie został przeprowadzony.

Całkowita liczba infuzji wykonanych pacjentom badania *Tarantino 2004* wyniosła 12 597, mediana ekspozycji na lek (EDs) to 117 dni.

W badaniu *Zhang 2011* wykonano łącznie 984 infuzje, mediana ilość leku przyjęta przez pacjenta w 6-miesięcznym okresie obserwacji wyniosła 13 625 jednostek (zakres: 9500-19 750).

7.3.3.1. Profilaktyka krwawień

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83.
Dawki zastosowane w poszczególnych schematach podawania leku badania (*Tarantino 2004*, *Valentino 2012*, *ADVATE PASS*)

Parametr	<i>Tarantino 2004</i>	<i>Valentino 2012</i>	<i>ADVATE PASS</i>
Dawka zastosowana podczas leczenia „na żądanie” IU/kg/infuzję, mediana (zakres)	nd	30,7 (5,1-119,4)	nd
Dawka zastosowana podczas standardowej profilaktyki, IU/kg/infuzję, mediana (zakres)	30,7 (9,4-110,7)	31,4 (11,8-80,9)	1490 ¹
Dawka zastosowana podczas zmodyfikowanej profilaktyki, IU/kg/infuzję, mediana (zakres)		43,0 (13,0-107,1)	

¹mediana dawki na infuzję.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące rocznego wskaźnika krwawień (l.krwawień/pacjenta/rok). W badaniu *Valentino 2012* wyniki przedstawiono w podziale na grupy pacjentów przyjmujących lek w ramach leczenia „na żądanie” (I etap badania) i 2 rodzajów

profilaktyki (II etap badania). Zdecydowano o przedstawieniu wyników dla populacji pacjentów, którzy w ramach badania odbyli co najmniej jedną wizytę (populacja ITT wg autorów badania). Wyniki z podziałem na schemat przyjmowania leku przedstawiono również w badaniu *ADVATE PASS*.

Tabela 84.
 Dane dotycząca rocznego wskaźnika krwawień (liczba krwawień/pacjenta/rok). (Tarantino 2004, Den Uijt 2009, Valentino 2012, ADVATE PASS)

Parametr	Tarantino 2004	Den Uijt 2009	Valentino 2012			ADVATE PASS ^a		
	N=107 ¹	N=54	leczenie „na żyłdanie” N=66 ²	standardowa profilaktyka N=32 ³	zmodyfikowana profilaktyka N=34 ⁴	Redukcja % ² (IQR)	łącznie „na żyłdanie” N=224	profilaktyka N=297
Liczba pacjentów						-		
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie, n (%)	75 ³ (70)	bd	66 (100)	19 (59)	25 (74)	-	bd	bd
Liczba krwawień ogółem, n ¹	274 ⁵	bd	1640	104	141	-	5108	
Poziom czynnika VIII, mediana w IU/dl (zakres)	bd	bd	-	3,0 (0,5-45,0)	1,0 (0,5-10)	-	bd	bd
Roczny wskaźnik krwawień ogółem, mediana (IQR)	6,3 ⁶ (0,0-46,6) ^a 7,3 ⁷ (0,0-46,6) ^a	bd	43,9 (21,9)	1,1 (4,9)	99,4 (13,4)	5,8	2,6	
do stawów	bd	1,7 (0,7-4,4)	38,3 (24,8)	1,0 (4,1)	97,5 (14,6)	bd	bd	
inne niż do stawów	bd	bd	3,9 (9,7)	0 (0)	100 (2,7)	bd	bd	
Roczny wskaźnik krwawień ogółem, mediana (IQR)	4,1 ^{6,7} (0,0-26,1) ^a	bd	32,2 (23,6)	0 (2,1)	100 (7,8)	bd	bd	
do stawów	bd	bd	29,8 (24,1)	0 (2,0)	100 (7,6)	bd	bd	
inne niż do stawów	bd	bd	2,0 (6,1)	0 (0)	bd	bd	bd	
Roczny wskaźnik krwawień porażonych (ujęcie roczne), ogółem	4,7 ⁶ (0,0-25,4) ^a 6,1 ⁷ (0,0; 25,4) ^a	bd	11,5 (17,2)	0 (2,0)	98,7 (17,8)	bd	bd	
do stawów	bd	bd	7,9 (15,5)	0 (1,0)	100 (16,4)	bd	bd	

Ruroktolog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (s. 26 r.z.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej

Parametr	Tarapitro 2004	Den Ugi 2009	Valentino 2012			ADVATE PASS ¹	
			leczanie „nie żądania”	standardowa profilaktyka	zmodyfikowana profilaktyka	Redukcja % ² (IQR)	leczanie „nie żądania” profilaktyka
mediana (IQR)	bd	bd	0 (2,1)	0 (0)	0 (0)	bd	bd

¹Wynik przedstawiono w postaci liczby zdarzeń. ²Procentowa redukcja częstości krwawień po zastosowaniu profilaktyki w porównaniu do okresu, w którym lek podawano „na żądanie”. ³Populacja pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w II fazie badania (profilaktyka). ⁴Populacja pacjentów, którzy odbyli co najmniej jedną wizytę w ramach badania. ⁵Dotyczy II fazy badania (75 EDs, profilaktyka). ⁶W populacji pacjentów w wieku 10-18 lat. ⁷Zakres. ⁸W oparciu o dane pacjentów z 11 krajów Europy i USA.

Autorzy badania *ADVATE PASS* (dane w oparciu o pacjentów z 11 krajów Europy i USA) podali informację, iż w przypadku pacjentów przyjmujących preparat Advate® w ramach profilaktyki przez okres 3 i 6 miesięcy efekt kliniczny oceniono jako doskonały (*excellent outcome*) lub dobry (*good outcome*) odpowiednio u 220/237 (93%) i 218/235 (93%) pacjentów.

W publikacji *Iorio 2014* przedstawiono dane dotyczące rocznego wskaźnika krwawień dla populacji pacjentów leczonych w ramach programu *PASS* na terenie 11 krajów Europy i USA, a także w Japonii, Australii i na terenie Włoch. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 85.
Roczny wskaźnik krwawień (ADVATE PASS)

Roczny wskaźnik krwawień	ADVATE PASS*
Pacjenci ogółem (N=1140), mediana (Q1, Q3)	3,83 (0,60; 12,90)
Pacjenci przydzieleni do schematu: leczenie „na żądanie” (N=421)	10,38 (2,27; 27,28)
Pacjenci przydzieleni do schematu: profilaktyka (N=710)	2 (0; 6,73)
Pacjenci kontynuujący profilaktykę zgodnie z dawkowaniem sprzed badania (N=557)	1,66 (0; 4,78)

W oparciu o populację pacjentów z Europy, USA, Australii i Japonii.

Ponadto autorzy publikacji *Iorio 2014* podali informację, że wartość rocznego wskaźnika krwawień (ABR) różniła się w zależności od kraju, w którym przeprowadzono badanie. ABR (Q1; Q2) wynosił: Europa 3,2 (0; 10,5); USA 2,7 (0; 6,8); Australia 1,1 (0; 4,0); Japonia 9,2 (2,9; 30,1); Włochy 1,0 (0; 5,0).

7.3.3.2. Leczenie krwawień

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Advate® w leczeniu krwawień oceniano w oparciu o analizę krwawień, ilość infuzji leku niezbędnych do osiągnięcia hemostazy oraz odpowiedź hemostatyczną.

Tabela 86.
Zużycie produktu leczniczego Advate® do leczenia krwawień w poszczególnych etapach badania Valentino 2012, w ujęciu rocznym oraz w badaniu Tarantino 2004, Zhang 2011, Valentino 2012 i ADVATE PASS

Parametr	Tarantino 2004	Zhang 2011	Valentino 2012			ADVATE PASS
			Leczenie „na żądanie”	Standardowa profilaktyka	Zmodyfikowana profilaktyka	
	N=108 ¹	N=54 ²	N=66 ³	N=32 ³	N=34 ¹	
Mediana zużycia leku ogółem, IU/kg/rok (IQR)	bd	136254 (9500-19750)	2152,2 (1940,0)	5768,2 (1697,4)	5197,8 (5005,1)	bd
Mediana dawki/krwawienie, IU/kg	34,5	bd	bd	bd	bd	20005
Liczba infuzji/pacjenta, średnia (SD)	bd	17,0 (11,1)	bd	bd	bd	bd

¹IQR–przedział międzykwartylny. ²Populacja pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. ³Populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie. ⁴Populacja pacjentów, którzy odbyli co najmniej jedną wizytę w ramach badania. ⁵Wynik w postaci mediany dawki/pacjenta/6 mc (zakres). ⁶Mediana dawki w IU/infuzję.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące oceny krwawień oraz skuteczności zastosowanej terapii. W przypadku badania *Valentino 2012* zdecydowano o przedstawieniu wyników dla populacji pacjentów, którzy w ramach badania odbyli co najmniej jedną wizytę (populacja ITT wg autorów badania). Wyniki przedstawiono w podziale na grupy pacjentów przyjmujących lek w ramach leczenia „na żądanie” (I etap badania) i 2 rodzajów profilaktyki (II etap badania). Przedstawione dane z badania *Tarantino 2004* zostały zebrane w trakcie całego badania (zarówno na etapie oceny farmakokinetyki leku jak i okresu przyjmowania leku w ramach profilaktyki (75 EDs z możliwością przedłużenia)).

Tabela 87.
Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie z użyciem Advate® (*Tarantino 2004, Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS*)

Parametr	Tarantino 2004	Zhang 2011 N=58 ⁴	Valentino 2012			ADVATE PASS N=521	
			leczenie „na żądanie” N=66 ²	standardowa profilaktyka N=32 ¹	zmodyfikowana profilaktyka N=34 ²		
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie, n (%)	bd	58 (100)	66 (100)	19 (59)	25 (74)	bd	
Liczba krwawień ogółem, n ¹	510	781	1640	104	141	5108	
Liczba krwawień poddanych leczeniu z użyciem czynnika VIII, n ¹ (%)	510 (100)	781 (100)	bd	bd	bd	408 ⁵	
Etiologia krwawień, n ¹ (%)	samoistne	162 (32)	bd	bd	bd	1509 (30)*	
	pourazowe	228 (45)	bd	bd	bd	1216 (24)*	
	pooperacyjne	120*(23)*	bd	bd	bd	bd	
	nie określono/nieznaną		bd	bd	bd	2383 (46)*	
Miejsce krwawienia, n ¹	staw	200 ^{2*}	bd	bd	bd	2771*	
	tkanki miękkie	bd	bd	bd	bd	bd	
	mięsień	120 ^{2*}	bd	bd	bd	bd	
	inne	bd	bd	bd	bd	bd	
Odpowiedź hemostatyczna n ¹ (%)	doskonala	439 (86)	647*(82,8)	32,7 ²	41,9 ²	23,7 ²	386 ⁵ (95)
	dobra		134* ⁶ (17,2)	56,4 ²	40,9 ²	54,0 ²	
	umiarkowana	61 (12)	0*(0)*	10,0 ²	17,2 ²	7,9 ²	22 ^{5*} (5)*
	brak odpowiedzi	0 (0)		0,2 ²	0 ²	14,4 ²	
nieznana	9 (2)		0,8 ²	0 ²	0 ²		
Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia,	1	411 (81)	749*(95,9)	72,0 ²	73,1 ²	64,7 ²	bd
	2	62 (12)		17,1 ²	12,9 ²	26,6 ²	bd

n ² (%)	3	15 (3)	32*(4,1)*	7,9 ²	4,3 ²	3,6 ²	bd
	≥4	22 (4)		3,1 ²	9,7 ²	5,0 ²	bd

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Wynik przedstawiono w postaci liczby zdarzeń.²Wynik w postaci odsetka zdarzeń. ³Dane jedynie dla krwawień samoistnych i pourazowych. ⁴Całkowita liczba pacjentów włączonych do badania.⁵Wynik w postaci liczby pacjentów.⁶W badaniu określono jako „improved”.

W badaniu *Tarantino 2004*, 274 spośród 510 krwawień wystąpiło w II fazie badania (profilaktyka, 75 EDs). Doskonała odpowiedź hemostatyczna na Advate® w leczeniu krwawień została zdefiniowana jako nagłe uśmierzanie bólu i/lub wyraźna poprawa w zakresie obiektywnych symptomów krwawienia w okresie około 8 godzin po pojedynczej infuzji leku. Dobra odpowiedź hemostatyczna to zdecydowane uśmierzanie bólu i/lub wyraźna poprawa w zakresie obiektywnych symptomów krwawienia w okresie około 8 godzin po infuzji leku, ale prawdopodobnie wymagająca więcej niż jednej infuzji leku do całkowitej poprawy.

Umiarkowana odpowiedź hemostatyczna została zdefiniowana jako prawdopodobna lub nieznaczna poprawa w okresie około 8 godzin od pierwszej infuzji, ale zwykle wymagająca więcej niż jednej infuzji. Brak odpowiedzi został zdefiniowany jako brak poprawy lub pogorszenie objawów.

W badaniu *Zhang 2011* doskonałą odpowiedź hemostatyczną definiowano jako zaprzestanie krwawienia oraz osiągnięcie pożądanego poziomu aktywności czynnika VIII 15, 30 i/lub 60 minut po infuzji leku. Poprawę w zakresie symptomów krwawienia określono jako „improved”.

W badaniu *ADVATE PASS* wyniki odnośnie skuteczności leku Advate® w leczeniu krwawień przedstawiono jako liczbę pacjentów, u których przez cały okres obserwacji obserwowano doskonałą lub dobrą odpowiedź („excellent” lub „good outcome”) na przyjmowany produkt leczniczy. Autorzy badania zdefiniowali doskonałą odpowiedź jako: ustąpienie objawów krwawienia po liczbie infuzji leku lub po dawce czynnika VIII mniejszej lub równej liczbie/dawce zwykle skutecznej w przypadku krwawienia lub gdy częstość występowania krwawień podczas profilaktyki była ≤ od zwykle obserwowanej.

Dobrą odpowiedź zdefiniowano jako ustąpienie objawów większości krwawień po zwyczajowej dawce lub liczbie infuzji leku, jedynie niektóre krwawienia wymagały podania większej dawki lub większej liczby infuzji lub zaobserwowano niewielki wzrost częstości krwawień podczas profilaktyki.

7.3.3.3. Profilaktyka i okołoperacyjne leczenie krwawień

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz zabiegów chirurgicznych wykonanych u pacjentów badania *Negrier 2008* w podziale na rodzaj zabiegu oraz sposób podania czynnika VIII.

Tabela 88.
Zabiegi chirurgiczne przeprowadzone w badaniu Negrier 2008

Typ procedury		Sposób podania leku		Łączna liczba zabiegów chirurgicznych ¹	Łączna liczba pacjentów poddanych zabiegom
		bolus	wlew ciągły		
Zabiegi chirurgiczne ogółem, n¹(%)[*]		47 (72)	18 (28)	65 (100)	58 ²
Duży zabieg chirurgiczny, n¹(%)[*]		18 (28)	4 (6)	22 (34)	22
Inny niż duży zabieg chirurgiczny, n¹(%)[*]		21 (32)	14 (22)	35 (54)	28
Zabieg dentystryczny, n¹(%)[*]		8 (12)	0 (0)	8 (12)	8
Rodzaj zabiegu, n¹(%)[*]	ortopedyczny	28 (43)	12 (19)	40 (62)	37
	inny niż ortopedyczny	19 (29)	6 (9)	25 (38)	21

¹Wyniki przedstawiono jako liczbę zdarzeń.²U jednego z włączonych do badania pacjentów nie wykonano planowanego zabiegu chirurgicznego.^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Negrier 2008* wykonano łącznie 65 zabiegów chirurgicznych u 58 pacjentów. U jednego z pacjentów nie wykonano planowanej operacji, natomiast 6 pacjentów zostało poddanych więcej niż jednej procedurze. W przypadku niektórych zabiegów oprócz wlewu ciągłego w okresie okołoperacyjnym stosowano dawkowanie uzupełniające w postaci bolusa.

W trakcie trwania badania *ADVATE PASS* wykonano ogółem 16 zabiegów, które zostały poddane ocenie pod kątem odpowiedzi hemostatycznej. Osiem spośród 16 zabiegów obejmowało: wstawianie lub usuwanie centralnego dostępu żylnego, 2 to procedury dentystryczne. Wśród pozostałych zabiegów autorzy wymieniają: usunięcie wyrostka robaczkowego, obustronną paracentezę, umieszczenie sondy, całkowitą endoprotezoplastykę stawu kolanowego, usunięcie krwiaka, zamknięcie rany oraz obrzezanie. Ponadto wykonano 19 zabiegów, które nie zostały poddane ocenie pod kątem odpowiedzi hemostatycznej (dane raportowano za pomocą formularzy dotyczących chorób współistniejących).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące średnich dawek leku zastosowanych w badaniu *Negrier 2008* w zależności od stopnia ciężkości przeprowadzonej operacji oraz sposobu podania leku (bolus, wlew ciągły).

Tabela 89.
Średnie dawki leku zastosowane w badaniu Negrier 2008

Dawka	Duży zabieg chirurgiczny	Inny niż duży zabieg chirurgiczny	Zabieg dentystryczny
Profilaktyka przedoperacyjna (dawka nasycająca)			
Dawka, średnia w IU/kg/infuzję	69,3	54,2	48,4

Dawka	Duży zabieg chirurgiczny	Inny niż duży zabieg chirurgiczny	Zabieg dentystyczny
Profilaktyka śród- i pooperacyjna, leczenie krwawień			
Dawka w postaci bolusa, średnia w IU/kg/infuzję	31,6	43,5	48,4
Dawka we wlewie ciągłym, średnia w IU/kg/h	3,7	3,2	– ¹

¹W trakcie zabiegów dentystycznych nie podawano leku w postaci wlewu ciągłego.

Zgodnie z informacją zamieszczoną przez autorów badania mediana zużycia leku podczas dużych zabiegów chirurgicznych wyniosła 822 IU/kg/zabieg (dla wlewu ciągłego) i 910 IU/kg/zabieg (dla bolusa).

Transfuzję koncentratu krwinek czerwonych, świeżo mrożonego osocza lub albumin przeprowadzono w 12 przypadkach.

Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym przedstawiono w tabeli poniżej. Odpowiedź oceniano w 3 punktach czasowych: po zakończeniu zabiegu (chirurg), podczas usuwania drenu (personel chirurgiczny) oraz podczas wypisu ze szpitala (badacz).

Tabela 90.
Ocena odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (Negrier 2008, ADVATE PASS)

Rodzaj odpowiedzi	Negrier 2008			ADVATE PASS N=16 ¹
	Śródoperacyjna	Pooperacyjna		
	Po zakończeniu zabiegu N=65 ¹	Usuwanie drenu ² N=24 ¹	Wypis ze szpitala N=65 ¹	
Zabiegi chirurgiczne ogółem				
Doskonała/dobra, n ¹	61*	20	62	16
Umiarkowana, n ¹	0	2	0	0
Brak odpowiedzi, n ¹	0	0	0	0
Brak oceny, n ¹	4	2	3	0
Zabiegi, podczas których lek podawano w postaci bolusa				
Doskonała/dobra, n ¹	44*	15	44	nd
Umiarkowana, n ¹	0	2	0	nd
Brak odpowiedzi, n ¹	0	0	0	nd

Rodzaj odpowiedzi	Negrier 2008			ADVATE PASS N=16 ⁴
	Śródoperacyjnie		Pooperacyjnie	
	Po zakończeniu zabiegu N=65 ¹	Usuwanie drenu ² N=24 ¹	Wypis ze szpitala N=65 ¹	
Brak oceny, n¹	3	1	3	nd
Zabiegi, podczas których lek podawano w postaci wlewu ciągłego				
Doskonała/dobra, n¹	17	5	18	nd
Umiarkowana, n¹	0	0	0	nd
Brak odpowiedzi, n¹	0	0	0	nd
Brak oceny, n¹	1	1	0	nd

¹Wynik przedstawiono w postaci liczby zdarzeń. ²W ocenie uwzględniono jedynie procedury wymagające drenu. ³Liczba wykonanych zabiegów chirurgicznych poddanych ocenie pod kątem odpowiedzi hemostatycznej. ⁴Jeden z pacjentów otrzymał przed zabiegiem inny lek, produkt leczniczy Advate® został podany w okresie pooperacyjnym.

Krwawienia pooperacyjne (zdefiniowane jako krwawienia pojawiające się w operowanym miejscu w trakcie 14 dni po zabiegu) wystąpiły u 2 pacjentów. Dodatkowo w analizowanym okresie zarejestrowano 14 krwawień z miejsc innych niż poddane zabiegowi. W leczeniu obu krwawień pooperacyjnych oraz 10/14 krwawień z innych miejsc zastosowano produkt leczniczy Advate®. Odpowiedź hemostatyczną zakwalifikowano jako doskonałą lub dobrą w 9 przypadkach, umiarkowaną w 2 przypadkach, natomiast brak odpowiedzi stwierdzono u 1 z pacjentów.

Ponadto autorzy badania *Den Uijl 2009* podają informację, iż podczas trwania badania Advate® został podany pacjentom podczas 27 zabiegów chirurgicznych. Podanie leku wiązało się z dobrym efektem klinicznym, nie zarejestrowano poważnych komplikacji hemostatycznych.

7.3.3.4. Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

W programie ADVATE PASS (w oparciu dane pacjentów z 11 krajów Europy i USA) wystąpienie inhibitora czynnika VIII zarejestrowano u 7 pacjentów (7/521 pts, 1,3% populacji badania). Niskie miano inhibitora stwierdzono u 3 pacjentów z ciężką postacią choroby, leczonych wcześniej z użyciem czynnika VIII oraz u 1 pacjenta z umiarkowaną hemofilią również wcześniej leczonego. Wysokie miano inhibitora wystąpiło u 1 pacjenta z umiarkowaną postacią choroby, leczonego wcześniej oraz u 2 pacjentów wcześniej nie przyjmujących czynnika VIII (1 pt z umiarkowaną, 1 pt z ciężką hemofilią).

Indukcję tolerancji immunologicznej wdrożono u 2 pacjentów (oba nie leczeni z użyciem czynnika VIII przed rozpoczęciem badania). Jednak tylko w przypadku jednego z pacjentów podano informację, że w ramach ITI wdrożono preparat Advate®.

Tabela 91.
Liczby i odsetki pacjentów poddanych indukcji tolerancji immunologicznej (ADVATE PASS)

Parametr	ADVATE PASS N=521
wystąpienie inhibitora czynnika VIII, n (%)	7 (100)
zastosowanie ITI, n (%)	2 (29)*
wywołanie tolerancji immunologicznej, n (%)	2(100) ^{†*}

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.[†]Spośród pacjentów poddanych ITI.

U 4 spośród 5 pozostałych pacjentów badania ADVATE PASS, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora, doszło do samoistnego zaniku inhibitora.

7.3.3.5. Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia w badaniu *Valentino 2012* przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz HRQoL na zakończenie każdego z etapów badania. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy dwoma schematami leczenia w ramach profilaktyki. Wspomniane różnice wystąpiły jednak pomiędzy schematem leczenia w ramach profilaktyki a leczeniem „na żądanie” w zakresie domeny - ból i skali PCS. Wg autorów badania efekt ten może być uznany również za istotny klinicznie.

W ramach analizowanego punktu końcowego autorzy badania nie przedstawili szczegółowych wyników, a jedynie ich interpretację.

W badaniu ADVATE PASS przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia jedynie dla dorosłych pacjentów leczonych w ramach ww. badania na terenie Niemiec. Z tego względu zostały one uwzględnione w odrębnym podrozdziale (7.4.3.2).

7.3.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniano w oparciu o utratę z badania, wystąpienie inhibitora czynnika VIII, zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególnego typu, ciężkie zdarzenia niepożądane, ocenę parametrów laboratoryjnych. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

7.3.4.1. Utrata z badania

Autorzy badania *Negrier 2008* przedstawili informację, iż w trakcie trwania badania nie utracono żadnego z pacjentów. Jeden z pacjentów ze względu na odwołanie planowanego zabiegu chirurgicznego został wykluczony z oceny skuteczności leku. W badaniu *Tarantino 2004* nie przedstawiono informacji odnośnie analizowanego punktu końcowego. W badaniu *Hay 2014* nie utracono

Dane dotyczące utraty z badania Valentino 2012, Zhang 2011 oraz ADVATE PASS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92.
Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania lub zaprzestali leczenia ogółem i z poszczególnych powodów (Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS, Hay 2014)

Utrata z badania	Zhang 2011 N=58	Valentino 2012 N=82 ¹	ADVATE PASS N=521 ¹	Hay 2014 N=118 ²
ogółem, n (%)	4 (6,9)*	29 ³ (35,4)*	44 (8,4)	bd
z powodu AEs, n (%)	bd	0 (0)	5 (1,0)	bd
Z powodu zgonu, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (0,58)	2 (1,7)*
nie spełnienie kryteriów włączenia, n (%)	bd	9 (11)*	0 (0)	bd
infuzja innego leku, n (%)	3 (5,2)*	bd	0 (0)	bd
odmowa kontynuowania leczenia/wycofanie zgody n (%)	bd	3 (3,7)*	7 (1,3)	bd
utrata z okresu follow-up, n (%)	bd	2 (2,4)*	13 (2,5)	bd
nie zachowanie dyscypliny terapeutycznej, n (%)	bd	5 (6,1)*	0 (0)	bd
otrzymanie niewystarczającej liczby infuzji leku, n (%)	bd	2 (2,4)*	0 (0)	bd
wynik analizy parametrów farmakokinetycznych	bd	8 (9,8)*	0 (0)	bd
z innych przyczyn, n (%)	bd	bd	16 ⁴ (3,1)*	bd

¹Dotyczy utraty z badań w ramach programu PASS przeprowadzonych na terenie 11 krajów Europy oraz USA. ²Całkowita liczba pacjentów włączonych do badania i poddanych ocenie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia. ³Obejmuje utratę od rozpoczęcia badania poprzez etap oceny parametrów farmakokinetycznych i bezpieczeństwa, poprzez fazę leczenia „na żądanie” i fazę z randomizacją. ⁴Obliczono na podstawie dostępnych danych. ⁵Przyczyny nie związane z leczeniem (7 pts), niesatysfakcjonująca odpowiedź hemostatyczna (4 pts), nieokreślona przyczyna (4 pts), przyjęcie leku poza protokołem (n=1). ⁶Pacjenci przyjmujący Advate® przed rozpoczęciem badania i kontynuujący leczenie tym produktem w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Autorzy badania ADVATE PASS podali informację, iż żaden ze zgonów, które wystąpiły w badaniu nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem.

7.3.4.2. Wystąpienie inhibitora czynnika VIII

Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93.
Liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora czynnika VIII (Tarantino 2004, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study, Hay 2014)

Idarzenie niepożądane	Tarantino 2004 N=108 ¹	Negrier 2008 N=59 ²	Den Uijl 2009 N=52 ²	Zhang 2011 N=54 ²	Valentino 2012 N=73 ¹	ADVATE PASS N= 521	ADVATE PASS [^] N= 1188	AHEAD study N=469	Hay 2014 N=118 ⁶
wystąpienie inhibitora czynnika VIII, n (%)	0 (0) ⁴	0 (0)	0 (0)	1 ¹ (1,9) ⁴	0 (0)	7 (1,3) ⁴	21 ⁵ (1,8) ⁴	3 (0,6) ⁴	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. ²Całkowita liczba pacjentów włączonych do badania. ³Pacjenci, którzy ukończyli badanie. ⁴Dotyczy wysokiego miana inhibitora – u 1 pacjenta stwierdzono wystąpienie niskiego miana inhibitora o charakterze przemijającym. [^]W oparciu o populację pacjentów z Europy, USA, Australii i Japonii. ⁵W tym 8 pts z wysokim mianem inhibitora (high responders). ⁶Pacjenci przyjmujący Advate® przed rozpoczęciem badania i kontynuujący leczenie tym produktem w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Autorzy publikacji *Iorio 2014* dodatkowo przedstawili szczegółowe dane dotyczące wystąpienia inhibitora czynnika VIII w podziale na subpopulacje pacjentów (w zależności od stopnia ciężkości choroby oraz długości leczenia przed rozpoczęciem badania).

Tabela 94.
Liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora czynnika VIII w podziale na subpopulacje pacjentów (ADVATE PASS)

Wystąpienie inhibitora czynnika VIII	ADVATE PASS [^] N= 1188		
	N	n ¹ (%) ⁴	n ² (%) ⁴
De novo ¹ , w populacji pacjentów z ciężką hemofilią i czasem trwania leczenia >150 EDs	669	1 (<1)	0 (0)
De novo ¹ , w populacji pacjentów z ciężką hemofilią i czasem trwania leczenia >50 EDs	717	1 (<1)	0 (0)
De novo ¹ , w populacji pacjentów z umiarkowaną-ciężką hemofilią i czasem trwania leczenia >150 EDs	799	1 (<1)	0 (0)
De novo ¹ , w populacji pacjentów z czasem trwania leczenia <50 EDs	91	5 (5,5)	3 (3,3)
w populacji pacjentów z ciężką hemofilią i czasem trwania leczenia >150 EDs	774	11 (1,4)	4 (<1)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. [^]W oparciu o populację pacjentów z Europy, USA, Australii i Japonii. ¹Inhibitor de novo zdefiniowano jako wystąpienie inhibitora czynnika VIII u pacjentów, u których nie stwierdzono jego obecności w przeszłości oraz w chwili rozpoczęcia badania. ²Liczba pacjentów, u których wystąpił inhibitor. ³Liczba pacjentów z wysokim mianem inhibitora (określone w badaniu jako „high responders”).

W oparciu o wyniki przedstawione w powyższej tabeli autorzy publikacji *Iorio 2014* przeprowadzili meta-analizę, której wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 95.
Wyniki meta-analizy dotyczące wystąpienia inhibitora czynnika VIII w populacji pacjentów wcześniej leczonych (ADVATE PASS)

Wystąpienie inhibitora czynnika VIII	Liczba pacjentów z inhibitorem/1000 (95% CI)	
	Analiza główna ¹	Analiza wrażliwości ²
De novo, w populacji pacjentów z ciężką hemofilią i czasem trwania leczenia >150 EDs	1,5 (0,2; 10,6)	1,6 (0,2; 11,7)
De novo, w populacji pacjentów z ciężką hemofilią i czasem trwania leczenia >50 EDs	1,4 (0,2; 9,9)	1,5 (0,2; 10,9)
De novo, w populacji pacjentów z umiarkowaną-ciężką hemofilią i czasem trwania leczenia >150 EDs	1,3 (0,2; 8,9)	1,4 (0,2; 9,8)
w populacji pacjentów z ciężką hemofilią i czasem trwania leczenia >150 EDs	10,0 (2,8; 35,4)	-

¹Z uwzględnieniem pacjentów bez inhibitora w wywiadzie oraz w chwili rozpoczęcia badania lub z nieznaną historią odnośnie inhibitora i brakiem miana inhibitora w baseline lub bez inhibitora w wywiadzie i nieznanym mianem inhibitora w chwili rozpoczęcia badania. ²Z uwzględnieniem pacjentów bez inhibitora w wywiadzie oraz w chwili rozpoczęcia badania, z wykluczeniem pacjentów, których dane były niekompletne.

7.3.4.3. Zdarzenia niepożądane

Szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 96.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Tarantino 2004, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study)

Zdarzenie niepożądane	Tarantino 2004 N=108 ¹	Negrier 2008 N=59 ²	Den Uijl 2009 N=82 ¹	Zhang 2011 N=54 ¹	Valentino 2012 N=73 ¹	ADVATE PASS N= 521	ADVATE PASS ³ N= 1188	AHEAD study N=469
Pacjenci z AEs, ogółem, n (%)	101 (93,5)*	35 (59)*	bd	0 (0)	44 (60,3)*	bd	249 (21,0)*	bd
AEs, ogółem, n ¹	877	156	bd	0	200	bd	722	bd
Pacjenci z AEs innymi niż ciężkie, n (%)	bd	bd	4 ² (4,9)*	0 (0)	41 (56,2)*	bd	bd	bd
AEs inne niż ciężkie, n ¹	867	149	5 ²	0	186	bd	639*	bd
Pacjenci z SAEs, n (%)	6 (5,6)*	bd	0 (0)	0 (0)	11 (15,1)*	bd	59 (5,0)*	bd
SAEs, n ¹	10	7	0 (0)	0	14	bd	83	bd
SAEs związane z leczeniem, n ¹	0	0	0 (0)	0	1	10	5	5
AEs inne niż ciężkie, związane z leczeniem, n ¹	19	8	bd	0	19	10	30*	bd

¹W oparciu o populację pacjentów z Europy, USA, Australii i Japonii. ²Obliczono na podstawie dostępnych danych. ³Wynik przedstawiono jako liczbę zdarzeń. ⁴Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. ⁵Całkowita liczba pacjentów włączonych do badania. ⁶Pacjenci, którzy ukończyli badanie. ⁷Określone w badaniu jako „minor”.

Zgodnie z informacją przedstawioną w badaniu *Tarantino 2004* do 19 AEs innych niż ciężkie, związanych z leczeniem zaliczono: zaburzenia smaku (3 AEs), ból głowy (2 AEs), gorączkę (1 AE), biegunkę (1 AE), zawroty głowy (3 AEs), uderzenia gorąca (2 AEs), ból w nadbrzuszu (1 AE), ból w podbrzuszu (1 AE), duszność (1 AE), pocenie się (1 AE), nudności (1 AE), dreszcze (1 AE), świąd (1 AE). Spośród wymienionych zdarzeń niepożądanych 5 oceniono jako łagodne, 12 o umiarkowanym stopniu nasilenia natomiast 2 jako poważne.

Wśród 8 AEs innych niż ciężkie prawdopodobnie związanych z przyjmowanym leczeniem autorzy badania *Negrier 2008* wymieniają: łagodne zapalenie naczyń limfatycznych w miejscu obwodowego cewnika, łagodny świąd, 3 pozabiegowe komplikacje o umiarkowanym stopniu nasilenia, umiarkowane obniżenie hematokrytu, poważny spadek stężenia czynnika VIII i poważny krwiak.

Na podstawie wyników badania *Negrier 2008* dotyczących parametrów hematologicznych i oceny wyników laboratoryjnych w zakresie krzepnięcia nie stwierdzono dowodów na toksyczność zastosowanego leczenia z użyciem czynnika VIII.

Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem dotyczyło prawdopodobnego wystąpienia niskiego miana inhibitora czynnika VIII. Wystąpienie inhibitora nie zostało jednak potwierdzone i nie zarejestrowano objawów świadczących o jego wystąpieniu. Natomiast wśród AEs innych niż ciężkie, związanych z leczeniem autorzy badania wymieniają: 5 epizodów kołatania serca z zawrotami głowy (u 1 pt), krwiaka w miejscu podania, dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, nadmierne pocenie się, wysypkę, gorączkę i ból głowy.

Nie stwierdzono związku pomiędzy zmianami w klinicznie istotnych parametrach laboratoryjnych i życiowych a zastosowanym leczeniem.

Wśród zdarzeń niepożądanych określonych jako „*minor*”, zarejestrowanych w badaniu *Den Uijl 2009* wymieniono: nudności i zaczerwienienie skóry, duszność i zatkany nos.

Wystąpienie inhibitora (miano 4 BU) stwierdzono u 1 pacjenta badania *Zhang 2011* po 180 dniach od rozpoczęcia badania.

Wśród AEs związanych z leczeniem, rejestrowanych w badaniu *ADVATE PASS* autorzy wymieniają zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia: ból brzucha, nieprawidłową woń skóry, nieprawidłową woń moczu, pobudzenie psychoruchowe, astenię oraz nieskuteczną terapię (umiarkowane) i AEs poważne: ból głowy i zmęczenie. Wśród SAEs prawdopodobnie związanych z leczeniem wymieniono: nadwrażliwość na lek (2 pts), obniżony efekt działania leku oraz wystąpienie inhibitora czynnika VIII (7 pts).

Autorzy publikacji *Iorio 2014* przedstawili również wyniki przeprowadzonej przez siebie meta-analizy w oparciu o dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, innych niż wystąpienie inhibitora czynnika VIII. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97.
Wyniki meta-analizy dotyczące zdarzeń niepożądanych innych niż wystąpienie inhibitora czynnika VIII (ADVATE PASS)

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów z co najmniej 1 AE/100 (95% CI)
AEs ogółem	24,0 (10,5; 37,5)
SAEs ogółem	4,8 (1,3; 8,3)
AEs związane z leczeniem	2 (1;4)
SAEs związane z leczeniem	0,3 (0; 0,7)

7.4. Populacja pacjentów > 18r.ż. z hemofilią A

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania kliniczne, w których produkt Advate® stosowany był w populacji pacjentów dorosłych. Pierwsze to badanie obserwacyjne ADVATE PASS, którego metodyka została opisana szczegółowo w rozdziale 7.3. W niniejszym rozdziale natomiast przedstawiono wyniki dotyczące wyłącznie pacjentów dorosłych w zakresie oceny jakości życia (publikacje: *Klamroth 2011, Pollmann 2013*). Drugie odnalezione badanie to próba kliniczna *Takedani 2010*, w której oceniano skuteczność 3 koncentratów krzepnięcia (Advate®, Kogenate®-FS oraz Cross-Eight M®). Ze względu na przedmiot analizy zdecydowano o przedstawieniu wyników jedynie dla produktu leczniczego Advate®.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Takedani 2010*. Charakterystyka badania oraz kryteria włączenia do badania ADVATE PASS przedstawiono w rozdziale 7.3.

Tabela 98.
Charakterystyka włączonego badania (*Takedani 2010*)

Badanie	<i>Takedani 2010 (IVC)</i>
Ocena w skali Jadad	nd
Liczba ośrodków	1 ośrodek w Japonii
typ badania	prospektywne, interwencyjne, porównawcze
randomizacja	nd
Metodyka	zaślepienie
	nd, badanie typu <i>open-label</i>
	hipoteza badawcza
	nie podano, celem badania było porównanie skuteczności klinicznej produktów leczniczych: Advate®, Kogenate®-FS oraz Cross-Eight M® w zakresie kontroli krwawień w trakcie zabiegów chirurgicznych
Oceniane punkty końcowe	*ocena parametrów farmakokinetycznych; *efektywność kliniczna: częstość krwawień, utrata krwi, objętość transfuzji, okołozabiegowy poziom czynnika VIII, zużycie leku,

Badanie	Takedani 2010 (IVC)
	*bezpieczeństwo: wystąpienie inhibitora, AEs (zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył)
Utrata z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	Takedani 2010
Komentarz	W niniejszym dokumencie zaniechano przedstawienia wyników dotyczących farmakokinetyki leku

Przed rozpoczęciem fazy badania *Takedani 2010* mającej na celu ocenę efektywności klinicznej Advate®, Kogenate®-FS oraz Cross-Eight M® w populacji pacjentów dorosłych poddanych zabiegom chirurgicznym ilią A ocenie poddano profil farmakokinetyczny stosowanych leków. W niniejszym dokumencie zrezygnowano z prezentowania wyników dla punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki.

7.4.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółowe kryteria włączenia do badania *ADVATE PASS* zostały zamieszczone w rozdziale 7.3.1. Autorzy próby klinicznej *Takedani 2010* przedstawili informację, iż w badaniu uwzględniono dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A, którzy zostali poddani ortopedycznemu zabiegowi chirurgicznemu w okresie pomiędzy kwietniem 2006 r. a sierpniem 2009 r. w jednym z centrów medycznych na terenie Japonii.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku badania *ADVATE PASS* charakterystyka wszystkich pacjentów włączonych do badania została zamieszczona w rozdziale 7.3.1. Natomiast poniżej zaprezentowano dane demograficzne dotyczące pacjentów dorosłych, którzy wypełnili kwestionariusz SF-36 przed rozpoczęciem badania (publikacja *Klamroth 2011*).

Tabela 99.
Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań (*ADVATE PASS*, *Takedani 2010*)

Cecha populacji		<i>ADVATE PASS</i> ¹	<i>Takedani 2010</i> ²
Liczebność, N		205	9
Wiek, średnia w latach (SD)		36,6 (13,2)	44,3 (7,5)
Waga, średnia w kg (SD)		bd	58,7 (11,1)
Rasa, n (%)	azjatycka	bd	9 (100)
	inna		0 (0)

Cecha populacji		ADVATE PASS ¹	Takedani 2010 ²
Stopień ciężkości hemofilii A, n (%)	ciężka	141 (68,8)	9 (100)
	umiarkowana	56 (27,3)	0 (0)
	łagodna	8 (3,9)	0 (0)
Zakażenie wirusem HIV, n (%)		45 (22)	6 (66,7) [*]
Zakażenie wirusem HCV, n (%)		136 (66,3)	9 (100) [*]
Schemat przyjmowania czynnika VIII na początku badania, n (%)	profilaktyka	92 (44,9)	bd
	leczenie „na żądanie”	113 (55,1)	
Liczba stawów docelowych (target joints), n (%)	0	70 (34,1)	bd
	1	48 (23,4)	
	2	34 (16,6)	
	3	20 (9,8)	
	≥4	33 [*] (16,1) [*]	
Lokalizacja stawów docelowych, n (%)	kostka	107 (32,2)	bd
	łokieć	97 (29,2)	
	biodro	11 (3,3)	
	kolano	106 (31,9)	
	ramię	5 (1,5)	
	nadgarstek	4 (1,2)	
	inny	2 (0,6)	

¹Dane dla pacjentów dorosłych badania ADVATE PASS, którzy wypełnili kwestionariusz SF-36v2.²Pacjenci, którzy okolozabiegowo otrzymywali Advate®. ^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.4.2. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu Takedani 2010 przedstawiono w tabeli poniżej. Dane odnośnie badania ADVATE PASS zamieszczono w rozdziale 7.3.2.

Tabela 100.
Charakterystyka interwencji (Takedani 2010)

Badanie	Cel podania leku	Zastosowane leczenie	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
Takedani 2010	<ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka i okołoperacyjne leczenie krwawień 	Advate® Kogenate®-FS Cross-Eight M®	*pojedynczy bolus – wielkość dawki dobrana w celu podniesienia poziomu czynnika VIII do 80-100% 30-60 min przez zabiegiem *wlew ciągły – wielkość dawki i szybkość wlewu dostosowana w celu utrzymania czynnika VIII na poziomie 80-100% w trakcie zabiegu, 80% przez pierwsze 2 dni po zabiegu, 60-80% do końca 4. dnia i 40-60% do końca 6. dnia po zabiegu.	infuzja dożylna	czas trwania zabiegu chirurgicznego i 7 dni po zabiegu

Przed rozpoczęciem zabiegu przeprowadzono ocenę parametrów farmakokinetycznych, której wynik umożliwił dobranie odpowiedniego dawkowania czynnika VIII w przypadku poszczególnych pacjentów.

7.4.3. Skuteczność kliniczna

7.4.3.1. Profilaktyka i okołoperacyjne leczenie krwawień

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie liczby i rodzaju przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych oraz zużycia leku w ramach badania *Takedani 2010*.

Tabela 101.
Zabiegi chirurgiczne przeprowadzone w badaniu Takedani 2010.

Typ procedury		Łączna liczba zabiegów chirurgicznych ¹	Łączna liczba pacjentów poddanych zabiegom ²
Zabiegi chirurgiczne ogółem, n (%)^a		9 (100)	9 (100)
Rodzaj zabiegu, n¹(%)^a	całkowita artroplastyka stawu kolanowego	8 (88,9) ^a	8 (88,9) ^a
	całkowita artroplastyka stawu łokciowego	1 (11,1) ^a	1 (11,1) ^a

¹Liczba zabiegów jest równa liczbie pacjentów poddanych zabiegom. ²Dane dla pacjentów przyjmujących Advate®. Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące utraty krwi oraz dawkowania i zużycia leku w okresie okołoperacyjnym.

Tabela 102.
Utrata krwi i zużycie leku w okresie okołoperacyjnym w badaniu Takedani 2010.

Parametr	Takedani 2010 N=9 ¹
Utrata krwi, średnia w ml (SD) ²	868,4 (361,1)
Objętość transfuzji, średnia w ml (SD) ²	482,2 (310,9)
Średnia dawka w bolusie (SD) ²	65,1 (10,1)
Szybkość infuzji ciągłej ² , zakres w IU/kg* ^h	2,1 – 4,2
Średnie zużycie leku ² w IU/kg (SD) ²	652,1 (183,0)

¹Dane dla pacjentów przyjmujących Advate®.²W trakcie zabiegu i do 7 dni po zabiegu.³Założono, że miarę rozrzutu przedstawiono w postaci odchylenia standardowego.

Autorzy badania podali informację, iż pomiędzy dniem operacji (dzień 0) a dniem 2, niespodziewane krwawienia pojawiły się podczas 8 zabiegów. Dane te dotyczą zabiegów ogółem, bez rozróżnienia na poszczególne koncentraty czynnika VIII. W trakcie 3 zabiegów u pacjentów, którym podawano Advate® zaszła konieczność iniekcji dodatkowego bolusa leku.

7.4.3.2. Ocena jakości życia

W publikacjach *Pollmann 2013* oraz *Klamroth 2011* (do badania *ADVATE PASS*) przedstawiono dane dotyczące oceny jakości życia przez pacjentów ≥ 18 lat, którzy wypełnili kwestionariusz SF-36v2.

Celem autorów publikacji *Klamroth 2011* było porównanie jakości życia pacjentów z hemofilią z jakością życia pacjentów z innymi przewlekłymi chorobami oraz osób zdrowych na podstawie wyników kwestionariusza SF-36v2. W związku z powyższym w publikacji uwzględniono jedynie wyniki uzyskane od pacjentów (205 pts) przed rozpoczęciem badania *ADVATE PASS*. Z tego względu nie zdecydowano o ich przedstawieniu w niniejszym rozdziale.

Natomiast w publikacji *Pollmann 2013* zamieszczono dane dotyczące dorosłych pacjentów leczonych na terenie Niemiec, którzy wypełnili wspomniany kwestionariusz zarówno przed rozpoczęciem badania jak i po okresie *follow-up* (103 pts), dzięki czemu możliwa jest szacunkowa ocena zmiany liczby punktów uzyskanych za pomocą wspomnianego kwestionariusza w odniesieniu do *baseline*. Ze względu na fakt, iż subpopulacja dorosłych pacjentów z ośrodków na terenie Niemiec została uwzględniona w ogólnej charakterystyce pacjentów dorosłych, którzy wzięli udział w ocenie jakości życia (*Klamroth 2011*), a autorzy publikacji *Pollmann 2013* nie przedstawili danych dotyczących cech demograficznych pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz SF-36 zdecydowano o przedstawieniu dostępnej łącznej charakterystyki dla pacjentów dorosłych badania *ADVATE PASS* biorących udział w ocenie analizowanego punktu końcowego (podrozdział 7.4.1).

Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji *Pollmann 2013* nie zarejestrowano różnic w ocenie jakości życia w obszarach dotyczących zdrowia fizycznego i psychicznego pomiędzy pacjentami przyjmującymi Advate® w ramach profilaktyki vs leczenie na żądanie. Nie stwierdzono

również różnicy w ocenie jakości życia w obu wymienionych obszarach po zakończeniu 12-miesięcznego okresu leczenia. Dane dotyczące średniej liczby punktów uzyskanych na podstawie kwestionariusza SF-30 przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na fakt, iż dane zostały odczytane z wykresu i dodatkowo brak jest miary rozrzutu poszczególnych wartości zaniechano obliczania różnicy średnich zmian liczby punktów po zakończeniu leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowych.

Tabela 103.
Ocena jakości życia na podstawie wyników kwestionariusza SF-36 (ADVATE PASS)

Obszar poddany ocenie	Przed rozpoczęciem badania N=103	Po zakończeniu 12- miesięcznego follow-up N=93
Zdrowie fizyczne	43,1 ²	42,9 ²
Zdrowie psychiczne	51,6 ²	50,9 ²

¹Dane odczytane z wykresu. ²Wynik w postaci średniej liczby punktów.

7.4.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo analizowanej interwencji w badaniu *Takedani 2010* oceniano w oparciu o utratę z badania, wystąpienie inhibitora czynnika VIII i zdarzenia niepożądane. Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

7.4.4.1. Utrata z badania

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące utraty pacjentów z badania.

Tabela 104.
Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania (*Takedani 2010*)

Utrata z badania	<i>Takedani 2010</i> N=9 ¹
Ogółem, n (%)	0 (0)

¹Pacjenci, którzy okołozabiegowo otrzymywali Advate®.

7.4.4.2. Wystąpienie inhibitora czynnika VIII

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 105.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił inhibitor czynnika VIII (Takedani 2010)

Zdarzenia niepożądane	Takedani 2010 N=9 ¹
wystąpienie inhibitora czynnika VIII, n (%)	0 (0)

¹Pacjenci, którzy okołozabiegowo otrzymywali Advate®.*

Autorzy badania przedstawili informację, że u żadnego z pacjentów nie stwierdzono wystąpienia inhibitora czynnika VIII przez i po zabiegu chirurgicznym.

7.4.4.3. Zdarzenia niepożądane

Szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 106.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Takedani 2010)

Zdarzenia niepożądane	Takedani 2010 N=9 ¹
Zakrzepica, n (%)	0 (0)
Zakrzepowe zapalenie żył, n (%)	0 (0)

¹Pacjenci, którzy okołozabiegowo otrzymywali Advate®.*

8. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji jaką jest turoktokog alfa (NovoEight®) poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

8.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres oceny

Autorzy niniejszego opracowania dokonali obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem turoktokogu alfa (NovoEight®).

Wybór i zakres zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie zgodnie z zaleceniami AOTM [1] przedstawiono w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu NovoEight®. Dodatkowo zgodnie z minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [5] przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [6], European Medicines Agency [3], Food and Drug Administration [4]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.12.2014 r.

Ze względu na fakt, iż rejestracja leku miała miejsce w 2013 r. brak jest badań oceniających bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W niniejszym rozdziale zamieszczono dane z okresowego raportu o bezpieczeństwie – PSUR (na podst. streszczenia dokumentu) oraz zdecydowano o włączeniu dostępnych badań I fazy.

8.3. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa preparatu NovoEight® dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [2] dokonano identyfikacji najczęstszych zdarzeń niepożądanych, zgłaszanych podczas podawania turoktokogu alfa. Przedstawiona poniżej tabela została opracowana zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową MedDRA. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zdefiniowano jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (niemożliwa do określenia na podstawie dostępnych danych).

Tabela 107.
Charakterystyka zdarzeń niepożądanych zawartych w ChPL dla preparatu NovoEight® przedstawione w ChPL[2]

System Organ Class	Bardzo często (>1/10)	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Zaburzenia psychiczne	-	-	bezsenność
Zaburzenia związane z układem nerwowym	-	-	bóle głowy, zawroty głowy
Zaburzenia pracy serca	-	-	tachykardia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe	-	-	nadciśnienie, obrzęk limfatyczny
Zaburzenia hepatologiczne	-	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	szttywność w układzie ruchu, artropatia, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania	-	reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	zmęczenie, uczucie gorąca, obrzęki obwodowe, gorączka
Nieprawidłowości w parametrach diagnostycznych	-	-	zwiększenie częstości rytmu serca
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	-	stłuczenie

*Obejmują: zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia.

W rzadkich przypadkach obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować: obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu podania wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, pokrzywkę uogólnioną, bóle głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój ruchowy, częstoskurcz serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech. W niektórych przypadkach mogą one doprowadzić do ciężkiej anafilaksji.

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

U chorych na hemofilię A mogą pojawiać się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten objawia się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna na podanie leku.

W trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem preparatu NovoEight® zgłoszono ogółem 30 zdarzeń niepożądanych u 19 z 214 pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję. Do najczęstszych należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Z 30 zdarzeń niepożądanych 2 zostały odnotowane u 1 z 31 pacjentów w wieku <6 lat, żadnego nie odnotowano u pacjentów w wieku 6-18 lat, 28 zarejestrowano u 18 pacjentów dorosłych.

8.4. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania NovoEight®. Na stronie *European Medicines Agency* odnaleziono jedynie informację, iż preparat NovoEight® znajduje się na liście leków objętych dodatkowym monitoringiem [3].

W oparciu o informacje zamieszczone na stronie FDA do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Novoeight®, występujących u $\geq 5\%$ pacjentów należą: reakcja w miejscu iniekcji leku, wzrost poziomu enzymów wątrobowych oraz gorączka [11].

8.5. PSUR (*Periodic Safety Update Report*)[10]

[REDACTED]

8.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych pierwszej fazy [7, 8, 9]

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych firmy Novo Nordisk odnaleziono streszczenia protokołów trzech badań klinicznych I fazy oceniających oprócz parametrów farmakokinetycznych również bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji. Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych opublikowanych danych zdecydowano o uwzględnieniu tych doniesień w niniejszym rozdziale.

8.6.1. Charakterystyka badań

Charakterystykę analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 108.
Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015)

Badania		NN7008-3600	NN7008-3893	NN7008-4015
Ocena w skali Jadad		nd	2	2
Liczba ośrodków		5 ośrodków (Japonia)	2 ośrodki (Wielka Brytania, Maleszja)	3 ośrodki (Litwa, Niemcy, Hiszpania)
Metodyka	typ badania	wieośrodkowe, faza I, bez grupy kontrolnej	wieośrodkowe, faza I	wieośrodkowe, faza I, cross-over
	randomizacja	nie zastosowano	zastosowano, nie podano opisu metody	zastosowano, nie podano opisu metody
	zaślepienie	brak, typu open-label	brak, typu open-label	brak, typu open-label
	hipoteza badawcza	bd, badanie zaplanowano w celu oceny profilu farmakokinetycznego oraz bezpieczeństwa turoktokogu alfa u pacjentów narodowości japońskiej z	bd, badanie zaprojektowano w celu porównania profilu farmakokinetycznego oraz bezpieczeństwa 2 serii turoktokogu alfa u pacjentów z hemofilią A	bd, badanie zaprojektowano w celu porównania profilu farmakokinetycznego oraz bezpieczeństwa 4 serii turoktokogu alfa u pacjentów z hemofilią A

Badania	NN7008-3600	NN7008-3893	NN7008-4015
	hemofilią A w okresie bez krwawień		
Oceniane punkty końcowe	<p>*z zakresu farmakokinetyki: AUC, $T_{1/2}$, klirens, IR (Incremental recovery) 30 min po infuzji leku;</p> <p>*bezpieczeństwo: AEs, ECG, ocena parametrów laboratoryjnych, wyniki badania lekarskiego, ocena czynności życiowych</p>	<p>*z zakresu farmakokinetyki: AUC, $T_{1/2}$, klirens, IR (Incremental recovery) 30 min po infuzji leku;</p> <p>*bezpieczeństwo: AEs, ocena czynności życiowych, ocena parametrów laboratoryjnych</p>	<p>*z zakresu farmakokinetyki: AUC, $T_{1/2}$, klirens, C_{max}, C_0, V_d, V_z, MRT, IR 30 min po infuzji leku;</p> <p>*bezpieczeństwo: AEs, obecność inhibitora czynnika VIII</p>
Utrata z badania	*1 (z powodów osobistych)	0 (wszyscy pacjenci poddani losowej alokacji do grup ukończyli badanie)	0 (wszyscy pacjenci poddani losowej alokacji do grup ukończyli badanie)
Źródła finansowania	bd	bd	bd
Publikacje do badania	<i>Streszczenie protokołu badania z bazy Novo Nordisk</i>	<i>Streszczenie protokołu badania z bazy Novo Nordisk</i>	<i>Streszczenie protokołu badania z bazy Novo Nordisk</i>
Komentarz	<p>Badanie składało się z 3 wizyt: wizyta screeningowa (1), wizyta z oceną farmakokinetyki (2), wizyta kończąca badanie (3).</p> <p>Okres pomiędzy wizytą 1 i 2 to ok. 7-60 dni.</p>	<p>Badanie składało się z 3 wizyt: wizyta screeningowa (1), wizyta z oceną farmakokinetyki (2), wizyta kończąca badanie (3).</p> <p>Przed podaniem leku w trakcie wizyty 2 losowa alokacja do dwóch grup terapeutycznych (w zależności od serii produktu leczniczego)</p>	<p>Badanie składało się z 3 wizyt: wizyta screeningowa (1), wizyty z oceną farmakokinetyki (2 i 3)</p> <p>4 serie produktu leczniczego podawane były w różnych kombinacjach przed wizytami 2 i 3. Okres pomiędzy każdą z wizyt powinien być <30 dni</p>

8.6.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 109.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015)

Kryteria	NN7008-3600	NN7008-3893	NN7008-4015
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci płci męskiej, z hemofilią A; narodowość japońska; wiek 12-56 lat; waga 10–120 kg nieobecność inhibitora czynnika VIII ($\geq 0,6$ BU); <p>Pacjentów włączonych do analizowanego badania rekrutowano spośród populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie fazy III (Guardian™1) uwzględnione w głównej części niniejszego dokumentu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci płci męskiej, z hemofilią A; wiek 12-65 lat; waga 10–120 kg <p>Pacjentów włączonych do analizowanego badania rekrutowano spośród populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie fazy III (Guardian™1) uwzględnione w głównej części niniejszego dokumentu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci płci męskiej, z ciężką hemofilią A (FVIII<1%); wiek ≥ 18 lat; udokumentowane przyjmowanie czynnika VIII jakiegokolwiek typu przez co najmniej 150 ED; nieobecność inhibitora czynnika VIII ($\geq 0,6$ BU) w wywiadzie; BMI ≤ 30 kg/m²; W przypadku pacjentów HIV (+) poziom limfocytów CD4+ $>200/\mu$l.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zaburzenia czynności wątroby w trakcie rekrutacji do badania lub poważne schorzenia wątroby w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; alergia na turoktokog alfa; przyjmowanie leków immunomodulacyjnych lub w trakcie indukcji tolerancji immunologicznej.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizowanych badań przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 110.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015)

Parametr	NN7008-3600	NN7008-3893	NN7008-4015
Liczebność populacji, N	7	4	15
Wiek, średnia w latach (zakres)	33 (19-46)	(25-41)*	38,6 (21-60)
Waga, średnia w kg (zakres)	66,5 (39,6-107,0)	bd	73,2 (55,1-91,4)
BMI, średnia w kg/m ² (zakres)	23,3 (15,3-33,8)	(19,1-27,8)*	24,3 (18,6-29,6)
Wzrost, średnia w cm (zakres)	bd	bd	173,5 (166-182)

*W badaniu wynik przedstawiono jedynie w postaci zakresu.

W badaniu NN7008-3600 uwzględniono jedynie pacjentów rasy azjatyckiej. W badaniu NN7008-3893 trzech/czterech pacjentów stanowili Azjaci, natomiast populację badania NN7008-4015 stanowili pacjenci rasy białej (14 pts) oraz pacjent rasy indiańskiej (1 pt).

8.6.3. Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w poszczególnych badaniach.

Tabela 111.
Charakterystyka interwencji (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015)

Badanie	Substancja czynna	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
NN7008-3600	turoktokog alfa	*20 -40 IU/kg co drugi dzień lub 20 - 50 IU/kg trzy razy w tygodniu w okresie pomiędzy wizytą 1 a 2 (zgodnie z dawkowaniem w badaniu Guardian™1) *4 dni przed 2. wizytą okres wash-out; *wizyta 2.- pojedyncza dawka 50±5 IU/kg	infuzja dożylna	Do 48h po Infuzji w trakcie wizyty 2, w przypadku stwierdzenia inhibitora czynnika VII okresu obserwacji wydłużony o dodatkowe 3 miesiące
NN7008-3893		*20 -40 IU/kg co drugi dzień lub 20 - 50 IU/kg trzy razy w tygodniu w okresie pomiędzy wizytą 1 a 2 (zgodnie z dawkowaniem w badaniu Guardian™1) *4 dni przed 2. wizytą okres wash-out; *wizyta 2- pojedyncza dawka 50±5 IU/kg (1 lub 2 seria w zależności od wyniku randomizacji)		Spodziewana długość badania dla poszczególnych pacjentów: 1 tydzień – 2 miesiące w zależności od hamonogramu wizyt (odległość czasowa wizyt 1 i 2)
NN7008-4015		*w okresie pomiędzy wizytą 1. a 2. dozwolona profilaktyka w postaci dowolnego czynnika VIII;		Spodziewana długość trwania badania dla poszczególnych

Badanie	Substancja czynna	Dawkowanie	Sposób podawania	Długość okresu obserwacji
		*4 dni przed wizytą 2. i 3. okres wash-out; **wizyta 2. i 3. - pojedyncza dawka 50±5 IU/kg (1,2,3 lub 4 seria turoktokogu alfa)		pacjentów: 4 tygodnie

8.6.4. Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej przedstawiono w sposób opisowy wyniki dotyczące stosowania turoktokogu alfa w ramach analizowanych badań klinicznych.

Tabela 112.
Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania turoktokogu alfa (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015)

Badanie	Bezpieczeństwo
NN7008-3600	<ul style="list-style-type: none"> nie stwierdzono SAEs; u żadnego z pacjentów nie wystąpił inhibitor czynnika VIII; zarejestrowano trzy AEs (u 3 pacjentów): biegunka, zapalenie jamy ustnej, alergiczne zapalenie skóry; o łagodnym stopniu nasilenia, zaklasyfikowane jako prawdopodobnie nie związane z przyjętym leczeniem; nie stwierdzono wystąpienia reakcji w miejscu podania; nie zarejestrowano również widocznych zmian w parametrach laboratoryjnych, funkcjach życiowych, wynikach badań lekarskich i EKG.
NN7008-3893	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowano dwa AEs: dyskomfort w obrębie jamy brzusznej oraz hiperglikemia; o łagodnym stopniu nasilenia, zaklasyfikowane jako prawdopodobnie nie związane z przyjętym leczeniem; u żadnego z pacjentów nie wystąpił inhibitor czynnika VIII; nie zarejestrowano również widocznych zmian w parametrach laboratoryjnych oraz funkcjach życiowych.
NN7008-4015	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowano trzy AEs (u 2 pacjentów): zapalenie nosogardzieli, Infekcja górnych dróg oddechowych, hipoglikemia; o łagodnym stopniu nasilenia, zaklasyfikowane jako prawdopodobnie nie związane z przyjętym leczeniem; u żadnego z pacjentów nie wystąpił inhibitor czynnika VIII.

9. WNIOSKI

9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej turoktokogu alfa (preparat NovoEight®) względem alternatywnej opcji terapeutycznych: koncentratu rekombinowanego czynnika VIII trzeciej generacji (Advate®) oraz koncentratu rekombinowanego czynnika VIII (Advate®) w pierwotnej profilaktyce krwawień w populacji nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką hemofilią A, nieleczonych wcześniej z zastosowaniem osoczopochodnego czynnika VIII.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono badanie *Martinowitz 2011*, w ramach którego porównano profile farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo stosowania obu opcji terapeutycznych. Otrzymane wyniki pozwoliły na wyciągnięcie wniosków o biorównoważności oraz braku różnic w profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych: NovoEight® i Advate®. Należy wziąć pod uwagę fakt, że podobieństwo dwóch różnych koncentratów czynnika VIII pod względem parametrów farmakokinetycznych stanowi pierwszą ważną wskazówkę odnośnie ich efektywności klinicznej, która może być porównywana w dalszych badaniach klinicznych. Należy również wziąć pod uwagę ograniczenia przeprowadzonej analizy związane z faktem, iż oceny dokonywano po pojedynczej dawce leku, a liczebność populacji była mała, wynosiła 23 pacjentów.

Celem przedstawienia danych dotyczących efektywności klinicznej wymienionych produktów w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A zdecydowano o przygotowaniu odrębnych przeglądów systematycznych dla leków NovoEight® i Advate®. W tym celu do przeglądów włączono badania prospektywne z grupą kontrolną oraz badania eksperymentalne typu *single-arm* i badania obserwacyjne (w tym kohortowe).

Wyniki dla punktów końcowych w ocenie skuteczności stosowania NovoEight® lub Advate® w populacji pacjentów pediatrycznych, leczonych wcześniej czynnikiem VIII wskazują na nieznacznie wyższą skuteczność NovoEight® w profilaktyce krwawień i porównywalną skuteczność w leczeniu krwawień w odniesieniu do Advate®. Mediana rocznego wskaźnika krwawień wśród pacjentów stosujących w ramach profilaktyki produkt leczniczy NovoEight® wynosiła 3,02 w grupie wiekowej < 12 lat i 3,98 w grupie wiekowej 12 – 17 lat i była nieznacznie niższa od wartości analizowanego parametru wśród pacjentów przyjmujących Advate® (4-4,4). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło krwawienie również był niższy w przypadku pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję (63-65% vs 83%). Sukces terapeutyczny (dobrą lub doskonałą odpowiedź hemostatyczną) uzyskano w przypadku >90% epizodów krwawień w obu populacjach pacjentów. Wydaje się, że profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji był porównywalny do Advate®. W populacjach leczonych porównywanymi interwencjami nie zarejestrowano pojawienia się inhibitora czynnika VIII, w badaniu z użyciem Advate® raportowano co prawda więcej AEs oraz więcej SAEs z porównaniu do NovoEight® jednakże mimo większej liczby AEs za związane z leczeniem uznano porównywalne liczby AEs.

Przeprowadzenie analogicznego porównania w oparciu o populację pacjentów >18 r.ż. jest ograniczone ze względu na brak danych ze strony produktu leczniczego Advate®. Można jedynie

pośrednio wnioskować o wpływie interwencji na ocenę jakości życia przez pacjentów, który wydaje się być większy w przypadku pacjentów stosujących turoktokog alfa.

Ze względu na fakt, iż w populacji pacjentów włączonych do badań z zastosowaniem turoktokogu alfa nie wystąpił inhibitor nie była możliwa ocena skuteczności produktu w indukcji tolerancji immunologicznej.

Do przeglądu badań z zastosowaniem Advate® włączono również badanie analizujące efektywność kliniczną produktu leczniczego w populacji pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej lub minimalnie leczonych czynnikiem VIII. Skuteczność i profil bezpieczeństwa leku okazał się nieznacznie gorszy niż w przypadku pacjentów przyjmujących wcześniej czynnik VIII. W kontekście oceny bezpieczeństwa stosowania produktu w populacji docelowej dla niniejszej analizy duże znaczenie mają wyniki badań klinicznych analizujących częstość występowania inhibitora. Odsetek pacjentów z inhibitorem kształtował się na poziomie 24-29%. Należy jednak mieć na uwadze fakt, iż brak wcześniejszego leczenia stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia inhibitora.

W przypadku pozostałych badań z zastosowaniem Advate®, w populacji mieszanej, uzyskane wyniki w ocenie bezpieczeństwa są rozbieżne, co wynika z różnic w metodologii badań a co za tym idzie w raportowaniu zdarzeń niepożądanych. W ocenie skuteczności, wśród pacjentów stosujących Advate® mediana ABR mieściła się w zakresie 1,1 do 6,3 (dla profilaktyki), krwawienie wystąpiło u 59-100% pacjentów, natomiast doskonałą lub dobrą odpowiedź hemostatyczną osiągnięto w przypadku leczenia >80% epizodów krwawień.

Ze względu na dużą heterogeniczność odnośnie populacji wnioskowanie odnośnie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie wydaje się ograniczone.

Wydaje się, iż w świetle przedstawionych danych produkt leczniczy NovoEight® jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A., którzy byli już wcześniej leczeni czynnikiem VIII. Efektywność kliniczna obu porównywanych produktów leczniczych wydaje się być porównywalna. Potwierdzają to również informacje zawarte w streszczeniu EPAR dotyczącym leku NovoEight® (EMA/589429/2013 [46]): Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA stwierdził, że „wykazano skuteczność produktu NovoEight® w leczeniu epizodów krwawienia i zapobieganiu im, a jego działanie jest podobne do działania innych produktów zastępujących czynnik VIII. Uznano też, że profil bezpieczeństwa stosowania leku NovoEight® jest podobny do profili innych produktów zastępujących czynnik VIII”.

Pacjenci pediatryczni nieleczeni wcześniej czynnikiem VIII (stanowiący populację docelową niniejszego przeglądu) stosujący NovoEight® stanowią przedmiot analizy badania klinicznego, które jest w toku. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż przedstawione w niniejszej analizie wyniki badań klinicznych stanowiły wystarczającą podstawę do rejestracji leku w szerokim wskazaniu tj. profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A, bez ograniczeń wiekowych.

Wg wytycznych EMA [16] badanie z udziałem populacji pacjentów nieleczonych powinno rozpocząć się przed dopuszczeniem do obrotu, natomiast wyniki nie są niezbędne dla przebiegu

samego procesu. Data rozpoczęcia adekwatnego badania dla NovoEight® to wrzesień 2012 r. (www.clinicaltrials.gov - NCT01493778).

We włączonych do przeglądu badaniach z użyciem NovoEight® nie zarejestrowano wystąpienia inhibitora czynnika VIII, zatem brak jest danych odnośnie stosowania ocenianej interwencji w indukcji tolerancji immunologicznej. Brak wystąpienia inhibitora związany jest z faktem, iż populację docelową analizowanych badań stanowili pacjenci wcześniej leczeni, u których ryzyko wystąpienia inhibitora jest niewielkie.

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu. Należy do chorób rzadkich, częstość występowania hemofilii A w Polsce oszacowano na 7 przypadków/100 000 osób. Najbardziej niebezpiecznym objawem ciężkiej hemofilii są samoistne krwawienia do narządów wewnętrznych czy jam ciała. Zagrożenie życia stanowią również rozległe krwawienia pourazowe. Należy podkreślić, iż życie i zdrowie pacjentów z hemofilią A zależy głównie od dostępności koncentratów czynników krzepnięcia, których wprowadzenie do leczenia zrewolucjonizowało leczenie hemofilii typu A.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi głównym celem w postępowaniu z chorym na hemofilią A powinna być efektywna profilaktyka krwawień do stawów i mięśni, profilaktyka okołoperacyjna oraz leczenie ostrych epizodów krwotocznych.

Powyższe cele realizowane są m.in. z zastosowaniem osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII. Na terenie Polski pacjenci zaopatrywani są w czynnik VIII w ramach dwóch programów: oraz „Narodowy program leczenia hemofilii na lata 2012-2018”. Wnioskowane wskazanie dla ocenianej interwencji stanowi pierwotna profilaktyka chorych z ciężką hemofilią A. Zgodnie z *Zaleceniami postępowania w hemofilii A i B* [9] pierwotna profilaktyka krwawień u chorych na ciężką hemofilią A powinna być rozpoczęta przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 roku życia, a stosowana co najmniej do ukończenia wieku kostnego. W Polsce pierwotna profilaktyka krwawień u pacjentów nowozdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej z użyciem osoczopochodnego czynnika VIII prowadzona jest w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” finansowanego przez NFZ. Populację docelową programu lekowego ogranicza obecnie kryterium wiekowe – dostępność czynnika VIII gwarantowana jest pacjentom do ukończenia 18 r.ż. Po tym okresie lek podawany jest wyłącznie w przypadku wystąpienia krwawienia. Należy zwrócić uwagę, iż graniczny wiek 18 lat jest niezwykle ważny z perspektywy społecznej, wiąże się bowiem z wieloma zmianami decydującymi o całym dalszym życiu pacjentów. Tymczasem przerwanie profilaktyki, a co za tym idzie zwiększona częstotliwość krwawień i ryzyko rozwoju atropatii hemofilowej wpływają na gwałtowne pogorszenie jakości życia pacjentów. Wydaje się zatem zasadne przesunięcie górnej granicy wieku pacjentów, dla których rekombinowany czynnik VIII co najmniej II generacji będzie świadczeniem gwarantowanym w ramach programu lekowego do 26 r.ż.

O wspomnianą zmianę w programie lekowym dotyczącą populacji pacjentów z ciężką hemofilią A wnioskuje Zleceniodawca. Powyższa modyfikacja jest uzasadniona również w świetle pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTM w zakresie poszerzenia przedziału wiekowego chorych z hemofilią B, kwalifikujących się do programu lekowego, do 26 r.ż. [59].

Turoktokog alfa jest rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia VIII ze skróconą domeną B bez jakichkolwiek innych modyfikacji sekwencji aminokwasowej. Otrzymywany jest w wyniku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego i przygotowywany bez jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego zarówno w procesie hodowli komórek, oczyszczania jak również tworzenia produktu końcowego [43]. Zatem zastosowanie turoktokogu alfa wiąże się ze zniesieniem ryzyka zakażenia patogenami pochodzącymi z krwi dawcy. Mimo bowiem wdrożenia nowych, innowacyjnych metod pozyskiwania produktów osoczopochodnych nadal istnieje ryzyko związane z ich stosowaniem. Mimo znacznego postępu w dziedzinie metod inaktywacji wirusów, które mogą być obecne w ludzkiej krwi (np. HIV, HBV, HCV) regularnie pojawiają się doniesienia o nowych, nieznanych zagrożeniach. Mając na uwadze względy bezpieczeństwa, w wielu krajach całkowicie wyeliminowano stosowanie osoczopochodnych czynników krzepnięcia (Kanada, Szwecja, Irlandia, Islandia), a w innych krajach znacznie ograniczono ich stosowanie (USA, Wielka Brytania) na rzecz rekombinowanych czynników krzepnięcia.

Dodatkowo na podkreślenie zasługuje fakt, iż produkt leczniczy NovoEight® jest obecnie jedynym dostępnym na polskim rynku koncentratem rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji, który może być przechowywany w temperaturze powyżej 25°C [43, 44, 45]. Zgodnie z ChPL, w okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej ≤30°C przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 6 miesięcy [43]. Jest to tym ważniejsze w świetle wyników badań dotyczących doświadczeń i preferencji dorosłych chorych z hemofilią A oraz opiekunów chłopców z hemofilią A w zakresie przechowywania i trwałości koncentratów czynnika krzepnięcia VIII. Dane dotyczące ww. aspektów przedstawiono w dyskusji do niniejszego dokumentu, w oparciu o wyniki badania ankietowego *DiBenedetti 2014*. Ponad 77% ankietowanych stosowało rekombinowany czynnik VIII, co najmniej II generacji. Ankietowani wskazywali na niedogodności związane z koniecznością przechowywania stosowanych produktów w warunkach chłodniczych, a ponad połowa wskazała możliwość przechowywania leku w temperaturze pokojowej przez dłuższy czas za najważniejszy aspekt, który powinien być wzięty pod uwagę w przypadku pojawienia się na rynku nowego leku. Dodatkowo, szczegółowa analiza preferencji ankietowanych wykazała, że 81,8% pacjentów z hemofilią A oraz 48,5% opiekunów chłopców z hemofilią A uznało za bardzo interesujący aspekt przechowywania koncentratu czynnika VIII w temperaturze do 30°C przez okres do 12 miesięcy.

Powyższa cecha produktu stanowi nie tylko istotne udogodnienie dla pacjentów, ale zapewnia dostęp do leku ratującego życie w każdych warunkach, pozwalając uniknąć ryzyka obniżenia skuteczności w zakresie profilaktyki i leczenia krwawień na skutek nieprawidłowego przechowywania.

W świetle powyższych rozważań należy podkreślić, iż korzyść kliniczną ze stosowania ocenianej interwencji dostrzeżono już w wielu krajach europejskich (Austria, Dania, Francja, Holandia, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Szwajcaria, Włochy), podejmując decyzję o całkowitej refundacji produktu mimo stosunkowo niedawnej rejestracji leku (listopad 2013 r.).

9.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że turoktokog alfa stosowany u pacjentów z hemofilią typu A, jest lekiem, który można uznać za terapię o korzystnym profilu bezpieczeństwa dobrze tolerowaną przez pacjentów.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu NovoEight® do często występujących zdarzeń niepożądanych ($\geq 1/100$, $< 1/10$) notowanych w czasie leczenia zalicza się jedynie: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto stwierdzono nieliczne przypadki bezsenności, bólów i zawrotów głowy, nadciśnienia, obrzęku limfatycznego, zwiększenia częstości rytmu serca, wysypki, artropatii, sztywności w układzie ruchu oraz zaburzeń ogólnoustrojowych jak zmęczenie, gorączka i uczucie gorąca. W rzadkich przypadkach obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne. W trakcie terapii koncentratami czynnika VIII może dochodzić do pojawiania się inhibitorów czynnika VIII, co klasyfikowane jest jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna na podanie leku, niemniej jednak w przypadku turoktokogu alfa brak jest pełnych danych w zakresie oceny wymienionego punktu końcowego.

Przeszukiwanie stron internetowych instytucji zajmujących się zbieraniem danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków (URPL, EMA, URPL) zaowocowało jedynie odnalezieniem informacji, iż produkt leczniczy NovoEight® umieszczony został na liście leków objętych dodatkowym monitoringiem, jak każdy nowy czynnik krzepnięcia, dopuszczony do obrotu przez Komisję Wspólnot Europejskich. Dodatkowo charakter najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych rejestrowanych u $\geq 5\%$ pacjentów przyjmujących turoktokog alfa potwierdziły dane ze strony FDA.

[Redacted text block]

Mając na uwadze brak badań obserwacyjnych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa stosowanej opcji terapeutycznej w warunkach rutynowej praktyki klinicznej zdecydowano o uwzględnieniu w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono badania I fazy, których głównym celem była ocena profilu farmakokinetycznego ocenianej interwencji.

W trakcie ww. badań nie zarejestrowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ani inhibitora czynnika VIII. Nie stwierdzono również widocznych zmian w parametrach laboratoryjnych oraz w ocenie funkcji życiowych. Pojedyncze zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej) oraz skórne (alergiczne zapalenie skóry).

Ponadto odnotowano wystąpienie zapalenia jamy ustnej, zapalenia nosogardzieli oraz przypadek hipo- i hiperglikemii.

Wobec przedstawionych w analizie danych, produkt leczniczy NovoEight® stosowany w populacji pacjentów z hemofilią A można uznać za interwencję medyczną o korzystnym profilu bezpieczeństwa, w czasie stosowania której większość zdarzeń niepożądanych ma charakter łagodny lub umiarkowany.

10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego populacją docelową stanowią pacjenci w wieku ≤ 26 r.ż., z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) nieleczeni wcześniej z użyciem czynnika VIII, kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień zgodnie z zapisem programu lekowego po uwzględnieniu zmian proponowanych przez Zleceniodawcę.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym dla preparatu NovoEight®, przedstawionym w ChPL dla ocenianej interwencji. Zgodnie z ChPL produkt leczniczy NovoEight® może być stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A we wszystkich grupach wiekowych. Ponadto w analizie uwzględniono wskazanie: wywoływanie tolerancji immunologicznej u dzieci z hemofilią A powikłaną nowopowstałym inhibitorem.

Ze względu na brak badań porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego NovoEight® z alternatywną opcją terapeutyczną: produktem leczniczym Advate® w oparciu o punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej konstrukcja dokumentu obejmuje odrębne przeglądy systematyczne dla każdej z wymienionych interwencji oraz porównanie obu ww. opcji terapeutycznych w zakresie parametrów farmakokinetycznych i bezpieczeństwa stosowania. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenie wnioskowania odnośnie bezpieczeństwa – analizę przeprowadzono na podstawie obserwacji po pojedynczej dawce każdego z produktów leczniczych.

Analizę i wnioskowanie oparto zatem na badaniach (lub poszczególnych fazach badań) typu *single-arm* oraz badaniach obserwacyjnych przeprowadzanych w warunkach rutynowej praktyki klinicznej (w tym kohortowych). Badania obserwacyjne, poza brakiem grupy kontrolnej cechowały się niepełnym raportowaniem wyników w zakresie efektywności klinicznej.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku przeglądu badań z zastosowaniem NovoEight® na dzień powstawania analizy badanie w grupie nieleczonej uprzednio czynnikami krzepnięcia znajduje się w toku. Niemniej produkt został dopuszczony do obrotu przez EMA w szerokiej populacji pacjentów z hemofilią typu A we wszystkich grupach wiekowych. Należy również podkreślić, że przytoczone dowody naukowe dla populacji pacjentów wcześniej leczonych świadczą o dużej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa zastosowanej interwencji.

Biorąc pod uwagę powyższe, również w przegląd badań z zastosowaniem Advate® przeprowadzono bez zawężania do populacji pacjentów nieleczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII. Kryterium wykluczenia dotyczyło jedynie stopnia nasilenia choroby – wykluczano badania, w których populację docelową stanowili wyłącznie pacjenci z hemofilią inną niż ciężka. Niemniej jednak włączeniu do przeglądu podlegały również badania, w których przynajmniej część pacjentów cierpiała na ciężką hemofilię A, a sposób przedstawienia wyników uniemożliwiał wyodrębnienie wyników dla tej subpopulacji pacjentów. Zatem rozbieżność w kryteriach włączenia

do części badań z zastosowaniem Advate® vs badania z zastosowaniem NovoEight®, do których włączono pacjentów wyłącznie z ciężką hemofilią A stanowi istotne ograniczenie w zakresie porównywania efektywności klinicznej obu opcji terapeutycznych.

Wydaje się, że istotnym ograniczeniem badań z zastosowaniem produktu leczniczego Advate® w populacji mieszanej jest również sposób raportowania wyników – łącznie dla całej populacji włączonej do badań. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, iż średnia wieku w poszczególnych badaniach w większości nie przekraczała wnioskowanej granicy 26 roku życia.

Autorzy niniejszego przeglądu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu doniesień oraz ryzyko związane z upublicznianiem jedynie wybiórczych danych odnośnie efektywności klinicznej poszczególnych produktów leczniczych.

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

Ze względu na sposób zaindeksowania ocenianej interwencji oraz interwencji alternatywnych w poszczególnych bazach informacji medycznej przygotowano wspólną strategię wyszukiwania dla produktów leczniczych: NovoEight® i Advate®.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz języka publikacji. W celu ograniczenia liczby rekordów zastosowano ograniczenie odnośnie jednostki chorobowej (hemofilia A) oraz w bazie Embase do artykułów już opublikowanych, artykułów w fazie „in press” oraz „in process”.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, to jest doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych. Ponadto, przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrials.gov, celem identyfikacji dodatkowych badań z zastosowaniem produktu leczniczego NovoEight®, których wyniki nie zostały dotychczas opublikowane.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy NovoEight® z z koncentratem rekombinowanego czynnika VIII – Advate® w oparciu o punkty końcowe istotne z punktu widzenia jednostki chorobowej (hemofilia A). Nie odnaleziono także adekwatnych badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. Odnaleziono natomiast badanie *Martinowitz 2011* porównujące parametry farmakokinetyczne produktów leczniczych NovoEight® i Advate® oraz bezpieczeństwo stosowania obu produktów. Ze względu na fakt, iż jest to jedyne zidentyfikowane badanie porównujące obie interwencje, zdecydowano o jego uwzględnieniu w głównej części analizy efektywności klinicznej.

Dodatkowo, celem przedstawienia pełnych danych dotyczących efektywności klinicznej wymienionych produktów zdecydowano o przygotowaniu odrębnych przeglądów systematycznych badań z zastosowaniem produktów leczniczych NovoEight® i Advate®.

Proces systematycznego wyszukiwania i selekcji badań pozwolił na zidentyfikowanie i włączenie:

- a) 14 publikacji (dotyczących 4 badań klinicznych) do analizy porównawczej profilu farmakokinetycznego i bezpieczeństwa leku NovoEight® vs Advate® oraz do przeglądu systematycznego dla produktu leczniczego NovoEight®;
- b) 19 publikacji (dotyczących 14 badań klinicznych) zostało włączonych do przeglądu systematycznego dla produktu leczniczego Advate®.

11.2. Wybór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTM [14], dotyczącymi oceny technologii medycznych (HTA), analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie do wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

W Polsce w leczeniu pacjentów z hemofilią A wykorzystuje się preparaty osoczopochodne i rekombinowane. Dotychczas, w ramach obowiązującego programu lekowego, w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi finansowane są koncentraty rekombinowanego czynnika VIII, co najmniej II generacji. W ramach aktualnego programu lekowego profilaktykę pierwotną stosuje się u dzieci ≤ 18 lat [29]. Zgodnie ze zmianami proponowanymi przez Zleceniodawcę możliwość stosowania koncentratu rekombinowanego czynnika VIII co najmniej II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień otrzymaliby wszyscy pacjenci do ukończenia 26 r.ż [30].

Zatem uwzględniając powyższe, jako potencjalną interwencję alternatywną należy rozważyć dopuszczone do obrotu w Polsce i znajdujące się w aktualnym *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.* [29] (leki dostępne w ramach programu lekowego) produkty lecznicze: Kogenate® Bayer (II generacja) oraz Advate® (III generacja).

W celu identyfikacji koncentratów czynnika VIII, które udostępniane były pacjentom w ramach programu lekowego w latach 2013 – 2014 przeanalizowano specyfikacje istotnych warunków zamówień [31, 32, 33, 34, 35] oraz wyniki postępowań o udzieleniu zamówień publicznych przeprowadzonych w trybie przetargu nieograniczonego na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii [36, 37, 38, 39, 40,]. Uzyskane dane wykazały, iż wszystkie ogłoszone przetargi na dostawę rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji wyłoniły jako autora najkorzystniejszej oferty firmę Baxter, producenta produktu leczniczego Advate®, natomiast podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Kogenate® Bayer nie był oferentem w żadnym z przytoczonych postępowań. Również dane z komunikatów DGL (NFZ) dotyczące wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w przedziale czasowym wrzesień 2013 – sierpień 2014 r.[41] świadczą, iż jedynym stosowanym koncentratem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji w okresie wrzesień 2013 – sierpień 2014 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” był produkt leczniczy Advate®.

Dodatkowo należy podkreślić, że produkt leczniczy NovoEight® jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia trzeciej generacji, z procesu przygotowania, produkcji i formulacji którego wyeliminowano dodatek jakichkolwiek komponentów osoczopochodnych zarówno ludzkich, jak

i zwierzęcych. Natomiast produkt leczniczy Kogenate® Bayer (rekombinowany czynnik krzepnięcia drugiej generacji) produkowany jest z wykorzystaniem albumin zwierzęcych, z wyeliminowaniem albumin ludzkich.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji wybrano koncentrat rekombinowanego czynnika VIII trzeciej generacji - Advate®.

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią nowozdiagnozowani pacjenci z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem odporności) w wieku ≤ 26 lat, nieleczeni wcześniej z użyciem osoczopochodnych czynników krzepnięcia, kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień, zgodnie z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” wraz ze amianami proponowanymi przez Zleceniodawcę.

Zgodnie z przyjętym założeniem do przeglądu włączano badania, w których populację docelową stanowili bądź wyłącznie pacjenci z ciężką postacią hemofilii A bądź z hemofilią A w stopniu ciężkości od łagodnej do ciężkiej lub od umiarkowanej do ciężkiej, w przypadku gdy sposób przedstawienia wyników uniemożliwiał ekstrakcję wyników jedynie dla pacjentów stanowiących przedmiot niniejszej analizy.

Zdecydowano również o uwzględnieniu pacjentów z całego zakresu wiekowego, mimo, iż górny zakres wieku populacji docelowej niniejszej analizy to 26 lat. Należy mieć jednak na uwadze, iż hemofilia A jest chorobą rzadką i badania kliniczne projektowane są bądź na populację pediatryczną bądź mieszaną, ewentualnie z uwzględnieniem jedynie pacjentów dorosłych. Zatem by nie pominąć danych dotyczących efektywności klinicznej ocenianej interwencji bądź komparatora u pacjentów w przedziale wiekowym 18-26 lat należało włączyć również wszystkie dostępne próby kliniczne, w których populację docelową stanowią pacjenci w wieku >18 lat.

W wyniku trudności z wyodrębnieniem wyników dla populacji nowozdiagnozowanych pacjentów nie leczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi zdecydowano o przedstawieniu badań uwzględniających zarówno pacjentów nie przyjmujących wcześniej czynnika VIII jak i leczonych koncentratami osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.

Należy podkreślić, iż w przypadku produktu leczniczego NovoEight®, iż badanie z zastosowaniem turoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII znajduje się aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów (*Guardian™4*,

NCT01493778). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej niedawno, w listopadzie 2013 r., a badania kliniczne na populacji pacjentów leczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII, niezbędne do dopuszczenia do obrotu w szerokim wskazaniu tj. „leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII), w każdej grupie wiekowej”, przeprowadzono zgodnie z wytycznymi EMA.

W przypadku produktu leczniczego Advate® próby kliniczne, do których włączono jedynie pacjentów nieleczonych wcześniej bądź leczonych w minimalnym stopniu to badanie typu *single-arm* (Auerswald 2012) oraz 3 duże badania kohortowe przeprowadzone w oparciu o rejestry pacjentów z hemofilią, zatem mające duże odniesienie do populacji generalnej.

Okres obserwacji w badaniach włączonych do obu przeglądów wydaje się wystarczający do oceny efektów zdrowotnych (w oparciu o roczny wskaźnik krwawień, odpowiedź hemostatyczną) oraz profilu bezpieczeństwa zastosowanych interwencji. Dla turoktokogu alfa wynosi on 75-85 EDs oraz 90 miesięcy w fazie *extention* natomiast w przypadku oktokogu alfa w zależności od badania wynosił od 75 EDs (6 msc) do 4 lat. Należy w tym miejscu podkreślić, iż najważniejszym punktem końcowym z perspektywy bezpieczeństwa stosowania koncentratów czynnika VIII jest wystąpienie inhibitora czynnika VIII. Szacuje się, że występuje on najczęściej w trakcie pierwszych 20 EDs.

Sposób dawkowania produktów leczniczych objętych analizą, zastosowany we włączonych badaniach jest zbieżny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatów: NovoEight® i Advate®.

Wyboru punktów końcowych, w oparciu o które oceniano efektywność kliniczną w niniejszej analizie dokonano uwzględniając wytyczne ekspertów *European Medicines Agency* oraz *European Hematology Association*.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych do analizy efektywności klinicznej produktu leczniczego NovoEight®: włączono: 1 badanie kliniczne z dawkowaniem sekwencyjnym i zastosowanym okresem *wash-out* – *Martinowitz 2011* (IIC) uwzględnione w porównaniu profilu farmakokinetycznego ocenianej interwencji vs interwencja alternatywna (Advate®) oraz 3 wieloośrodkowe badania typu *single-arm* (oznaczone były numerem IVC wg klasyfikacji AOTM) włączone do przeglądu badań z zastosowaniem produktu leczniczego NovoEight®: *Guardian™1*, *Guardian™3*, *Guardian™2*).

W przeglądzie badań dla produktu leczniczego Advate® uwzględniono 2 badania kliniczne (*Tarantino 2004*, *Valentino 2012*), których przynajmniej jeden z etapów stanowił randomizowaną próbę kliniczną. Ww. badania zostały ocenione na 3 i 2 punkty w skali Jadad, co oznacza, iż charakteryzują się odpowiednio średnią i niską wiarygodnością. W badaniu klinicznym *Valentino 2012* zastosowano randomizację blokową, natomiast autorzy badania *Tarantino 2004* nie przedstawili opisu randomizacji. Drugi etap badania *Tarantino 2004* oraz I etap badania *Valentino 2012* to prospektywne badania kliczne typu *single-arm* (IVC).

Pozostałe badania to: jednośrodkowe badanie interwencyjne z grupą kontrolną (IIC) (Takedani 2010), wielośrodkowe prospektywne próby kliniczne bez grupy kontrolnej (IVC) (Negrier 2008, Zhang 2011, Auerswald 2012, Blanchette 2008), badania prospektywne obserwacyjne bez grupy kontrolnej (IVC) (Den Uijl 2009, ADVATE PASS, AHEAD study) oraz badania prospektywne obserwacyjne kohortowe (IIIB) (Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014, Hay 2014), w których jedną z kohort stanowili pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Advate®.

Zgodnie z wytycznymi AOTM wiarygodność badania obserwacyjnego powinna zostać oceniona z użyciem kwestionariusza NOS (The Newcastle-Ottawa Scale). Do badań zaprojektowanych w metodyce pozwalającej na przeprowadzenie oceny z zastosowaniem wymienionej skali należą badania: Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014 oraz Hay 2014.

Populację pacjentów uczestniczących w badaniu Calvez 2014 należy uznać za reprezentatywną pod względem ekspozycji na oceniany czynnik. Do badania zakwalifikowano pacjentów z ciężką hemofilią A (aktywność czynnika VIII <0,01 IU/ml). Mediana wieku wśród dzieci stosujących produkt leczniczy Advate® wynosi 9 lat. Dzieci urodzone ≥ 2000 roku nie były leczone wcześniej z użyciem czynnika VIII. Dzieci urodzone w latach 1991 – 1999 przyjmowały czynnik VIII <4 EDs. Za najważniejszy czynnik zakłócający, determinujących stan zdrowia pacjentów uznano defekt genu F8.

Populacja pacjentów stosujących produkt leczniczy Advate® była zbliżona pod względem wysokiego ryzyka defektu genu F8 do populacji stosującej produkt leczniczy Recombinate®/Bioclata® i ReFacto®. Wśród pacjentów stosujących Kogenate® FS/Helixate® NexGen obserwowano niższe niż w grupie Advate® odsetki pacjentów z niskim ryzykiem defektu genu F8 (30,9% vs 17,1%).

Wśród pacjentów leczonych Advate® obserwowano niższe niż wśród osób stosujących Kogenate® FS/Helixate® NexGen i ReFacto® odsetki pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia defektu genu F8 (63,9% vs 76,6-77,8%). Grupa leczona Advate® jest zbliżona pod względem niniejszego czynnika do osób stosujących produkt Recombinate/Bioclata (63,9% vs 72,9%).

W związku z powyższym nie można jednoznacznie stwierdzić że porównywane produkty lecznicze są zbliżone pod względem najważniejszego czynnika zakłócającego czyli ryzyka wystąpienia defektu genu F8. Podobną zależność obserwowano podczas oceny interwencji pod względem dodatkowych czynników zakłócających takich jak rasa, predyspozycje rodzinne oraz zastosowane wcześniej, intensywne leczenie.

Biorąc powyższe pod uwagę nie przyznano punktów dla badania Calvez 2014 w zakresie czynników zakłócających. Ponadto obniżono punktację w części dotyczącej oceny efektów zdrowotnych ze względu na to iż, odsetek pacjentów utraconych z badania był wysoki i wyniósł 38,4%. Podsumowując, Calvez 2014 otrzymało 6 na 9 możliwych punktów skali NOS, co oznacza, iż badanie cechuje umiarkowana wiarygodność.

Populację pacjentów uczestniczących w badaniu RODIN można uznać za reprezentatywną. Do udziału w badaniu zakwalifikowano 606 pacjentów, mediana wieku dzieci uczestniczących w

badaniu zawiera się w zakresie od 4,6-9,3 roku. W badaniu uczestniczą pacjenci z ciężką hemofilią A (aktywność czynnika VIII <0,01 IU/ml), nieleczone wcześniej z użyciem czynnika VIII.

Punktacja w badaniu *RODIN* została obniżona w części oceniającej dodatkowe czynniki zakłócające takie jak hemofilia zatwierdzona w rodzinie. Wśród pacjentów stosujących produkt *Advate*® niniejszy czynnik zakłócający nie wystąpił u 45,2% dzieci, natomiast wśród pacjentów stosujących preparaty drugiej generacji u 63,9%. Badanie otrzymało 8 na 9 możliwych punktów w skali NOS, co oznacza iż, cechuje je wysoka wiarygodność.

W badaniu *Collins 2014* stwierdzono reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na oceniany czynnik. Populację pacjentów stanowią dzieci w wieku od 7 do 10 lat (mediana) z ciężką hemofilią A. Kryterium wyłączenia z badania było przyjmowanie więcej niż jednego produktu w trakcie pierwszego roku leczenia. Punktacja w niniejszej skali została obniżona z powodu odsetka pacjentów utraconych z badania wynoszącego 13% oraz braku informacji na temat sposobu oceny punktów końcowych. Badanie *Collins 2014* otrzymało 7 na 9 punktów w skali NOS, co oznacza iż cechuje je umiarkowana wiarygodność.

W badaniu *Hay 2014* uczestniczą dorośli oraz dzieci z ciężką hemofilią A. Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu wynosi od 22 do 25 lat. Do badania zakwalifikowano pacjentów, u których zmieniono produkt leczniczy na *Advate*® i pacjenci kontynuujący leczenie pierwotnie stosowanym produktem.

Punktacja w skali NOS dla badania *Hay 2014* została obniżona dla części dotyczącej występowania głównych oraz dodatkowych czynników zakłócających. W oparciu o przedstawioną w badaniu charakterystykę wyjściową pacjentów nie możemy wnioskować o porównywalności ocenianych populacji. Dodatkowo punktacja w skali NOS została obniżona z powodu wysokiej utraty pacjentów z badania na skutek różnych przyczyn wynoszącej ok. 32%.

Badanie *Hay 2014* otrzymało 6 na 9 możliwych punktów skali NOS, co oznacza, iż cechuje je umiarkowana wiarygodność.

Ze względu jednak na meodykę pozostałych włączonych do przeglądu badań obserwacyjnych, a przede wszystkim brak grupy odniesienia, której właściwe dobranie ma zasadnicze znaczenie dla wiarygodności wyników uznano, iż, kwestionariusz NOS nie jest adekwatny do oceny włączonych badań obserwacyjnych. W związku z powyższym ocena jakości danych została przedstawiona w sposób opisowy, z zaznaczeniem ograniczeń wynikających z tego typu oceny.

11.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące bazy:

- Medline przez Pubmed
- Embase;
- Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);
- CRD (Center for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniu 09.12.2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono przeglądów bezpośrednio odnoszących się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (NovoEight®), w niniejszym rozdziale uwzględniono przeglądy dotyczące zastosowania różnych koncentratów czynnika VIII, w których wyniki najczęściej zostały przedstawione łącznie, bez podziału na poszczególne preparaty. Biorąc pod uwagę dużą liczbę rekordów dotyczących przeglądów systematycznych w obrębie analizowanej jednostki chorobowej zdecydowano o wprowadzeniu limitu czasowego – w analizie uwzględniono przeglądy opublikowane w latach 2011-2014. Za graniczną dolną datę przedziału czasowego umownie wybrano rok 2011. Jest to data opublikowania badania *Martinowitz 2011*, w którym po raz pierwszy podano pacjentom turoktokog alfa.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 18 przeglądów systematycznych (20 publikacji) związanych z zastosowaniem koncentratów czynnika VIII w populacji pacjentów z hemofilią typu A (w tym z ciężką hemofilią A) w profilaktyce, leczeniu krwawień oraz ITI i spełniających formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym.

Poniżej zestawiono uwzględnione w niniejszym rozdziale przeglądy systematyczne (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

1. *Aledort L.M., Navickis R.J., Wilkes M.M. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A meta-analysis of prospective clinical studies (2011) [2];*
2. *Eckhardt C.L., van der Bom J.G., van der Naald M., Peters M., Kamphuisen P.W., Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review (2011) [7];*
3. *Franchini M., Lippi G. Immune tolerance induction for patients with severe hemophilia A: a critical literature review (2011) [9];*
4. *Iorio A., Marchesini E., Marucci M., Stobart K., Chan A.K.C. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B (review) (2011) [12];*
5. *Berntorp E., Astermark J., Baghaei F., Bergqvist D., Holmström M., Ljung R., Ljungberg B., Nilstun T., Norlund A., Palmblad J., Petrini P., Stigendal L., Säwe J., Lindblom J., Syversson A., Anell A., Lee C.A., Makris M., Tjønnfjord G.E., Wahlin A. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease A Systematic Review (2011) [5] oraz publikacja do raportu HTA: *Berntorp E., Astermark J., Baghaei F., Bergqvist D., Holmstrom M., Ljungberg B., Norlund A., Palmblad J., Petrini P., Stigendal L., Sawe J. Treatment of haemophilia A and B**

- and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment (2012) [3];
6. Berntorp E., Halimeh S., Gringeri A., Mathias M., Escuriola C., Perez R. Management of bleeding disorders in children (2012) [4];
 7. Coppola A., Franchini M., Makris M., Santagostino E., Di Minno G., Mannucci P.M. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies (2012) [6];
 8. Franchini M., Markis M., Santagostino E., Coppola A., Mannucci P.M. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: systematic review of prospective studies (2012) [10];
 9. Franchini M., Tagliaferri A., Mengoli C., Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review (2012) [11] oraz update do przeglądu: Franchini M., Coppola A., Rocino A., Santagostino E., Tagliaferri A., Zanon E., Morfini M., Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) Working Group. Systematic Review of the Role of FVIII Concentrates in Inhibitor in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A: A 2013 Update (2013) [8];
 10. Gouw, S. C., d. van, J. Oldenburg, J. Astermark, G. de, M. Margaglione, A. R. Thompson, H. van, J. Boekhorst, C. H. Miller, C. le, and d. van. 2012. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 119:2922-2934 [28];
 11. Xi M., Makris M., Marcucci M., Santagostino E., Mannucci P.M. Iorio A. Inhibitor in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression (2013) [13];
 12. Ar, M. C., I. Vaide, E. Berntorp, and S. Bjorkman. 2014. Methods for individualizing factor VIII dosing in prophylaxis. *Eur J Haematol Suppl*. 76:16-20 [17];
 13. Athale, A. H., M. Marcucci, and A. Iorio Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. *Cochrane. Database. Of Systematic. Reviews* (2014) [18];
 14. Castro, H. E., M. F. Briceno, C. P. Casas, and J. D. Rueda, The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review (2014) [19];
 15. Laros-van Gorkom., C. Falaise, and J. Astermark. Immunosuppressive agents in the treatment of inhibitors in congenital haemophilia A and B—a systematic literature review (2014) [20];
 16. Osooli, M. and E. Berntorp. Inhibitors in haemophilia: what have we learned from registries? A systematic review (2014) [21];
 17. Saulyte, T. and C. Stee. On-demand treatment in persons with severe haemophilia. (2014) [22];
 18. van, Velzen., M. Peters, d. van, and K. Fijnvandraat. 2014. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review [23].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę przeglądów uwzględnionych w analizie.

Tabela 113.
Zestawienie badań włączonych do przeglądów systematycznych

Przegląd	Opis
Aledort 2011 [2]	<p>Cel: Porównanie częstości występowania <i>de novo</i> inhibitora przeciwko czynnikowi VIII po zastosowaniu rekombinowanego czynnika VIII o pełnej długości (FL-rFVIII, <i>full-length recombinant FVIII</i>) vs rekombinowanego czynnika VIII pozbawionego domeny B (BDD-rFVIII, <i>B-domain deleted recombinant FVIII</i>) u pacjentów z hemofilią A leczonych wcześniej.</p> <p>Metodyka: W przeglądzie uwzględniono 29 prospektywnych badań klinicznych z zastosowaniem FL-rFVIII lub BDD-rFVIII w populacji pacjentów z hemofilią A leczonych wcześniej. Przeprowadzono meta-analizę wyników przedstawionych we włączonych do przeglądu badaniach osobno dla każdej analizowanej interwencji.</p> <p>Wnioski: Przeprowadzona meta-analiza włączonych badań wskazuje na możliwe różnice w częstości występowania inhibitora przeciwko czynnikowi VIII <i>de novo</i> po zastosowaniu różnych rekombinowanych czynników VIII. Wyniki badań pozwalają stwierdzić, iż stosowanie BDD-rFVIII jest związane z istotnie 7-krotnie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek inhibitora oraz 11-krotnie większym ryzykiem wystąpienia inhibitora o wysokim mianie niż stosowanie FL-rFVIII.</p> <p>Sponsor: częściowe finansowanie przez Baxter BioScience</p>
Eckhardt 2011 [7]	<p>Cel: Określenie wpływu zabiegów operacyjnych na ryzyko wystąpienia inhibitora związanego z intensywnym leczeniem czynnikiem VIII w porównaniu do leczenia krwawień i profilaktycznego stosowania czynnika VIII.</p> <p>Metodyka: Systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania kohortowe oraz 3 badania typu <i>case-control</i>, w których analizowano wyniki uzyskane przez 342 pacjentów z powikłaną inhibitorem hemofilią A w odniesieniu do 957 pacjentów z hemofilią A ogółem.</p> <p>Wnioski: Intensywne leczenie czynnikiem VIII w trakcie zabiegów chirurgicznych związane jest z wyższym ryzykiem wystąpienia inhibitora u pacjentów z hemofilią A w porównaniu do stosowania czynnika VIII w leczeniu krwawień lub profilaktyce.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
Franchini 2011 [9]	<p>Cel: Określenie znaczenia indukcji tolerancji immunologicznej (ITI-<i>immune tolerance induction</i>) u pacjentów z ciężką hemofilią A.</p> <p>Metodyka: Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie PubMed. Do przeglądu włączono badania opublikowane w okresie styczeń 1980-maj 2011. Łącznie w opracowaniu uwzględniono 22 badania analizujące wpływ preparatów zawierających czynnik VIII na częstość występowania inhibitora oraz eliminację inhibitora w procesie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią typu A.</p> <p>Wnioski: Analiza dostępnych dowodów naukowych wskazuje, iż jedynym sposobem osiągnięcia tolerancji antygenowo-specyficznej na czynnik VIII u pacjentów z ciężką hemofilią A powikłaną inhibitorem jest indukcja tolerancji immunologicznej. Nie wykazano związku pomiędzy stosowaniem preparatów zawierających czynnik VIII a wystąpieniem inhibitora oraz eliminacją inhibitora w procesie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią typu A. Metodą leczenia hemofilii A z wyboru pozostaje zgodnie z dostępnymi dowodami klinicznymi rekombinowany czynnik VIII.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
Iorio 2011 [12]	<p>Cel: Ocena efektywności koncentratów czynników krzepnięcia podawanych profilaktycznie pacjentom z hemofilią typu A lub B.</p> <p>Metodyka: Wyszukiwanie przeprowadzono w rejestrze: <i>Cochrane Cystic Fibrosis and</i></p>

Przegląd	Opis
	<p><i>Genetic Disorders Group's Coagulopathies Trials Register</i> oraz bazach: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL. W przeglądzie uwzględniono badania RCT lub quasi-randomizowane. Łącznie do opracowania włączono 6 badań klinicznych, w tym 5 badań, w których analizowano koncentrat czynnika VIII przynajmniej w jednym z ramion terapeutycznych.</p> <p>Dwa badania porównywały leczenie profilaktyczne vs podanie leku na żądanie (<i>on-demand treatment</i>) u dzieci z hemofilią. Wyniki tych badań analizowano w postaci meta-analizy ilościowej. Kolejne 3 badania analizowały leczenie u pacjentów z hemofilią A: jedno porównywało profilaktykę z zastosowaniem czynnika VIII z placebo, dwa zaś porównywały różne schematy profilaktyczne. Jedno badanie oceniało dwa schematy profilaktyczne u pacjentów z hemofilią typu B.</p> <p>Wnioski: Wyniki badań sugerują, że profilaktyczne zastosowanie czynników krzepnięcia w porównaniu do leczenia na żądanie jest skuteczniejsze w zachowaniu funkcji stawów u dzieci z hemofilią. Profilaktyczne zastosowanie czynników krzepnięcia zmniejsza częstość krwawienia stawów oraz częściowo zapobiega lub spowalnia rozwój artropatii.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
<p>Berntorp 2012 [4]</p>	<p>Cel: Porównanie częstości występowania inhibitora przeciwko czynnikowi VIII po zastosowaniu koncentratów rekombinowanego czynnika VIII (rFVIII, <i>recombinant FVIII</i>) vs osoczopochodnego kompleksu czynnik VIII/czynnik von Willebranda (pdVWF/FVIII, <i>von Willebrand factor-containing plasma-derived FVIII</i>) u pacjentów z hemofilią A wcześniej nieleczonych.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań jednoramiennych i porównawczych o wielkości próby > 10 pacjentów z hemofilią leczonych rFVIII lub pdVWF/FVIII.</p> <p>Wnioski: Zgodnie z wynikami 24 badań typu <i>single-arm</i> włączonych do przeglądu u pacjentów leczonych z użyciem rFVIII istotnie częściej niż u pacjentów leczonych pdVWF/FVIII odnotowywano pojawienie się inhibitora. Wyniki 6 badań włączono do meta-analizy, której wynik potwierdził większą szansę wystąpienia inhibitora po leczeniu rFVIII w porównaniu do pdVWF/FVIII. Zatem można stwierdzić, iż istnieje statystycznie istotny związek pomiędzy stosowaniem rFVIII a wystąpieniem inhibitora u pacjentów z hemofilią nieleczonych wcześniej.</p> <p>Sponsor: Grifols S.A.</p>
<p>Berntorp 2011 [5] Berntorp 2012 [3]</p>	<p>Cel: Ocena profilaktycznego stosowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii A, B i chorobie von Willebranda w krótkim i długim okresie obserwacji oraz ocena efektywności klinicznej koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa (rFVIIa) i aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny (aPCC – <i>activated prothrombin complex concentrate</i>) w leczeniu ostrych epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A i B powikłaną inhibitorem.</p> <p>Metodyka: Przeprowadzone wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku angielskim, szwedzkim, duńskim i norweskim odnalezione w bazach: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</i>, <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, <i>the NHS Database of Abstracts and Reviews of Effects (DARE)</i>, PubMed oraz Embase, opublikowane w latach 1985-2010. Do przeglądu włączono: 27 badań oraz 7 przeglądów dotyczących hemofilii A; 4 badania dotyczące hemofilii B, 9 badań odnoszących się do długiego okresu obserwacji dla hemofilii A i B, 24 badania oraz 16 przeglądów dla rFVIIa i aPCC (tzw. <i>Bypass product</i>), 24 badania oraz 8 przeglądów dla zagadnienia „indukcja tolerancji immunologicznej”, a także 18 badań oraz 4 przeglądy dotyczące choroby Willebranda.</p> <p>Wnioski: W oparciu o odnalezione badania kliniczne uznano, iż koncentrat czynnika VIII jest skuteczny w leczeniu ostrych epizodów krwawienia oraz w zapobieganiu krwawienia w trakcie zabiegów chirurgicznych. Nieliczne odnalezione badania RCT wskazują na fakt, iż wczesne wprowadzenie profilaktyki z użyciem koncentratu czynnika VIII może zapobiegać rozwojowi artropatii hemofilowych w późniejszym życiu. Należy mieć na uwadze brak dowodów klinicznych dla długiego okresu obserwacji pozwalających na ustalenie optymalnego dawkowania profilaktycznie stosowanych leków.</p> <p>W oparciu o wyniki kilku randomizowanych badań klinicznych, analizujących niewielką liczbę pacjentów można stwierdzić, że oba dostępne sposoby leczenia <i>bypass treatment</i> – rFVIIa oraz aPCC – są skuteczne w zapobieganiu i kontrolowaniu</p>

Przegląd	Opis
	<p>epizodów krwawienia (również podczas zabiegów chirurgicznych), u pacjentów z hemofilią A i B, u których występuje inhibitor. W oparciu o dostępne dowody naukowe, głównie badania retrospektywne bez grupy kontrolnej, stwierdzono, że stosowanie koncentratów FVIII/VWF jest skuteczne w leczeniu ostrych epizodów krwawienia u pacjentów z chorobą von Willebranda, którzy nie odpowiedzieli na leczenie z użyciem desmopresyny.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
<p>Coppola 2012 [6]</p>	<p>Cel: Identyfikacja częstości oraz rodzaju zakrzepowych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z hemofilią A, B oraz chorobą von Willebranda leczonych koncentratami czynników krzepnięcia.</p> <p>Metodyka: Systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE i Scopus. Do przeglądu włączono 71 badań, w tym 45 dotyczących hemofilii A, w których pacjenci leczeni byli koncentratem czynnika VIII.</p> <p>Wnioski: Dane pochodzące z badań prospektywnych pozwalają stwierdzić, że ryzyko wystąpienia zakrzepowych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych koncentratem czynników krzepnięcia jest małe. Najczęstsze zdarzenie niepożądane to zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
<p>Franchini 2012 [10]</p>	<p>Cel: Ocena rodzaju i częstości występowania nie-zakrzepowych i nie-związanych z pojawieniem się inhibitora zdarzeń niepożądanych u pacjentów z hemofilią A, B lub chorobą von Willebranda leczonych z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia.</p> <p>Metodyka: Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE oraz SCOPUS. Do przeglądu włączono badania prospektywne opublikowane w latach 1990-2011, w których wielkość próby ≥ 10 pacjentów. W przeglądzie uwzględniono 65 badań, w tym 44 analizujące pacjentów z hemofilią A, 11 pacjentów z hemofilią B oraz 10 z chorobą von Willebranda.</p> <p>Wnioski: Wyniki odnalezionych badań prospektywnych pozwalają stwierdzić, że zarówno ciężkie, jak i mniej ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem koncentratów czynników krzepnięcia występują rzadko. Nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych z użyciem osoczopochodnych i rekombinowanych czynników krzepnięcia.</p> <p>Sponsor: brak</p>
<p>Franchini 2012 [11] Franchini 2013 [8]</p>	<p>Cel: Ocena częstości występowania inhibitora czynnika VIII u pacjentów wcześniej nieleczonych z hemofilią A, u których stosowano rekombinowany (rFVIII) vs osoczopochodny czynnik VIII (pdFVII).</p> <p>Metodyka: Wyszukiwanie badań przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE i SCOPUS. W przeglądzie uwzględniono 25 (w aktualizacji 28) prospektywnych badań klinicznych. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania inhibitora pomiędzy analizowanymi czynnikami.</p> <p>Wnioski: Wyniki meta-analizy wskazują na fakt, iż typ stosowanego w leczeniu hemofilii A czynnika VIII (rFVIII vs pdFVIII) u pacjentów wcześniej nieleczonych nie wpływa na częstość wystąpienia inhibitora.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
<p>Gouw 2012 [28]</p>	<p>Cel: Ocena związku pomiędzy wystąpieniem inhibitora czynnika VIII u pacjentów z ciężką hemofilią A przyjmujących koncentraty czynnika VIII a mutacją genu F8.</p> <p>Metodyka: Systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science, CINAHL, Academic Search Premier i ScienceDirect. W analizie uwzględniono obserwacyjne badania kohortowe.</p> <p>Wnioski: Wynik meta-analizy potwierdza tezę, że mutacje genu F8 stanowią ważny czynnik determinujący wystąpienie inhibitora czynnika VIII. Największe ryzyko wystąpienia inhibitora czynnika VIII wiąże się z obecnością dużych delecji oraz mutacji nonsensownych.</p>

Przegląd	Opis
<p>XI 2013 [13]</p>	<p>Sponsor: brak danych</p> <p>Cel: Ocena ryzyka pojawienia się inhibitora związanego ze stosowaniem czynników VIII (FVIII) u wcześniej leczonych pacjentów z hemofilią A.</p> <p>Metodyka: Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library. Do przeglądu włączono badania prospektywne i retrospektywne opublikowane w latach 2001-2013, w których wielkość próby ≥ 25 pacjentów. W meta-analizie uwzględniono 31 badań analizujących efektywność czynnika VIII u wcześniej leczonych pacjentów z hemofilią A.</p> <p>Wnioski: Przeprowadzona meta-analiza potwierdziła niskie ogólne ryzyko pojawienia się inhibitora <i>de novo</i> u pacjentów wcześniej leczonych z hemofilią A. Ponadto, nie wykazano żadnych istotnych czynników ryzyka (w tym zastosowanego typu czynnika VIII) mających istotny wpływ na pojawienie się inhibitora.</p> <p>Sponsor: Badanie otrzymało wsparcie finansowe jako część projektu EUHASS (projekt wspierany przez UE oraz otrzymujący dodatkowe wsparcie od firm: Baxter, Bayer, Biotest, CSL Behring, Grifols, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer).</p>
<p>Ar 2014 [17]</p>	<p>Cel: Ocena zindywidualizowanej profilaktyki z zastosowaniem czynnika VIII u pacjentów z ciężką hemofilią A.</p> <p>Metodyka: Systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono w bazie PubMed, w celu odnalezienia badań typu RCT, prospektywnych badań kohortowych, kohortowych badań retrospektywnych, badań typu <i>case series</i> opublikowanych w latach 1971 – 2012 r.</p> <p>Wnioski: Wydaje się, że standardowa profilaktyka z zastosowaniem czynnika VIII u pacjentów z ciężką hemofilią A nie jest właściwym podejściem. Rekomendowane jest ustalanie dawkowania indywidualnie dla każdego z pacjentów, przy uwzględnieniu takich czynników jak: wiek, stan stawów, schorzenia współtowarzyszące, różnica w profilu farmakokinetycznym.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
<p>Athale 2014 [18]</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią A lub B, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora.</p> <p>Metodyka: Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w bazach: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Cystis Fibrosis and Genetic Disorders Group's Coagulopathies Trials Register i clinicaltrials.gov.</p> <p>Do przeglądu włączono randomizowane badania kliniczne, w których porównywano różne schematy stosowania ITI lub porównywano ITI z lekami omijającymi inhibitor w usuwaniu inhibitora czynnika VIII u pacjentów z wrodzoną hemofilią A lub B.</p> <p>Wnioski: Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności niskich i wysokich dawek koncentratów czynnika VIII w indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z ciężką hemofilią A.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
<p>Castro 2014 [19]</p>	<p>Cel: Ocena dowodów naukowych dotyczących różnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu hemofilii A w trakcie ostatnich 40 lat.</p> <p>Metodyka: Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w bazach: MEDLINE, EMBASE, Ovid, ACP Journal Club, Cochrane. Do przeglądu włączono inne przeglądy systematyczne, badania randomizowane, kohortowe, badania <i>case-control</i> i serie przypadków.</p> <p>Wnioski: Wyniki przeglądu wskazały na wzrastającą liczbę dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem (w tym wysokie dawki czynnika VIII oraz leki omijające inhibitor).</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
<p>Laros-van Gorkom 2014 [20]</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności terapii immunologicznej w leczeniu pacjentów z hemofilią A lub B, powikłaną odpowiednio inhibitorem czynnika VIII lub IX.</p>

Przegląd	Opis
	<p>Metodyka: Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w bazie Pubmed. Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, w przeglądzie uwzględniono jedynie serie przypadków i analizę pojedynczych przypadków.</p> <p>Wnioski: Wyniki przeglądu wskazują, że leki immunosupresyjne w kombinacji z koncentratem czynnika VIII lub IX może stanowić kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z hemofilią A lub B, powikłaną inhibitorem.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
<p>Osooli 2014 [21]</p>	<p>Cel: Ocena przydatności rejestrów pacjentów z hemofilią jako źródła danych dotyczących czynników prognostycznych wystąpienia inhibitora czynnika VIII oraz indukcji tolerancji immunologicznej.</p> <p>Metodyka: Szerokie wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: Web of Science, Pubmed, Cochrane Central, DARE, NHS Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment. W celu uzupełnienia danych przeprowadzono również wyszukiwanie w Google.</p> <p>Wnioski: Autorzy przeglądu podkreślają, że mimo, że rejestry stanowią bogate źródło danych dotyczących pacjentów z hemofilią to jednak mają istotne ograniczenia wśród których wymieniono potencjalne źródło błędów, koszty oraz małą liczbę pacjentów, która może zostać włączona biorąc pod uwagę fakt jak rzadkim schorzeniem jest hemofilia.</p> <p>Sponsor: Lund University, Region Scane</p>
<p>Saulyte-Trakymiene 2014 [22]</p>	<p>Cel: Krytyczna ocena wiedzy dotyczącej leczenia „na żądanie” u pacjentów z hemofilią A, bez inhibitora czynnika VIII</p> <p>Metodyka: Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie Pubmed w październiku 2011 r. Do przeglądu włączono badania, w których liczba pacjentów z z umiarkowaną lub łagodną hemofilią nie przekraczała 20%, a liczba pacjentów z inhibitorem – 10% populacji badania.</p> <p>Wnioski: Odnalezione dowody naukowe wskazują, że sukces leczenia „na żądanie” zależy m.in. od czasu jaki upływał po krwawieniu do podania leku, dawki leku niezbędnej do osłabnięcia hemostazy oraz częstotliwości i długości terapii. Jednocześnie wskazano na konieczność optymalizacji terapii zastępczej w leczeniu hemofilii A.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
<p>Van Velzen 2014 [23]</p>	<p>Cel: Ocena efektywności preparatów czynnika VIII zawierających czynnik von Willebranda u pacjentów z ciężką hemofilią A, u których wystąpił inhibitor czynnika VIII.</p> <p>Metodyka: Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library. Do przeglądu włączono randomizowane próby kliniczne, badania kohortowe oraz rejestry, do których włączono co najmniej 10 pacjentów z ciężką hemofilią A i w których oceniano skuteczność produktów leczniczych w indukcji tolerancji immunologicznej.</p> <p>Wnioski: Wyniki przeglądu systematycznego nie potwierdziły skuteczności koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik von Willebranda w indukcji tolerancji immunologicznej</p> <p>Sponsor: brak danych</p>

Ze względu na fakt, iż data publikacji badań z użyciem NovoEight® włączonych do niniejszego dokumentu przypada na lata 2013 – 2014 r., zatem nie mogły one zostać uwzględnione w żadnym z analizowanych powyżej przeglądów systematycznych. Wyniki przeglądu badań dla ocenianej interwencji potwierdzają jednakże wnioski autorów przeglądów, szczególnie w odniesieniu do wysokiej skuteczności rekombinowanych czynników VIII w leczeniu krwawień oraz niskiego ryzyka wystąpienia inhibitora czynnika VIII u leczonych pacjentów.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono przeglądów systematycznych uwzględniających turoctocog alfa jako jedną z opcji terapeutycznych u pacjentów z hemofilią A zdecydowano dodatkowo o przedstawieniu referencji 4 opracowań wtórnych. Prace te mimo, iż nie spełniają wymogów stawianych przeglądom systematycznym zawierają m.in. wykaz badań klinicznych z zastosowaniem ocenianej interwencji, a zakres danych ujętych w publikacjach pokrywa się z zakresem objętym niniejszą analizą (przebieg badań, dodatkowa ocena bezpieczeństwa, dodatkowe dane o skuteczności).

1. Ezban, M., K. Vad, and M. Kjalke. Turoctocog alfa (NovoEight) - from design to clinical proof of concept (2014) [24].
2. Haddley, K. Turoctocog alfa for the treatment of hemophilia A. (2014) [25].
3. Lentz, S. R., S. Seremetis, J. Staber, and R. Kulkarni. Turoctocog alfa and drug development for hemophilia A (2014) [26].
4. Vakil, N. H., N. Fujinami, and S. Martin-Stone. Turoctocog alfa for the treatment of hemophilia a (2014) [27].

Na podstawie zebranych danych autorzy powyższych opracowań wnioskuje, że turoctocog alfa charakteryzuje się bardzo dobrym profilem skuteczności i bezpieczeństwa zarówno w profilaktyce jak i leczeniu krwawień. Lek może być podawany w każdej grupie wiekowej, a międzynarodowy charakter przeprowadzonych badań klinicznych sugeruje, że oceniana interwencja jest efektywna w przypadku grup etnicznych, w których produkt leczniczy był stosowany. Autorzy podkreślają również konieczność oceny efektywności klinicznej turoctocogu alfa w długim okresie obserwacji dodając, że badania takie bądź już się rozpoczęły bądź są na etapie planowania.

11.6. Badanie *DiBenedetti 2014* [42]

W procesie wyszukiwania badań do niniejszej analizy odnaleziono badanie ankietowe *DiBenedetti 2014*. Głównym celem ww. badania była ocena doświadczeń i preferencji dorosłych chorych z hemofilią A oraz opiekunów dzieci z hemofilią A w zakresie przechowywania i trwałości koncentratów czynnika krzepnięcia VIII. Do badania włączono chorych z hemofilią A w wieku ok. 34 lat oraz opiekunów chłopców w wieku ok. 8 lat z ośrodków na terenie USA oraz Kanady. Dane dotyczące profilu demograficznego 101 ankietowanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 114.
Charakterystyka ankietowanych, biorących udział w badaniu *DiBenedetti 2014*

Cecha		<i>DiBenedetti 2014</i>		
		Pacjenci N=33	Opiekunowie N=68	Ogółem N=101
Płeć, n (%)	męska	33 (100)	12 (17,6)	45 (44,6)
	żeńską	0 (0)	56 (82,4)	56 (55,4)
Wiek, średnia w latach (SD)		33,9 (12,2)	38,2 (7,6)	bd
Rasa ⁴ , n (%)	azjatycka	0 (0)	1 (3,8)	1 (2,7)

Cecha		DiBenedetti 2014		
		Pacjenci N=33	Opiekunowie N=68	Ogółem N=101
	czarna	0 (0)	2 (7,7)	2 (5,4)
	hiszpańska	1 (9,1)	8 (30,8)	9 (24,3)
	biała	9 (81,8)	13 (50)	22 (59,5)
	inna	1 (9,1)	2 (7,7)	3 (8,1)
	bd	1	0	1

¹Dane dotyczące rasy dostępne jedynie dla ankietowanych z ośrodków na terenie USA.

Ponad 77% ankietowanych stosowało koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII min. II generacji tj. Advate® lub Kogenate® FS. Niemalże 80% respondentów stosowało aktualnie aplikowany koncentrat czynnika VIII przez co najmniej 2 lata. Deklarowany schemat dawkowania to trzy razy w tygodniu (56%), dwa razy w tygodniu (21%) oraz cztery lub więcej dni w tygodniu (17%).

W tabeli poniżej przedstawiono odpowiedzi ankietowanych w zakresie częstości zamawiania koncentratów czynnika VIII.

Tabela 115.
Częstość zamawiania koncentratów czynnika VIII (DiBenedetti 2014)

Częstość	DiBenedetti 2014 N=101
> 1 raz/miesiąc, %	7,9
1 raz/miesiąc, %	47,5
około 6 razy/rok, %	13,9
3-4 razy/rok, %	5,0
2 razy/rok	5,0
1 raz/rok	0,0
w razie potrzeby	15,8
nie sprecyzowano	5,0

¹Dane dotyczące rasy dostępne jedynie dla ankietowanych z ośrodków na terenie USA.

Dla niemal 28% uczestników badania największym wyzwaniem dotyczącym przechowywania produktów FVIII była konieczność planowania przechowywania czynnika VIII w warunkach chłodniczych w okresie wyjazdów zawodowych bądź podczas wakacji, a dla ok. 27% badanych największą niedogodnością była konieczność noszenia torby termoizolacyjnej z czynnikiem VIII po wyjściu z domu. Aż 53,5% badanych jako najważniejszy aspekt przechowywania czynnika VIII, który powinien być uwzględniony w przypadku pojawienia się nowego koncentratu FVIII wskazało na możliwość przechowywania produktu w temperaturze pokojowej przez dłuższy czas, przy czym

tylko 5% ankietowanych uznałoby za istotną korzyść możliwość dłuższego przechowywania nowego produktu w warunkach chłodniczych.

Szczegółowa analiza preferencji ankietowanych wykazała, że 81,8% pacjentów z hemofilią A oraz 48,5% opiekunów chłopców z hemofilią A uznało za bardzo interesujący aspekt przechowywania koncentratu czynnika VIII w temperaturze do 30°C przez okres do 12 miesięcy. Należy przy tym podkreślić, że tylko ok. 30% ankietowanych obu grup za bardzo interesujące uznało ewentualną możliwość przechowywania koncentratów czynnika VIII w warunkach chłodniczych przed okres do 2 i 3 lat.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 116
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Hemophilia A [Mesh]	77
2.	Hemophilia OR haemophilia OR hemophilias OR haemophilias	114
3.	antihemophilic factor deficiency, congenital OR blood clotting factor 8 deficiency OR blood clotting factor VIII deficiency OR clotting factor 8 deficiency, congenital OR congenital antihemophilic factor deficiency OR congenital antihemophilic globulin deficiency OR congenital antihemophilic factor deficiency OR congenital antihemophilic globulin deficiency OR congenital blood clotting factor 8 deficiency OR congenital blood clotting factor VIII deficiency OR congenital clotting factor 8 deficiency OR factor VIII deficiency OR Factor 8 deficiency OR Factor 8 Deficiency, Congenital OR Factor VIII Deficiency, Congenital OR Deficiency, Factor VIII OR ahf deficiency OR ahg deficiency	2
4.	#1 OR #2 OR #3	114
5.	antihemophilic factor VIII complex human, monoclonal OR human coagulation factor VIII recombinant OR recombinant antihemophilic factor OR recombinant coagulation factor VIII OR human recombinant blood clotting factor 8 OR Recombinant human factor VIII protein OR Recombinant human factor 8 protein OR Recombinant antihemophilic human factor 8 OR Recombinant antihemophilic human factor VIII OR recombinant factor VIII N8 OR NN7008 OR n8 rFVIII OR n8 recombinant factor VIII OR rFVIII OR recombinant blood clotting factor 8 OR recombinant blood clotting factor VIII	2
6.	Turoctocog alfa OR Turoctocog alfa pegol OR Turoctocog alpha OR Turoctocog alpha pegol OR NovoEight OR Advate OR Octocog alfa OR Octocog alpha OR advate rahf-pfm	1
7.	#5 OR #6	3
8.	Factor VIII OR Factor 8 OR Coagulation Factor VIII OR Thromboplastinogen OR Blood Coagulation Factor VIII OR Factor VIIIC OR F VIII-C OR F VIII C OR Factor VIII Coagulant Antigen OR Factor VIII Clotting Antigen OR Factor VIII Procoagulant Activity OR blood clotting factor 8 concentrate OR antihemophilic factor concentrate OR blood clotting factor VIII concentrate OR cutter factor 8 OR cutter factor VIII OR factor 8 concentrate OR factor VIII concentrate OR anti hemophilia factor OR antihemophilic factor a OR antihemophilic globulin OR antihemophilia a factor OR antihemophilia factor OR antihemophilia globulin OR antihemophilic factor OR antihemophilic factor a OR antihemophilic factor VIII OR antihemophilic globulin OR antihemophilic globulin a OR blood clotting factor VIII OR blood coagulation factor 8 OR blood coagulation factor VIII OR blood factor VIII OR clotting factor 8 OR clotting factor VIII OR coagulation factor VIII OR coagulation globulin OR Blood clotting factor 8 OR Blood clotting factor VIII OR blood clotting factor 8 concentrate OR blood clotting factor VIII concentrate	61

9.	Factor VIII[MeSH]	47
10.	#8 OR #9	61
11.	#7 OR #10	61
12.	#4 AND #11	53

Data wyszukiwania: 09.12.2014 r.

12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 117
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Hemophilia A [Mesh]	17 456
2.	Hemophilia[tiab] OR haemophilia[tiab] OR hemophilias[tiab] OR haemophilias[tiab]	15 129
3.	antihemophilic factor deficiency, congenital[tiab] OR blood clotting factor B deficiency[tiab] OR blood clotting factor VIII deficiency[tiab] OR clotting factor B deficiency, congenital[tiab] OR congenital antihemophilic factor deficiency[tiab] OR congenital antihemophilic globulin deficiency[tiab] OR congenital antihemophilic factor deficiency[tiab] OR congenital antihemophilic globulin deficiency[tiab] OR congenital blood clotting factor B deficiency[tiab] OR congenital blood clotting factor VIII deficiency[tiab] OR congenital clotting factor B deficiency[tiab] OR factor VIII deficiency[tiab] OR Factor B deficiency[tiab] OR Factor B Deficiency, Congenital[tiab] OR Factor VIII Deficiency, Congenital[tiab] OR Deficiency, Factor VIII[tiab] OR ahf deficiency[tiab] OR ahg deficiency[tiab]	352
4.	#1 OR #2 OR #3	21 638
5.	antihemophilic factor VIII complex human, monoclonal[tiab] OR human coagulation factor VIII recombinant[tiab] OR recombinant antihemophilic factor[tiab] OR recombinant coagulation factor VIII[tiab] OR human recombinant blood clotting factor B[tiab] OR Recombinant human factor VIII protein[tiab] OR Recombinant human factor B protein[tiab] OR Recombinant antihemophilic human factor B[tiab] OR Recombinant antihemophilic human factor VIII[tiab] OR recombinant factor VIII N8[tiab] OR NN7008[tiab] OR n8 rFVIII[tiab] OR n8 recombinant factor VIII[tiab] OR rFVIII[tiab] OR recombinant blood clotting factor B[tiab] OR recombinant blood clotting factor VIII[tiab]	283
6.	"recombinant factor VIII N8" [Supplementary Concept]	10
7.	Turoctocog alfa[tiab] OR Turoctocog alfa pegol[tiab] OR (Turoctocog alpha[tiab] OR Turoctocog alpha pegol[tiab] OR NovoEight[tiab] OR Advate[tiab] OR Octocog alfa[tiab] OR Octocog alpha[tiab] OR advate rahf-pfm[tiab])	69
8.	#5 OR #6 OR #7	319

9.	Factor VIII[tiab] OR Factor 8[tiab] OR Coagulation Factor VIII[tiab] OR Thromboplastinogen[tiab] OR Blood Coagulation Factor VIII[tiab] OR Factor VIIIC[tiab] OR F VIII-C[tiab] OR F VIII C[tiab] OR Factor VIII Coagulant Antigen[tiab] OR Factor VIII Clotting Antigen[tiab] OR Factor VIII Procoagulant Activity[tiab] OR blood clotting factor 8 concentrate[tiab] OR antihemophilic factor concentrate[tiab] OR blood clotting factor VIII concentrate[tiab] OR cutter factor 8[tiab] OR cutter factor VIII[tiab] OR factor 8 concentrate[tiab] OR factor VIII concentrate[tiab] OR anti hemophilia factor[tiab] OR antihemophilic factor a[tiab] OR antihemophilic globulin[tiab] OR antihemophilia a factor[tiab] OR antihemophilia factor[tiab] OR antihemophilia globulin[tiab] OR antihemophilic factor[tiab] OR antihemophilic factor a[tiab] OR antihemophilic factor VIII[tiab] OR antihemophilic globulin[tiab] OR antihemophilic globulin a[tiab] OR blood clotting factor VIII[tiab] OR blood coagulation factor 8[tiab] OR blood coagulation factor VIII[tiab] OR blood factor VIII[tiab] OR clotting factor 8[tiab] OR clotting factor VIII[tiab] OR coagulation factor VIII[tiab] OR coagulation globulin[tiab] OR Blood clotting factor 8[tiab] OR Blood clotting factor VIII[tiab] OR blood clotting factor 8 concentrate[tiab] OR blood clotting factor VIII concentrate[tiab]	16 094
10.	Factor VIII[Mesh]	14 447
11.	#9 OR #10	21 618
12.	#8 OR #11	21 630
13.	#4 AND #12	8 567

Data wyszukiwania: 09.12.2014 r.

Tabela 118
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Hemophilia A [MeSH]	263
2.	(Hemophilia OR haemophilia OR hemophilias OR haemophilias)	587
3.	(antihemophilic factor deficiency, congenital) OR (blood clotting factor 8 deficiency) OR (blood clotting factor VIII deficiency) OR (clotting factor 8 deficiency, congenital) OR (congenital antihemophilic factor deficiency) OR (congenital antihemophilic globulin deficiency) OR (congenital antihemophilic factor deficiency) OR (congenital antihemophilic globulin deficiency) OR (congenital blood clotting factor 8 deficiency) OR (congenital blood clotting factor VIII deficiency) OR (congenital clotting factor 8 deficiency) OR (factor VIII deficiency) OR (Factor 8 deficiency) OR (Factor 8 Deficiency, Congenital) OR (Factor VIII Deficiency, Congenital) OR (Deficiency, Factor VIII) OR (ahf deficiency) OR (ahg deficiency)	653
4.	#1 OR #2 OR #3	1 221

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	(antihemophilic factor VIII complex (human, monoclonal)) OR (human coagulation factor VIII (recombinant)) OR (recombinant antihemophilic factor) OR (recombinant coagulation factor VIII) OR (human recombinant blood clotting factor 8) OR (Recombinant human factor VIII protein) OR (Recombinant human factor 8 protein) OR (Recombinant antihemophilic human factor 8) OR (Recombinant antihemophilic human factor VIII) OR (recombinant factor VIII N8) OR (NN7008) OR (n8 rFVIII) OR (n8 recombinant factor VIII) OR (rFVIII) OR (recombinant blood clotting factor 8) OR (recombinant blood clotting factor VIII)	1 185
6.	(Turoctocog alfa) OR (Turoctocog alfa pegol) OR (Turoctocog alpha) OR (Turoctocog alpha pegol) OR (NovoEight) OR (Advate) OR (Octocog alfa) OR (Octocog alpha) OR (advate rahf-pfm)	11
7.	#5 OR #6	1 188
9.	(Factor VIII) OR (Factor 8) OR (Coagulation Factor VIII) OR (Thromboplastinogen) OR (Blood Coagulation Factor VIII) OR (Factor VIIIIC) OR (F VIII-C) OR (F VIII C) OR (Factor VIII Coagulant Antigen) OR (Factor VIII Clotting Antigen) OR (Factor VIII Procoagulant Activity) OR (blood clotting factor 8 concentrate) OR (antihemophilic factor concentrate) OR (blood clotting factor VIII concentrate) OR (cutter factor 8) OR (cutter factor VIII) OR (factor 8 concentrate) OR (factor VIII concentrate) OR (anti hemophilia factor) OR (antihemophilic factor a) OR (antihemophilic globulin) OR (antihemophilia a factor) OR (antihemophilia factor) OR (antihemophilia globulin) OR (antihemophilic factor) OR (antihemophilic factor a) OR (antihemophilic factor VIII) OR (antihemophilic globulin) OR (antihemophilic globulin a) OR (blood clotting factor VIII) OR (blood coagulation factor 8) OR (blood coagulation factor VIII) OR (blood factor VIII) OR (clotting factor 8) OR (clotting factor VIII) OR (coagulation factor VIII) OR (coagulation globulin) OR (Blood clotting factor 8) OR (Blood clotting factor VIII) OR (blood clotting factor 8 concentrate) OR (blood clotting factor VIII concentrate)	37 073
10.	factor VIII[MeSH]	274
11.	#9 OR #10	37 073
12.	#7 OR #11	37 082
13.	#4 AND #12	905

Data wyszukiwania: 09.12.2014 r.

Tabela 119
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Hemophilia A'/exp	16 829
2.	((Hemophilia) OR (haemophilia) OR (hemophilias) OR (haemophilias)):ti,ab	21 934

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	((antihemophilic factor deficiency, congenital) OR (blood clotting factor 8 deficiency) OR (blood clotting factor VIII deficiency) OR (clotting factor 8 deficiency, congenital) OR (congenital antihemophilic factor deficiency) OR (congenital antihemophilic globulin deficiency) OR (congenital antihemophilic factor deficiency) OR (congenital antihemophilic globulin deficiency) OR (congenital blood clotting factor 8 deficiency) OR (congenital blood clotting factor VIII deficiency) OR (congenital clotting factor 8 deficiency) OR (factor VIII deficiency) OR (Factor 8 deficiency) OR (Factor 8 Deficiency, Congenital) OR (Factor VIII Deficiency, Congenital) OR (Deficiency, Factor VIII) OR (ahf deficiency) OR (ahg deficiency)):ti,ab	7 158
4.	#1 OR #2 OR #3	32 690
5.	((antihemophilic factor VIII complex (human, monoclonal)) OR (human coagulation factor VIII (recombinant)) OR (recombinant antihemophilic factor) OR (recombinant coagulation factor VIII) OR (human recombinant blood clotting factor 8) OR (Recombinant human factor VIII protein) OR (Recombinant human factor 8 protein) OR (Recombinant antihemophilic human factor 8) OR (Recombinant antihemophilic human factor VIII) OR (recombinant factor VIII N8) OR (NN7008) OR (n8 rFVIII) OR (n8 recombinant factor VIII) OR (rFVIII) OR (recombinant blood clotting factor 8) OR (recombinant blood clotting factor VIII)):ti,ab	3 479
6.	'recombinant blood clotting factor 8'/exp	2 733
7.	(Turoctocog alfa) OR (Turoctocog alfa pegol) OR (Turoctocog alpha) OR (Turoctocog alpha pegol) OR (NovoEight) OR (Advate) OR (Octocog alfa) OR (Octocog alpha) OR (advate rahf-pfm)	486
8.	#5 OR #6 OR #7	5 521
9.	((Factor VIII) OR (Factor 8) OR (Coagulation Factor VIII) OR (Thromboplastinogen) OR (Blood Coagulation Factor VIII) OR (Factor VIIIC) OR (F VIII-C) OR (F VIII C) OR (Factor VIII Coagulant Antigen) OR (Factor VIII Clotting Antigen) OR (Factor VIII Procoagulant Activity) OR (blood clotting factor 8 concentrate) OR (antihemophilic factor concentrate) OR (blood clotting factor VIII concentrate) OR (cutter factor 8) OR (cutter factor VIII) OR (factor 8 concentrate) OR (factor VIII concentrate) OR (anti hemophilia factor) OR (antihemophilic factor a) OR (antihemophilic globulin) OR (antihemophilia a factor) OR (antihemophilia factor) OR (antihemophilia globulin) OR (antihemophilic factor) OR (antihemophilic factor a) OR (antihemophilic factor VIII) OR (antihemophilic globulin) OR (antihemophilic globulin a) OR (blood clotting factor VIII) OR (blood coagulation factor 8) OR (blood coagulation factor VIII) OR (blood factor VIII) OR (clotting factor 8) OR (clotting factor VIII) OR (coagulation factor VIII) OR (coagulation globulin) OR (Blood clotting factor 8) OR (Blood clotting factor VIII) OR (blood clotting factor 8 concentrate) OR (blood clotting factor VIII concentrate)):ti,ab	254 218
10.	'Blood clotting factor 8'/exp	20 200
11.	'Blood clotting factor 8 concentrate'/exp	2 412
12.	#9 OR #10 OR #11	262 453

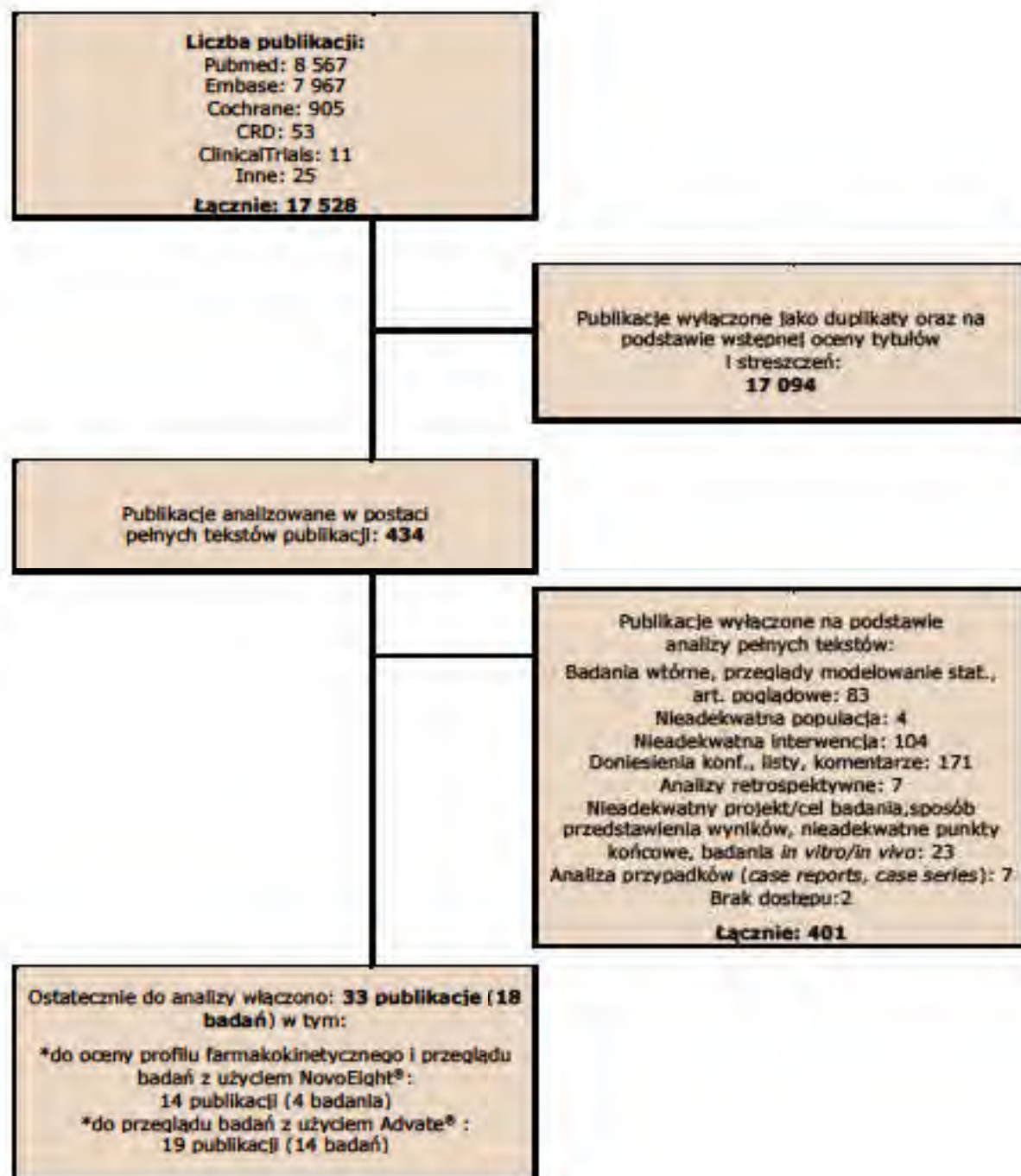
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	#8 OR #12	263 306
14.	#4 AND #13	18 414
15.	#14/embase lim	15 784
16.	#15/article, article in press, in process	7 967

Data wyszukiwania: 09.12.2014 r.

12.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 2.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM):



12.4. Opis skali Jadad

Tabela 120.
Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

Tabela 121.
Ocena wiarygodności badania Tarantino 2004 (I i III etap badania)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	0
MAX	2

Tabela 122.
Ocena wiarygodności badania Valentino 2012 (II etap badania)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Tabela 123.
Ocena wiarygodności badania NN7008-3893

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	2

Tabela 124.
Ocena wiarygodności badania NN7008-4015

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	2

12.5. Wiarygodność obserwacyjnych badań kohortowych ocenianych w skali NOS

Tabela 125..

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części **Dobór pacjentów** oraz **Ocena efektów zdrowotnych**. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części **Czynniki zakłócające**

Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
Czynniki zakłócające	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	<ul style="list-style-type: none"> a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) nie
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	<ul style="list-style-type: none"> a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
	2. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
Ocena efektów zdrowotnych	<ul style="list-style-type: none"> a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * b) łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) * c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* b) nie
Ocena efektów zdrowotnych	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwacje rozpoczęto?
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > _____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < _____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano

Tabela 126.
Ocena wiarygodności badań w skali NOS

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające		Ocena efektów zdrowotnych			Typ badania zgodnie z AOTM
	1	2	3	4	1	2	1	2	3	
Pytanie										
Calvez 2014	*	*	*	*	-	-	*	*	-	IIIB
RODIN study	*	*	*	*	*	-	*	*	*	IIIB
Collins 2014	*	*	*	*	*	*	*	-	-	IIIB
Hay 2014	*	*	*	*	-	-	*	*	-	IIIB

12.6. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analizyk (inicjały): Data:

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad :..... Podtyp AOTM :.....		Interwencja		Punkty końcowe
Kryteria włączenia:		grupa interwencyjna		grupa kontrolna
Kryteria wyłączenia:				
Parametry (wyłączeniowo)	grupa interwencyjna	grupa kontrolna		

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Tytuł badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontrolli:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

--	--

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Bardziej	Okres obserwacji	Grupy (interwencje)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia / mediana (SD / CI / IQR) [jednostka: ...]	Kończąca wartość parametru średnia / mediana (SD / CI / IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia / mediana (SD / CI / IQR) [jednostka: ...]	Isobność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

13. PIŚMIENICTWO

13.1. Analiza problemu decyzyjnego

1. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
2. Windyga J. Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. Acta Haematologica Polonica 2010, 41, nr 2, s. 183-199.
3. AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Analiza weryfikacyjna. Nr AOTM-OT-4351-6/2012. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/058/AWA/058_AWA_OT_4351_6_RECOMBINATE_HEMOFILIA_A_2012.08.23.pdf].
4. Minister Zdrowia. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię I Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2016. Warszawa, 2013. (pdf)
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoEight® [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf]
6. European Medicines Agency. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. EMA/589429/2013.
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010r.
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
9. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie Zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. Acta Haematologica Polonica 2008, 39 (3); 537-564.
10. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie Zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powiklanej inhibitorem. Acta Haematologica Polonica 2008, 39 (3); 565-579.
11. Klukowska A. Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowiklanej inhibitorem. Acta Haematologica Polonica 2011, 42 (3), 415-424.
12. Łaguna P, Trzaska M. Charakterystyka i podział rekombinowanych preparatów krzepnięcia zarejestrowanych w Polsce w leczeniu hemofilii A i B z uwzględnieniem nowej klasy czynnika uzyskiwanego z komórek ludzkich. Nowa Pediatria 2010, 4, 124-127.
13. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. 2012, [<http://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>].
14. <http://www.has-sante.fr>
15. http://asiointl.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en

16. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2013 r., poz. 15.
17. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
18. <http://www.aotm.gov.pl>
19. <http://www.cadth.ca>
20. <http://www.cbip.be/ggr/Index.cfm?ggrWelk=MAIN>
21. <http://www.nice.org.uk>
22. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
23. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-01.pdf>
24. <http://www.pharmac.govt.nz>
25. <http://www.pharmac.health.nz/>
26. <http://www.health.gov.au>
27. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>.
28. Informator o lekach Ministerstwa Zdrowia <http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start>
29. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
30. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
31. <http://www.msps.es/profesionales/farmacacia/frnNomenclador.jsp>
32. <http://www.medicijnkosten.nl/>
33. Charakterystyka produktu leczniczego Advate® (www.ema.europa.eu)
34. European Hematology Association Guidelines, Patient-reported outcomes in hematology (<http://www.ehaweb.org/assets/documents/Guidelines-PRO-SWG-QoL.pdf>)
35. European Medicines Agency, Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (www.ema.europa.eu)
36. <http://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/979-nowe-badania-wskazuja-na-pozytywny-wplyw-calokwitowego-wyeliminowania-krwawien-w-leczeniu-hemofilii-a/>
37. European Medicines Agency, Reflection paper on Immune Tolerance Induction in haemophilia A patients with inhibitors (www.ema.europa.eu)
38. NovoEight® (turoctocog alfa) receives approval from the FDA (http://www.novonordisk.com/include/asp/exe_news_attachment.asp?sAttachmentGUID=1129f2ae-67f3-4bb0-9ddc-ec0b5c442f72)
39. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZP-91/14. Warszawa, dnia 03.06.2014 r. [http://www.zzpzymz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=926&pg=ogl_o_wyniku_post].
40. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZP-123/14. Warszawa, dnia 20.05.2014 r. [http://www.zzpzymz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=937&pg=ogl_o_wyniku_post].

41. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZP-24/14. Warszawa, dnia 14.01.2014 r. [http://www.zzpprzyrmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=854&pg=ogl_o_wyniku_post].
42. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZP-136/13. Warszawa, dnia 22.10.2013 r. [http://www.zzpprzyrmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=788&pg=ogl_o_wyniku_post].
43. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZP-62/13. Warszawa, dnia 21.08.2013 r. [http://www.zzpprzyrmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=773&pg=ogl_o_wyniku_post].
44. Komunikaty DGL (dane za okres: wrzesień 2013 – sierpień 2014): [<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6405>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6272>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5905>; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5850>].
45. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. (http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
46. Hożejowski R, Kozłowska B, Bezpieczeństwo wirusologiczne stosowania czynników krzepnięcia w leczeniu hemofilii A, *Nowa Pediatria* 4/2010, 133-135 (<http://www.czytelniamedyczna.pl/3582,bezpieczenstwo-wirusologiczne-stosowania-czynnikow-krzepniecia-w-leczeniu-hemofi.html>)
47. Okresowy raport o bezpieczeństwie – PSUR (streszczenie)
48. Giangrande P, Seltz R et al., Kreuth III: European Consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates, *Haemophilia* 2014, 322-325
49. Biuletyn Informacyjny Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, 2010, nr 2 (36)
50. Opis programu lekowego: Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67).
51. Kopel J, Pacocha K, „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) stosowanego w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów ≤26 r.ż. z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)*”, IA Kraków 2014–praca nieopublikowana
52. Postępowanie znak: ZP-62/13. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało zamieszczone w Biuletynie Zamówień Publicznych dnia 09.08.2013 r. Numer ogłoszenia: 323270-2013.

53. Postępowanie znak: ZZP-136/13. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII: poz. 1 – czynnik krzepnięcia VIII osoczopochodny z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii; poz. 2 – czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich Nr 2013/S 178-306921 z dnia 13.09.2013 r.
54. Postępowanie znak: ZZP-24/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII: poz. 1 – czynnik krzepnięcia VIII osoczopochodny z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii; poz. 2 – czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich Nr 2013/S 242-420849 z dnia 13.12.2013 r.
55. Postępowanie znak: ZZP-123/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało zamieszczone w Biuletynie Zamówień Publicznych dnia 08.05.2014 r. Numer ogłoszenia: 155374-2014.
56. Postępowanie znak: ZZP-91/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii: poz. 1 – czynnik krzepnięcia VIII osoczopochodny lub czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany minimum I generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii; poz. 2 – czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich Nr 2014/ S 070-120197 z dnia 09.04.2014 r.
57. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696.z późn. zmianami.
58. https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog_alfa_Extract-of-dossier-assessment.pdf
59. Rekomendacja nr Z37/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), 250 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 500 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 1000 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 2000 j.m; BeneFIX (nonacog alfa), 3000 j.m. w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII, D67 Dziedziczny niedobór czynnika IX)"

13.2. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896-900.

4. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl)
7. Jakubczyk M, Newada M, Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa 2011. http://www.cmkp.edu.pl/dok_eu/Elementy%20oceny%20organizacji.pdf
8. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonran-domised studies in meta-analyses.

13.3. Publikacje włączone do analizy głównej

13.3.1. NovoEight® – ocena profilu farmakokinetycznego i systematyczny przegląd badań, publikacje włączone

1. Lentz, S. R., M. Misgav, M. Ozelo, S. Z. Salek, D. Veljkovic, M. Recht, M. Cerqueira, A. Tiede, B. Brand, M. E. Mancuso, S. Seremetis, A. Lindblom, and U. Martinowitz. Results from a large multinational clinical trial (guardian(trademark)1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: Safety and efficacy. *Haemophilia* 2013 (19):691–697.
2. Kulkarni, R., F. A. Karim, S. Glamocanin, D. Janic, V. Vdovin, M. Ozelo, L. Ragelene, E. Carboni, P. Laguna, G. Dobaczewski, S. Seremetis, A. Lindblom, and E. Santagostino. Results from a large multinational clinical trial (guardian(trademark)3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: Safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2013 (19):698-705.
3. Santagostino E, Lentz SR, Busk AK, Regnault A, Iorio A. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. *Haemophilia*. 2014 Jan 29.
4. Santagostino, E., S. R. Lentz, M. Misgav, B. Brand, P. Chowdary, A. Savic, Y. Kilinc, Y. Amit, A. Amendola, L. P. Solimeno, T. Saugstrup, and I. Matytsina. 2012. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardian clinical trials. *Haemophilia* 2014.
5. Streszczenie protokołu badania NN7008-3545 (rejestr badań klinicznych Novo Nordisk)
6. Streszczenie protokołu badania NN7008-3543 (rejestr badań klinicznych Novo Nordisk)
7. EMA, NovoEight – assessment report (EMA/612026/2013)(pdf) www.ema.europa.eu
8. Streszczenie protokołu badania NN7008-3568 (rejestr badań klinicznych Novo Nordisk)
9. Protokół badania NCT01138501 (clinicaltrials.gov)(pdf)
10. Protokół badania NCT00840086 (clinicaltrials.gov)(pdf)

11. Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, Santagostino E, Tiede A, Viuff D. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE®)—an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011 Nov;17(6):854-9.
12. Streszczenie protokołu badania NN7008-3522 (rejestr badań klinicznych Novo Nordisk)
13. EMA, Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 (CPMP/EWP/QWP/1401/98) www.ema.europa.eu
14. European Medicines Agency, Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (www.ema.europa.eu).

13.3.2. Advate® – systematyczny przegląd badań, publikacje włączone

1. Auerswald, G., A. A. Thompson, M. Recht, D. Brown, R. Liesner, N. Guzman-Becerra, J. Dyck-Jones, B. Ewenstein, and B. Abbuehl. 2012. Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A. *Thromb Haemost*. 107:1072-1082.
2. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb.Haemost*. 2008 6(8):1319-1326.
3. Calvez, T., H. Chambost, S. Claeysens-Donadel, R. d'Oiron, V. Goulet, B. Guillet, V. Heritier, V. Millien, C. Rothschild, V. Roussel-Robert, C. Vinciguerra, and J. Goudemand. 2014. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014
4. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe haemophilia A, 2000-2011. *Blood*. 2014 Oct 22.
5. Den Uijl I, Mauser-Bunschoten EP, Rosendaal G, Schutgens R, Fischer K. Efficacy assessment of a new clotting factor concentrate in haemophilia A patients, including prophylactic treatment. *Haemophilia*. 2009 Nov;15(6):1215-8.
6. Gouw SC, The etiology of inhibitor development in children with severe hemophilia A, chapter 7: Factor VIII prophylaxis and inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A: the RODIN study, praca doktorska, 2011
7. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, Chambost H, Kurnik K, Liesner R, Petrini P, Platokouki H, Altisent C, Oldenburg J, Nolan B, Garrido RP, Mancuso ME, Rafowicz A, Williams M, Clausen N, Middelburg RA, Ljung R, van der Born JG; PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013 May 16;121(20):4046-55.
8. Gouw, S. C., d. van, R. Ljung, C. Escuriola, A. R. Cid, S. Claeysens-Donadel, G. van, G. Kenet, A. Makiperna, A. C. Molinari, W. Muntean, R. Kobelt, G. Rivard, E. Santagostino, A. Thomas, and d. van. 2013. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 368:231-239.
9. Hay CR, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Collins PW. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison. *Haemophilia*. 2014 Nov 7

10. Iorio, A., M. Marcucci, J. Cheng, J. Oldenburg, C. Schoenig-Diesing, E. Matovinovic, V. Romanov, and L. Thabane. 2014. Patient data meta-analysis of Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) studies of haemophilia A patients treated with rAHF-PFM. *Haemophilia* 2014
11. Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, et al. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb.Haemost.*2008; 100(2):217-223.
12. Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, Richards M, Luu H, Kriukov A, Gajek H, Spotts G, Ewenstein B. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia*. 2010 Nov;16(6):866-77.
13. Oldenburg, J., R. Zimmermann, A. Huth-Kuhne, K. Kurnik, R. Klamroth, I. Abraham, H. Brondke, M. Pirck, W. Engl, A. Reininger, and G. Spotts. 2013. Long-term registry on joint health and quality of life Recruitment update of AHEAD. *Hamostaseologie*. 33 Suppl 1:S56-S60.
14. Pollmann, H., R. Klamroth, N. Vidovic, A. Y. Kriukov, J. Epstein, I. Abraham, G. Spotts, and J. Oldenburg. 2013. Prophylaxis and quality of life in patients with hemophilia A during routine treatment with ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] in Germany: a subgroup analysis of the ADVATE PASS post-approval, non-interventional study. *Ann Hematol*. 92:689-696.
15. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, Bray GL, Tonetta SA, Schroth PC, Retzius AD, Rogy SS, Sensel MG, Ewenstein BM; RAHF-PFM Clinical Study Group Clinical evaluation of an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2004 Sep;10(5):428-37.
16. Valentino, L. A., V. Mamonov, A. Hellmann, D. V. Quori, A. Chybicka, P. Schroth, L. Patrone, and W. Y. Wong. 2012. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of Thrombosis, and Haemostasis* 10:359-367
17. Zhang L, Zhao Y, Sun J, Wang X, Yu M, Yang R. Clinical observation on safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2011 Mar;17(2):191-5.
18. Takedani H. Continuous infusion during total joint arthroplasty in Japanese haemophilia A patients: comparison study among two recombinants and one plasma-derived factor VIII. *Haemophilia*. 2010; 16(5):740-746.
19. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, Faradji A, Yariias AS, Epstein JD, Ewenstein BM. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study, *Haemophilia* 2011, May;17(3):412-21

13.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa; kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010r.
2. Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight® (http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf)
3. EMA, European Medicine Agency (www.ema.europa.eu)

4. FDA; Food and Drug Administration (www.fda.gov.pl)
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
6. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) (aktualne na dzień 07.06.2013r.)
7. Streszczenie protokołu badania NN7008-4015 (rejestr badań klinicznych Novo Nordisk)
8. Streszczenie protokołu badania NN7008-3600 (rejestr badań klinicznych Novo Nordisk)
9. Streszczenie protokołu badania NN7008-3893 (rejestr badań klinicznych Novo Nordisk)
10. Okresowy raport o bezpieczeństwie – PSUR (streszczenie)
11. <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm371094.pdf>.

13.5. Ograniczenia i dyskusja

1. EMA, Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 (CPMP/EWP/QWP/1401/98) www.ema.europa.eu
2. Aledort LM, Navickis RJ, Wilkes MM. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A meta-analysis of prospective clinical studies. *J Thromb Haemost* 2011;9:2180-2192.
3. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Sawe J. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012;18:158-165. (publikacja do Berntorp 2011 – raport HTA)
4. Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, Mathias M, Escuriola C, Perez R. Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia* 2012;18(Suppl.2):15-23.
5. Berntorp E., Astermark J., Baghaei F, Bergqvist D., Holmström M., Ljung R., Ljungberg B., Nilstun T., Norlund A., Palmblad J., Petrini P., Stigendal L., Söwe J., Lindblom J., Syversson A., Anell A., Lee C.A., Makris M., Tjønnfjord G.E., Wahlén A. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease A Systematic Review (2011)
6. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012;18:e173-e187.
7. Eckhardt CL, van der Born JG, van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW, Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011;9:1948-1958.
8. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, Morfini M, Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) Working Group. Systematic Review of the Role of FVIII Concentrates in Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A: A 2013 Update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:752-766. (update do Franchini et al. 2012)
9. Franchini M, Lippi G. Immune tolerance induction for patients with severe hemophilia A: a critical literature review. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32:439-447.

10. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012;18:e164-e172.
11. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012;81: 82-93.
12. Iorio A, Marchesini E, Marucci M, Stobart K, Chan AKC. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;9. Art. No.:CD003429.
13. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thromb Haemost* 2013;11:1655-62.
14. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
15. <http://www.nowapediatria.pl/snpna.php?ktory=3582>
16. European Medicines Agency, Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (www.ema.europa.eu).
17. Ar, M. C., I. Vaide, E. Berntorp, and S. Bjorkman. 2014. Methods for individualising factor VIII dosing in prophylaxis. *Eur J Haematol Suppl.* 76:16-20
18. Athale, A. H., M. Marcucci, and A. Iorio Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. *Cochrane. Database. of Systematic. Reviews* (2014).
19. Castro, H. E., M. F. Briceno, C. P. Casas, and J. D. Rueda, The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014, 30:1-11.
20. Laros-van Gorkom., C. Falaise, and J. Astermark. Immunosuppressive agents in the treatment of inhibitors in congenital haemophilia A and B--a systematic literature review. *Eur J Haematol Suppl.* 2014, 76:26-38.
21. Osooli, M. and E. Berntorp. Inhibitors in haemophilia: what have we learned from registries? A systematic review, *J Intern Med.* 2014.
22. Saulyte, T. and C. Stee. On-demand treatment in persons with severe haemophilia. *Eur J Haematol Suppl.* 2014, 76:39-47.
23. van, Velzen., M. Peters, d. van, and K. Fijnvandraat. 2014. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review. *Br J Haematol.* 2014, 166:485-495.
24. Ezban, M., K. Vad, and M. Kjalke. Turoctocog alfa (NovoEight) - from design to clinical proof of concept *Eur J Haematol.* 2014, 93:369-376.
25. Haddley, K. Turoctocog alfa for the treatment of hemophilia A. *Drugs Today (Barc).* 2014, 50:121-131.
26. Lentz, S. R., S. Seremetis, J. Staber, and R. Kulkarni. Turoctocog alfa and drug development for hemophilia A *Expert Opin. Orphan Drugs* 2014, 2:419-431.

27. Vakil, N. H., N. Fujinami, and S. Martin-Stone. Turoctocog alfa for the treatment of hemophilia a Pharmacotherapy (2014).
28. Gouw, S. C., d. van, J. Oldenburg, J. Astermark, G. de, M. Margaglione, A. R. Thompson, H. van, J. Boekhorst, C. H. Miller, C. le, and d. van. 2013. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 119:2922-2934
29. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. (http://www.blp.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
30. Opis programu lekowego: Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67).
31. Postępowanie znak: ZZZ-62/13. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowany z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało zamieszczone w Biuletynie Zamówień Publicznych dnia 09.08.2013 r. Numer ogłoszenia: 323270-2013.
32. Postępowanie znak: ZZZ-136/13. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII: poz. 1 – czynnik krzepnięcia VIII osoczopochodny z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii; poz 2 – czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich Nr 2013/S 178-306921 z dnia 13.09.2013 r.
33. Postępowanie znak: ZZZ-24/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII: poz. 1 – czynnik krzepnięcia VIII osoczopochodny z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii; poz 2 – czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich Nr 2013/S 242-420849 z dnia 13.12.2013 r.
34. Postępowanie znak: ZZZ-123/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało zamieszczone w Biuletynie Zamówień Publicznych dnia 08.05.2014 r. Numer ogłoszenia: 155374-2014.
35. Postępowanie znak: ZZZ-91/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii; poz. 1 – czynnik krzepnięcia VIII osoczopochodny lub czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany minimum I generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii; poz. 2 – czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich Nr 2014/ S 070-120197 z dnia 09.04.2014 r.
36. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZZ-91/14. Warszawa, dnia 03.06.2014 r. [http://www.zzpprzyrmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=926&pg=ogl_o_wyniku_post].

37. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZPP-123/14. Warszawa, dnia 20.05.2014 r. [http://www.zpprzyrmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=937&pg=ogl_o_wyniku_post].
38. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZPP-24/14. Warszawa, dnia 14.01.2014 r. [http://www.zpprzyrmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=854&pg=ogl_o_wyniku_post].
39. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZPP-136/13. Warszawa, dnia 22.10.2013 r. [http://www.zpprzyrmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=788&pg=ogl_o_wyniku_post].
40. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZPP-62/13. Warszawa, dnia 21.08.2013 r. [http://www.zpprzyrmz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=773&pg=ogl_o_wyniku_post].
41. Komunikaty DGL (dane za okres: wrzesień 2013 – sierpień 2014):
[<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6405>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6272>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5905>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5850>].
42. DiBenedetti, D. B., T. M. Coles, T. Sharma, L. Pericleous, and R. Kulkarni. 2014. Assessing patients' and caregivers' perspectives on stability of factor VIII products for haemophilia A: a web-based study in the United States and Canada. *Haemophilia*. 20:e296-e303
43. Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight®.
44. Charakterystyka produktu leczniczego Advate®.
45. Charakterystyka produktu leczniczego Kogenate® Bayer.
46. European Medicines Agency. EMA/589429/2013. EMA/H/C/002719. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. NovoEight. Turoktokog alfa
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002719/WC500157556.pdf].
47. Rekomendacja nr 237/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), 250 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 500 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 1000 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 2000 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 3000 j.m. w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII, D67 Dziedziczny niedobór czynnika IX)"

13.6. Badania wyłączone z systematycznych przeglądów badań z zastosowaniem NovoEight® lub Advate® na podstawie pełnych tekstów

13.6.1. Nieadekwatna interwencja

1. 2014. Corrigendum to Correlation between endogenous VWF : Ag and PK parameters and bleeding frequency in severe haemophilia A subjects during three-times-weekly prophylaxis with rFVIII-FS [Haemophilia, 20, (2014) e15-e22]
2. 2014. Corrigendum to Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART) [J Thromb Haemost, 11 (2013) 1119-27]. J. Thromb. Haemost. 12:119-12
3. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy--International Kogenate-FS Study Group. Thromb. Haemost. 2000; 83(6):811-816.
4. Alexander, M., C. Barnes, and P. Barnett. 2012. Prospective audit of patients with haemophilia: bleeding episodes and management. J Paediatr Child Health. 48:177-179
5. Antovic, A., D. Mikovic, I. Elezovic, M. Zabczyk, K. Huttenby, and J. P. Antovic. 2014. Improvement of fibrin clot structure after factor VIII injection in haemophilia A patients treated on demand. Thromb Haemost. 111:656-661.
6. Antovic, J. P., D. Mikovic, I. Elezovic, M. Holmstrom, M. Wilkens, P. Elfvinge, H. Mahmoud, and A. Antovic. 2012. Two global haemostatic assays as additional tools to monitor treatment in cases of haemophilia A. Thromb Haemost. 108:21-31
7. Auerswald, G., A. Bade, K. Haubold, D. Overberg, S. Masurat, and C. Moorthi. 2013. No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: a prospective study. Haemophilia. 19:438-444.
8. Aznar, J. A., M. Garcia-Dasi, S. Perez-Alenda, A. Marco, M. Jaca, A. Moret, and F. Querol. 2014. Secondary prophylaxis vs. on-demand treatment to improve quality of life in severe adult haemophilia A patients: a prospective study in a single centre. Vox Sang. 106:68-74.
9. Aznar, J. A., M. Garcia-Dasi, S. Perez-Alenda, A. Marco, M. Jaca, A. Moret, and F. Querol. 2014. Secondary prophylaxis vs. on-demand treatment to improve quality of life in severe adult haemophilia A patients: a prospective study in a single centre. Vox Sang. 106:68-74.
10. Balógóg PN, Tagny CT, Ndoumba A, Mbanya D., FVIII and FIX inhibitors in people living with hemophilia in Cameroon, Africa: a preliminary study. Int J Lab Hematol. 2014 Oct;36(5):566-70
11. Batorova, A., P. Holme, A. Gringeri, M. Richards, C. Hermans, C. Altisent, M. Lopez-Fernandez, and K. Fijnvandraat. 2012. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. Haemophilia. 18:753-759.
12. Benson, G., G. Auerswald, I. Elezovic, T. Lambert, R. Ljung, M. Morfini, E. Remor, and S. Z. Salek. 2012. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice. Eur J Haematol. 88:371-379.

13. Berntorp, E., A. D. Shapiro, J. Waters, and J. Astermark. 2014. A comparison of the treatment of patients with factor IX deficiency to that of those with factor VIII deficiency: results of an International Survey conducted as part of the International FIX Treatment Network. *Haemophilia*. 2014, 20:e362-e364.
14. Berntorp, E., G. Spotts, L. Patrone, and B. M. Ewenstein. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics*. 2014, 8:115-127.
15. Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range of 3-74 years: A population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(10):989-998.
16. Brackmann HH, Two years' experience with two recombinant factor VIII concentrates, *Blood coagulation & Fibrinolysis: An international Journal in Haemostasis and Thrombosis* 1993, 4(3) 421-424
17. Butenas, S., J. Krudysz-Amblo, G. E. Rivard, and M. G. 2013. Product-dependent anti-factor VIII antibodies. *Haemophilia*. 19:619-625.
18. Butenas, S., J. Krudysz-Amblo, G. E. Rivard, and M. G. 2013. Product-dependent anti-factor VIII antibodies. *Haemophilia*. 19:619-625.
19. Carvalhosa, A. M., S. Henrard, C. Lambert, and C. Hermans. 2014. Physical and mental quality of life in adult patients with haemophilia in Belgium: The impact of financial issues. *Haemophilia* 20:479-485
20. Chuansumrit, A., N. Sirachainan, M. Panuwannakorn, P. Wongwerawattanakoon, P. Kadegasem, W. Choeyprasert, and W. Sasanakul. 2013. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII for long-term secondary prophylaxis in a haemophilia boy with high-titre inhibitors. *Haemophilia*. 19:e182-e183.
21. Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R; PedNet. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia*. 2014 Nov;20(6):747-55.
22. Coyle, T., M. Reding, J. Lin, L. Michaels, A. Shah, and J. Powell. 2012. An open-label phase I study to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of Bay 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII, in previously treated patients with severe hemophilia A. *Haemophilia* 18:22.
23. De, Cos. C. and J. Rodriguez-Martorell. Successful immune tolerance induction with a plasma-derived FVIII concentrate and intravenous immunoglobulins in a pediatric patient with congenital severe hemophilia A and poor prognostic factors. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2014, 25:77-80.
24. Delumeau JC, Ikegawa C, Yokoyama C, et al. An observational study of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Japanese patients with haemophilia A. *Thromb.Haemost.* 2008; 100(1):32-37
25. Den Uijl, I., D. Biesma, D. Grobbee, and K. Fischer. 2013. Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: Are we reaching our goal? *Blood Transfusion* 11:364-369.
26. Den Uijl, I., D. Biesma, D. Grobbee, and K. Fischer. 2014. Outcome in moderate haemophilia. *Blood Transfusion* 12:s330-s336.
27. Den, U., D. Biesma, D. Grobbee, and K. Fischer. 2012. Outcome in moderate haemophilia. *Blood Transfus.* #20:1-7.
28. Doshi, B. S., B. Gangadharan, C. B. Doering, and S. L. Meeks. 2012. Potentiation of thrombin generation in hemophilia A plasma by coagulation factor VIII and characterization of antibody-specific inhibition. *PLoS ONE*. 7:e48172.

29. Duncan, N., A. Shapiro, X. Ye, J. Epstein, and M. P. Luo. 2012. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia*. 18:760-765.
30. Eckhardt, C. L., E. P. Mauser-Bunschoten, M. Peters, F. W. Leebeek, d. van, and K. Fijnvandraat. 2012. Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate haemophilia A: a prospective national study in the Netherlands. *Br J Haematol*. 157:747-752.
31. Elalfy, M. S., N. S. Elbarbary, M. S. Eldebeiky, and D. El. 2012. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*. 29:485-493.
32. Fischer, K., D. Lewandowski, v. Marijke, and M. P. Janssen. 2012. Validity of assessing inhibitor development in haemophilia PUPs using registry data: the EUHASS project. *Haemophilia*. 18:e241-e246
33. Fischer, K., K. S. Carlsson, P. Petrini, M. Holmstrom, R. Ljung, H. M. Berg, and E. Berntorp. 2013. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: Comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood* 122:1129-1136
34. Fischer, K., R. Ljung, H. Platokouki, R. Liesner, S. Claeysens, E. Smink, and H. M. van den Berg. 2014. Prospective observational cohort studies for studying rare diseases: The European PedNet haemophilia registry. *Haemophilia* 20:e280-e286.
35. Gissel, M., M. F. Whelihan, L. A. Ferris, K. G. Mann, G. E. Rivard, and K. E. Brummel-Ziedins. 2012. The influence of prophylactic factor VIII in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 18:193-199.
36. Gringerl A. VWF/FVIII concentrates in highrisk immunotolerance: the RES.I.ST study. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl. 5): 73-7.
37. Gu, J. M., P. Ramsey, V. Evans, L. Tang, H. Apeler, L. Leong, J. E. Murphy, V. Laux, and T. Myles. 1929. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. LID - 10.1111/hae.12374 [doi]. *Haemophilia*
38. Halimeh, S., C. Bidlingmaier, C. Heller, S. Gutsche, S. Holzauer, G. Kenet, K. Kurnik, D. Manner, A. Iorio, and U. Nowak-Gottl. 2013. Risk factors for high-titer inhibitor development in children with hemophilia A: results of a cohort study. *Biomed Res Int*. 2013:901975
39. Hay, C. R. M. and D. M. DiMichele. 2012. The principal results of the International Immune Tolerance Study: A randomized dose comparison. *Blood* 119:1335-1344.
40. Hilliard, P., N. Zourikian, V. Blanchette, A. Chan, B. Elliott, S. J. Israels, J. Nilson, M. C. Poon, N. Laferriere, N. Van, C. Jarock, J. Wu, M. McLimont, and B. Feldman. 2013. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost*. 11:460-466.
41. Ho, S., D. Gue, K. McIntosh, M. Bucevska, M. Yang, and S. Jackson. 2013. An objective method for assessing adherence to prophylaxis in adults with severe haemophilia. *Haemophilia* 20:39-43
42. Ingerslev, J., S. Lethagen, P. Hvitfeldt, B. Sorensen, E. Lopatina, I. Tentsova, O. Yastrubinskaya, and O. P. Plyushch. 2014. Long-standing prophylactic therapy vs. episodic treatment in young people with severe haemophilia: a comparison of age-matched Danish and Russian patients. *Haemophilia*. 20:58-64
43. Ingerslev, J., S. Lethagen, P. Hvitfeldt, B. Sorensen, E. Lopatina, I. Tentsova, O. Yastrubinskaya, and O. P. Plyushch. 2014. Long-standing prophylactic therapy vs. episodic treatment in young people with severe haemophilia: a comparison of age-matched Danish and Russian patients. *Haemophilia*. 20:58-64.

44. Karapinar TH(1), Karadaş N, Özek G, Tüfekçi Ö, Atabay B, Türker M, Yüksel F, Karapinar DY, Vergin C, İrken G, Ören H. The investigation of relationship between joint findings and serum angiogenic and inflammatory factor levels in severe hemophilia A patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Oct;25(7):703-8
45. Kempton, C. L., T. C. Abshire, R. A. Deveras, W. K. Hoots, J. C. Gill, and C. M. Kessler. 2012. Pharmacokinetics and safety of OBI-1, a recombinant B domain-deleted porcine factor VIII, in subjects with haemophilia A. *Haemophilia*. 18:798-804.
46. Kempton, C., S. Valluri, M. Reding, T. Lissitchkov, S. Goranov, L. Gercheva, L. Rusen, M. Ghinea, V. Uscatescu, V. Rescia, W. Hong, and M. Manco-Johnson. 2012. Randomized, controlled, parallel-group trial of secondary prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A. *Haemophilia* 18:830-831.
47. Kessler C, B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized three-way crossover study, *Haemophilia* 2005; 11(2):84-91.
48. Khawaji, M., J. Astermark, and E. Berntorp. 2012. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol*. 88:329-335
49. Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb. Haemost.* 2005; 93(3):457-467
50. Lalezari, S., U. Martinowitz, J. Windyga, M. M. Enriquez, H. Delesen, L. Schwartz, and I. Scharrer. Correlation between endogenous VWF:Ag and PK parameters and bleeding frequency in severe haemophilia A subjects during three-times-weekly prophylaxis with rFVIII-FS. *Haemophilia*. 2014,20:e15-e22.
51. Lee SH, Rhyu KH, Cho YJ, Yoo MC, Chun YS., Cementless total hip arthroplasty for haemophilic arthropathy: follow-up result of more than 10 years. *Haemophilia*. 2014 Oct 9
52. Lindvall, K., J. Astermark, S. Björkman, R. Ljung, K. S. Carlsson, S. Persson, and E. Berntorp. 2012. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: A randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. *Haemophilia*. 18:855-859
53. Livnat, T., U. Martinowitz, S. Azar-Avivi, A. Zivelin, T. Brutman-Barazani, A. Lubetsky, and G. Kenet. 2013. Combined administration of FVIII and rFVIIa improves haemostasis in haemophilia A patients with high-responding inhibitors—a thrombin generation-guided pilot study. *Haemophilia*. 19:782-789.
54. Luna-Zatza, H., C. P. Beltran-Miranda, M. A. Esparza-Flores, J. Soto-Padilla, A. Berges-García, M. D. Rodríguez-Zepeda, M. T. Pompa-Garza, and A. R. Jaloma-Cruz. Thrombin generation as objective parameter of treatment response in patients with severe haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia*. 2014, 20:e7-14.
55. Manco-Johnson, M. J., C. L. Kempton, M. T. Reding, T. Lissitchkov, S. Goranov, L. Gercheva, L. Rusen, M. Ghinea, V. Uscatescu, V. Rescia, and W. Hong. 2013. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 11:1119-1127

56. Manco-Johnson, M. J., J. Sanders, N. Ewing, N. Rodriguez, M. Tarantino, and T. Humphries. 2013. Consequences of switching from prophylactic treatment to on-demand treatment in late teens and early adults with severe haemophilia A: The TEEN/TWEN study. *Haemophilia* 19:727-735.
57. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, Santagostino E. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia* 2007; 13(Suppl 5): 65-8.
58. Mikovic, D., B. J. Woodhams, M. Holmstrom, I. Elezovic, A. Antovic, F. Mobarrez, P. Elfvinge, and J. P. Antovic. 2012. On-demand but not prophylactic treatment with FVIII concentrate increase thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activation in severe haemophilia A patients. *Int J Lab Hematol.* 34:35-40.
59. Moon, B. S., J. S. Choi, and C. W. You. 2013. Effects of coagulation factor concentrate prophylaxis in moderate and severe hemophilia A patients at a single hemophilia center in Korea. *Korean J Pediatr.* 56:291-297
60. Morfini, M., Y. Jimenez, V. H. Eichler, R. Fischer, C. M. Kirchmaier, and B. Scharling. 2012. Pharmacokinetic properties of two different recombinant activated factor VII formulations. *Haemophilia.* 18:431-436.
61. Musso R, Santagostino E, Faradji A, et al. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: experience in the standard clinical setting. *Thromb.Haemost.* 2008; 99(1):52-58
62. Nemes L, Lissitchkov T, Dobaczewski G, Klukowska A, Komrska V, Zimmermann R, Auerswald G, Engl W, Abbühl B, Pavlova BG, Ehrlich HJ. Pharmacokinetics, efficacy and safety of IMMUNATE solvent/detergent (IMMUNATE S/D) in previously treated patients with severe hemophilia A: results of a prospective, multicenter, open-label phase III study. *Acta Haematol.* 2008;119(2):89-97
63. Nemes L, Lissitchkov T, Klukowska A, Dobaczewski G, Komrska V, Zimmermann R, Auerswald G, Engl W, Pavlova B, Abbühl B, Ehrlich HJ. Evaluation of pharmacokinetics, efficacy and safety of Immunate solvent detergent in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2007 Jan;13(1):9-11.
64. Nemes, L., H. Pollmann, and T. Becker. 2012. Interim data on long-term efficacy, safety and tolerability of a plasma-derived factor VIII concentrate in 109 patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 18:496-502.
65. Neshell, H. M., A. Hadizadeh, and A. Bijani. 2013. Evaluation of inhibitor antibody in hemophilia a population. *Caspian J. Int. Med.* 4:727-730.
66. Noone, D., B. O'Mahony, D. van, and L. Pribodova. 2013. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries. *Haemophilia.* 19:44-50
67. Oldenburg J, Ivaskevicius V, Schroder J, et al. Genetic background and inhibitors in previously untreated or minimally treated young patients with severe haemophilia A treated with sucrose-formulated recombinant factor VIII. *Thromb.Haemost.* 2006; 95(5):903-905.
68. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, Theodossiades G, Zanon E, Niemann B, Kellermann E, Lundin B; Cross-sectional MRI study investigators. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia.* 2014 Dec 2. doi: 10.1111/hae.12539.
69. Oldenburg, J., S. K. Austin, and C. M. Kessler. ITI choice for the optimal management of inhibitor patients - from a clinical and pharmacoeconomic perspective. *Haemophilia.* 2014, 20 Suppl 6:17-26.

70. Oldenburg, J., V. Jimenez-Yuste, R. Peiro-Jordan, L. M. Aledort, and E. Santagostino. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia*. 2014, 20:83-91.
71. Parunov, L. A., N. P. Soshitova, O. A. Fadeeva, A. N. Balandina, K. G. Kopylov, M. A. Kurnskova, J. C. Gilbert, R. G. Schaub, K. E. McGinness, F. I. Ataulakhov, and M. A. Panteleev. Drug-drug interaction of the anti-TFPI aptamer BAX499 and factor VIII: studies of spatial dynamics of fibrin clot formation in hemophilia A. *Thromb Res*. 2014, 133:112-119.
72. Peisker, A., G. F. Raschke, and S. Schultze-Mosgau. 2014. Management of dental extraction in patients with haemophilia A and B: A report of 58 extractions. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 19:e55-e60.
73. Peyvandi, F., R. Klamroth, M. Carcao, A. B. Federici, M. Di, V. Jimenez-Yuste, and M. Rodriguez. 2012. Management of bleeding disorders in adults. *Haemophilia*. 18 Suppl 2:24-36.
74. Peyvandi, F., R. Palla, M. Menegatti, S. M. Siboni, S. Halimeh, B. Faeser, H. Pergantou, H. Platokouki, P. Giangrande, K. Peerlinck, T. Celkan, N. Ozdemir, C. Bidlingmaier, J. Ingerslev, M. Glansly-Blaizot, J. F. Schved, R. Gilmore, A. Gadisseur, M. Benedik-Dolnicar, L. Kitanovski, D. Mikovic, K. M. Musallam, and F. R. Rosendaal. 2012. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: Results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J. Thromb. Haemost.* 10:615-621.
75. Poenaru, D. V., J. M. Patrascu, B. C. Andor, and I. Popa. 2014. Orthopaedic and surgical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 24:685-692.
76. Powell, J., U. Martinowitz, J. Windyga, G. Minno, A. Hellmann, I. Pabinger, M. M. Enriquez, L. Schwartz, and J. Ingerslev. 2012. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients: A randomised, active-controlled, double-blind study. *Thrombosis. and Haemostasis* 108:913-922.
77. Ragni, M. V., P. J. Fogarty, N. C. Josephson, A. T. Neff, L. J. Raffini, and C. M. Kessler. 2012. Survey of current prophylaxis practices and bleeding characteristics of children with severe haemophilia A in US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 18:63-68
78. Raza, S., G. Kale, D. Kim, S. A. Akbar, L. Holm, U. Naidzionak, A. M. Hossain, X. Dong, D. C. Doll, C. E. Freter, and T. Hopkins. Thromboprophylaxis and Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Hemophilia A or B Who Underwent High-Risk Orthopedic Surgeries. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009.
79. Richards, M., L. Lavigne, C. Combescure, A. Batorova, G. Dolan, K. Fischer, R. Klamroth, T. Lambert, M. Lopez-Fernandez, R. Perez, A. Rocino, and K. Fijnvandraat. 2012. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. *Br J Haematol.* 156:374-382
80. Rivard, G. E., C. Rothschild, T. Toll, and K. Achilles. 2013. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors by treatment with recombinant factor VIII: a retrospective non-interventional study. *Haemophilia*. 19:449-455.
81. Rubinger M, Lillcrap D, Rivard GE, et al. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose. *Haemophilia*. 2008; 14(2):281-286.
82. Saulyte Trakymiene, S., N. Clausen, L. H. Poulsen, J. Ingerslev, and L. Ragelene. 2013. Progression of haemophilic arthropathy in children: A Lithuanian - Danish comparative study. *Haemophilia* 19:212-218
83. Scharrer I, Brackmann HH, Sultan Y, Abshire T, Gazengel C, Ragni M, Gorina E, Vosburgh E, Kellermann E. Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2000 Nov;6(6):614-8

84. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, Pasi KJ, Hanabusa H, Pabinger I, Mahliangu J, Fogarty P, Lillicrap D, Kulke S, Potts J, Neelakantan S, Nestorov I, Li S, Dumont JA, Jiang H, Brennan A, Pierce GF., Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost.* 2014 Nov;12(11):1788-800
85. Shapiro, A. 2013. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther.* 13:1287-1297
86. Shapiro, A. D., M. V. Ragni, R. Kulkarni, J. Oldenberg, A. Srivastava, D. V. Quon, K. J. Pasi, H. Hanabusa, I. Pabinger, J. Mahliangu, P. Fogarty, D. Lillicrap, S. Kulke, J. Potts, S. Neelakantan, I. Nestorov, S. Li, J. A. Dumont, H. Jiang, A. Brennan, and G. F. Pierce. 2014. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *LID - 10.1111/jth.12723*
87. Sharma, V., A. Khalid, and A. J. Cohen. 2013. Management of pregnancy in a patient with severe hemophilia type a. *AJP Rep.* 3:29-32
88. Shi J, Zhao Y, Wu J, et al. Safety and efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII product for the treatment of previously treated patients with haemophilia A in China. *Haemophilia.* 2007; 13(4):351-356.
89. Shirahata A, Fukutake K, Takamatsu J, et al. Pharmacokinetics, prophylactic effects, and safety of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 14-2222) in Japanese patients with hemophilia A. *Int J Hematol.* 2000; 72(1):101-107
90. Spira, J., O. Plyushch, T. Andreeva, V. Zorenko, N. Zozulya, I. Velichko, O. E. Zalepukhina, R. Yabuv, and M. Baru. 2012. Safety and efficacy of a long-acting liposomal formulation of plasma-derived factor VIII in haemophilia A patients. *Br J Haematol.* 158:149-152
91. Tagariello G, Davoli PG, Gajo GB, De Biasi E, Risato R, Baggio R, Traldi A. Safety and efficacy of high-purity concentrates in haemophilic patients undergoing surgery by continuous infusion *Haemophilia.* 1999 Nov;5(6):426-30.
92. Tagliaferri, A., C. Di Perna, F. Riccardi, C. Pattacini, G. F. Rivolta, and M. Franchini. 2012. The natural history of mild haemophilia: A 30-year single centre experience. *Haemophilia* 18:166-174
93. Tang, L., R. Wu, J. Sun, X. Zhang, X. Feng, X. Zhang, K. H. Luke, and M. C. Poon. 2013. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia.* 19:27-34.
94. Teitel, J. M. and M. Sholzberg. 2013. Current status and future prospects for the prophylactic management of hemophilia patients with inhibitor antibodies. *Blood Rev.* 27:103-109.
95. Tiede, A., B. Brand, R. Fischer, K. Kavakli, S. R. Lentz, T. Matsushita, C. Rea, K. Knobe, and D. Vluff. 2013. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: First-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *J. Thromb. Haemost.* 11:670-678.
96. Tran, D. Q., R. D. Harvey, S. L. Meeks, R. Chapman, and C. L. Kempton. 2014. Use of factor VIII after inhibitor clearance in patients with moderate haemophilia A: a case series. *Haemophilia.* 20:e344-e346.
97. Traore, A. N., A. K. C. Chan, K. E. Weber, N. Heddle, B. Ritchie, J. St-Louis, J. Teitel, D. Lillicrap, A. Iorio, and I. Walker. 2014. First analysis of 10-year trends in national factor concentrates usage in haemophilia:

- Data from CHARMS, the Canadian hemophilia assessment and resource management system. *Haemophilia* 20:e251-e259.
98. Valentino, L. A., C. Negrier, G. Kohla, A. Tiede, R. Liesner, D. Hart, and S. Knaub. 2014. The first recombinant FVIII produced in human cells—an update on its clinical development programme. *Haemophilia*. 20 Suppl 1:1-9.
99. Valentino, L. A., G. Allen, J. C. Gill, A. Hurllet, B. A. Konkle, C. A. Leissing, L. Luchtman-Jones, J. Powell, M. Reding, and K. Stine. 2013. Case studies in the management of refractory bleeding in patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*. 19:e151-e166.
100. Valentino, L. A., S. W. Pipe, M. D. Tarantino, X. Ye, Y. Xiong, and M. P. Luo. 2012. Healthcare resource utilization among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia*. 18:332-338.
101. van Bladel, E. R., A. Tuinenburg, M. Roest, P. G. de Groot, and R. E. G. Schutgens. 2013. Factor VIII concentrate infusion in patients with haemophilia results in decreased von Willebrand factor and ADAMTS-13 activity. *Haemophilia* 20:92-98.
102. Van Dijk, van der Bom, Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A, *Haematologica* 2005 , 90(4):494-498.
103. Vidovic N, Musso R, Klamroth R, et al. Postmarketing surveillance study of KOGENATE(registered trademark) Bayer with Bio-Set(registered trademark) in patients with haemophilia A: Evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system 508. *Haemophilia*. 2010; 16(1):66-71
104. Zhou, Z. Y. and J. W. Hay. 2012. Efficacy of bypassing agents in patients with hemophilia and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 34:434-445

13.6.2. Nieadekwatna populacja

105. Trossaert, M., A. Lienhart, C. Nougier, M. Fretigny, M. Sigaud, S. Meunier, M. Fouassier, C. Ternisien, C. Negrier, and Y. Dargaud. 2014. Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. *Haemophilia* 20:550-558.
106. Eckhardt, C. L., V. van, M. Peters, J. Astermark, P. P. Brons, G. Castaman, M. H. Crossen, N. Dors, C. Escuriola-Ettingshausen, K. Hamulyak, D. P. Hart, C. R. Hay, S. Haya, H. van, C. Hermans, M. Holmstrom, V. Jimenez-Yuste, R. D. Keenan, R. Klamroth, G. Laros-van, F. W. Leebeek, R. Liesner, A. Makiperna, C. Male, E. Mauser-Bunschoten, M. G. Mazzucconi, S. McRae, K. Meijer, M. Mitchell, M. Morfini, M. Nijziel, J. Oldenburg, K. Peerlinck, P. Petrini, H. Platokouki, S. E. Reitter-Pfoertner, E. Santagostino, P. Schinco, F. J. Smiers, B. Slegmund, A. Tagliaferri, T. T. Yee, P. W. Kamphuisen, d. van, and K. Fijnvandraat. 2012. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 122:1954-1962.
107. Eckhardt, C. L., E. P. Mauser-Bunschoten, M. Peters, F. W. Leebeek, d. van, and K. Fijnvandraat. 2012. Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate haemophilia A: a prospective national study in the Netherlands. *Br J Haematol*. 157:747-752
108. Di Minno, M. D., P. Ambrosino, M. Franchini, A. Coppola, and G. Di Minno. 2013. Arthropathy in patients with moderate hemophilia A: A systematic review of the literature. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 39:723-731.

13.6.3. Badania wtórne, modelowanie statystyczne, artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne

109. Aledort LM, Navickis RJ, Wilkes MM. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A meta-analysis of prospective clinical studies. *J Thromb Haemost* 2011;9:2180-2192.
110. Aledort, L., R. Ljung, K. Mann, and S. Pipe. 2014. Factor VIII therapy for hemophilia A: current and future issues. *Expert Rev Hematol*. 7:373-385.
111. Ar, M. C., I. Vaide, E. Berntorp, and S. Bjorkman. 2014. Methods for individualising factor VIII dosing in prophylaxis. *Eur J Haematol Suppl*. 76:16-20.
112. Athale, A. H., M. Marcucci, and A. Iorio Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014).
113. Barnes, C., S. A. Brown, J. Curtin, and S. Dunkley. When is enough...enough? Developing consensus of definition of failure of immune tolerance induction in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2014, 20:e275-e279.
114. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Sawe J. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012;18:158-165. (publikacja do Berntorp 2011 – raport HTA)
115. Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, Mathias M, Escuriola C, Perez R. Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia* 2012;18(Suppl.2):15-23.
116. Berntorp E., Astermark J., Baghaei F, Bergqvist D., Holmström M., Ljung R., Ljungberg B., Nilstun T., Norlund A., Palmblad J., Petrini P., Stigendal L., Söwe J., Lindblom J., Syversson A., Anell A., Lee C.A., Makris M., Tjønnfjord G.E., Wahlin A. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease A Systematic Review (2011)
117. Berntorp, E., G. Spotts, L. Patrone, and B. M. Ewenstein. 2005. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics*. 8:115-127
118. Berntorp, E., K. Fischer, and A. Miners. 2012. Models of prophylaxis. *Haemophilia*. 18 Suppl 4:136-140.
119. Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, et al. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thrombos Haemostas*. 2010;8(4):730-736.
120. Bjorkman, S. and P. Collins. 2013. Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice. *J Thromb Haemost*. 11:180-182
121. Bjorkman, S., M. Oh, G. Spotts, P. Schroth, S. Fritsch, B. M. Ewenstein, K. Casey, K. Fischer, V. S. Blanchette, and P. W. Collins. 2012. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood*. 119:612-618.
122. Blanchette, V. S., B. O'Mahony, L. McJames, and J. N. Mahlangu. Assessment of outcomes. *Haemophilia*. 2014, 20 Suppl 4:114-120.
123. Branchford, B. R., P. E. Monahan, and P. Di. 2013. New developments in the treatment of pediatric hemophilia and bleeding disorders. *Curr Opin Pediatr*. 25:23-30.

124. Carcao, M. D. 2012: The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 38:727-734
125. Castaman, G. and K. Fijnvandraat. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood.* 2014, 124:2333-2336.
126. Castro, H. E., M. F. Briceno, C. P. Casas, and J. D. Rueda, The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014, 30:1-11.
127. Collins P, Blanchette V, Fischer K, rAHF-PFM Study Group. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A, *J Thromb Haemost* 2009, 7(3):413-420.
128. Collins, P. 2013. Prophylaxis in adults. *Haemophilia* 19:6-7
129. Collins, P. W., E. Chalmers, D. P. Hart, R. Liesner, S. Rangarajan, K. Talks, M. Williams, and C. R. Hay. 2013. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition).* UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol.* 160:153-170.
130. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012;18:e173-e187.
131. Coppola, A., M. Di, and E. Santagostino. 2010. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol.* 150:515-528
132. de, M., K. Fischer, T. Lambert, J. Windyga, A. Batorova, G. Lavigne-Lissalde, A. Rocino, J. Astermark, and C. Hermans. 2012. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 18:319-325.
133. Dhillon, S. 2012. Octocog alfa, antihemophilic factor (recombinant), plasmaalbumin free method (advate(registered trademark)): A review of its use in the management of patients with haemophilia A. *Drugs* 72:987-1007
134. Di, Michele. 2011. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost.* 9 Suppl 1:216-225.
135. Eckhardt CL, van der Born JG, van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW, Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011;9:1948-1958.
136. Ezban, M., K. Vad, and M. Kjalke. Turoctocog alfa (NovoEight) - from design to clinical proof of concept *Eur J Haematol.* 2014, 93:369-376.
137. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, Morfini M, Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) Working Group. Systematic Review of the Role of FVIII Concentrates in Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A: A 2013 Update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:752-766. (update do Franchini et al. 2012)
138. Franchini M, Lippi G. Immune tolerance induction for patients with severe hemophilia A: a critical literature review. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32:439-447.
139. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012;18:e164-e172.

140. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012;81: 82-93.
141. Franchini, M. 2010. Plasma-derived versus recombinant Factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: Recombinant is better. *Blood Transfusion* 8:292-296.
142. Franchini, M. and G. Lippl. 2010. Von Willebrand factor-containing factor VIII concentrates and inhibitors in haemophilia A. A critical literature review. *Thromb Haemost.* 104:931-940.
143. Giangrande, P., R. Seitz, M. E. Behr-Gross, K. Berger, A. Hilger, H. Klein, W. Schramm, and P. M. Mannucci. Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia.* 2014, 20:322-325.
144. Gouw, S. C., d. van, J. Oldenburg, J. Astermark, G. de, M. Margaglione, A. R. Thompson, H. van, J. Boekhorst, C. H. Miller, C. le, and d. van. 2013. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood.* 119:2922-2934
145. Haddley, K. Turoctocog alfa for the treatment of hemophilia A. *Drugs Today (Barc).* 2014, 50:121-131.
146. Hermans, C., H. H. Brackmann, P. Schinco, and G. Auerswald. 2012. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. *Crit Rev Oncol Hematol.* 83:11-20.
147. Iorio A, Marchesini E, Marucci M, Stobart K, Chan AKC. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;9. Art. No.:CD003429.
148. Iorio, A., P. Puccetti, and M. Makris. 2012. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood* 120:720-727
149. Iorio, A., S. Halimeh, S. Holzhauser, N. Goldenberg, E. Marchesini, M. Marcucci, G. Young, C. Bidlingmaier, L. R. Brandao, C. E. Ettingshausen, A. Gringeri, G. Kenet, R. Knoffler, W. Kreuz, K. Kurnik, D. Manner, E. Santagostino, P. M. Mannucci, and U. Nowak-Gottl. 2010. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: A systematic review. *J. Thromb, Haemost.* 8:1256-1265
150. Ivens, I. A., A. Baumann, T. A. McDonald, T. J. Humphries, L. A. Michaels, and P. Mathew. 2013. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers. *Haemophilia.* 19:11-20.
151. Johnston, A. 2012. The relevance of factor VIII (FVIII) pharmacokinetics to TDM and hemophilia a treatment: is B domain-deleted FVIII equivalent to full-length FVIII? *Ther Drug Monit.* 34:110-117.
152. Keating, G. M. and S. Dhillon. 2001. Octocog alfa (Advate(R)): a guide to its use in hemophilia A. *BioDrugs.* 26:269-273.
153. Kreuz, W. and C. E. Ettingshausen. Inhibitors in patients with haemophilia A. *Thromb Res.* 2014.
154. Laros-van Gorkom., C. Falaise, and J. Astermark. Immunosuppressive agents in the treatment of inhibitors in congenital haemophilia A and B--a systematic literature review. *Eur J Haematol Suppl.* 2014, 76:26-38.
155. Leissinger, C. A. 2012. The literature on inhibitors: articles that influence my management of patients with hemophilia A and high-titer inhibitors. *Am J Hematol.* 87 Suppl 1:S23-S26
156. Lentz, S. R., S. Seremetis, J. Staber, and R. Kulkarni. Turoctocog alfa and drug development for hemophilia A *Expert Opin. Orphan Drugs* 2014, 2:419-431.

157. Lusher, J. M. 2012. Development and introduction of recombinant factor VIII—a clinician's experience. *Haemophilia*. 18:483-486.
158. Makris, M., C. R. Hay, A. Gringeri, and R. d'Oron. 2012. How I treat inhibitors in haemophilia. *Haemophilia*. 18 Suppl 4:48-53.
159. Mancuso, M. E. and P. M. Mannucci. Fc-fusion technology and recombinant FVIII and FIX in the management of the hemophilias. *Drug Des Devel Ther*. 2014, 8:365-371.
160. Mannucci, P. M. 2012. The role of natural VWF/FVIII complex concentrates in contemporary haemophilia care: a guideline for the next decade. *Haemophilia*. 18 Suppl 2:2-7
161. Mannucci, P. M. 2013. Evolution of the European guidelines for the clinical development of factor VIII products: little progress towards improved patient management. *Haemophilia*. 19:344-348.
162. Mannucci, P. M. and M. E. Mancuso. 2013. Investigational drugs for coagulation disorders. *Expert Opin. Invest. Drugs* 22:945-953
163. Mannucci, P. M., Q. Shi, S. Bonanad, and R. Klamroth. Novel investigations on the protective role of the FVIII/VWF complex in inhibitor development. *Haemophilia*. 2014, 20 Suppl 6:2-16.
164. Matino, D., D. Lillcrap, J. Astermark, G. Dolan, C. Kessler, T. Lambert, M. Makris, J. O'Donnell, S. Pipe, E. Santagostino, J. M. Saint-Remy, W. Schramm, and A. Iorio. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*. 2014. 20:200-206.
165. Meunier, S., M. Trossaert, C. Berger, A. Borel-Derlon, G. Dirat, S. Donadel-Claeysens, A. D. Assolant, C. Guerois, P. Lutz, A. Rafowicz, C. Rothschild, and H. Chambost. 2009. [French guidelines. Long-term prophylaxis for severe haemophilia A and B children to prevent haemophilic arthropathy]. *Arch Pediatr*. 16:1571-1578
166. Miners, A. H. 2013. Economic evaluations of prophylaxis with clotting factor for people with severe haemophilia: why do the results vary so much? *Haemophilia*. 19:174-180
167. Morfini, M. Innovative approach for improved rFVIII concentrate. *Eur J Haematol*. 2014,93:361-368.
168. Morfini, M., A. Coppola, M. Franchini, and G. D. Minno. 2013. Clinical use of factor VIII and factor IX concentrates. *Blood Transfusion* 11:s55-s63.
169. Morrow, T. Long-acting factor VIII for hemophilia A creates hope for less taxing treatment. *Manag Care* 2014, 23:46-47.
170. Ofosu, F. A., E. Santagostino, S. Grancha, and P. Marco. 2012. Management of bleeding disorders: basic science. *Haemophilia*. 18 Suppl 2:8-14.
171. Osooli, M. and E. Berntorp. Inhibitors in haemophilia: what have we learned from registries? A systematic review. *J Intern Med*. 2014.
172. Peyvandi, F., R. Klamroth, M. Carcao, A. B. Federici, M. Di, V. Jimenez-Yuste, and M. Rodriguez. 2012. Management of bleeding disorders in adults. *Haemophilia*. 18 Suppl 2:24-36.
173. Richards, M., M. Williams, E. Chalmers, R. Liesner, P. Collins, V. Vidler, and J. Hanley. 2010. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 149:498-507.
174. Santagostino, E. 2013. More than a decade of international experience with a pdFVIII/VWF concentrate in immune tolerance. *Haemophilia*. 19 Suppl 1:8-11.

175. Santagostino, E., G. Auerswald, G. Benson, G. Dolan, V. Jimenez-Yuste, T. Lambert, R. Ljung, M. Morfini, E. Remor, and S. Zupancic. Switching treatments in haemophilia: is there a risk of inhibitor development? *Eur J Haematol* 2014.
176. Saulyte, T. and C. Stee. On-demand treatment in persons with severe haemophilia. *Eur J Haematol Suppl.* 2014, 76:39-47.
177. Sauna, Z. E., G. S. Pandey, N. Jain, I. Mahmood, C. Kimchi-Sarfaty, and B. Golding. 2012. Plasma derivatives: new products and new approaches. *Biologicals.* 40:191-195.
178. Saxena, K. 2013. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. *J Blood Med.* 4:49-56.
179. Schrijvers, L. H., N. Uitslager, M. J. Schuurmans, and K. Fischer. 2013. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia.* 19:355-361.
180. Shapiro A, Gruppo R, Pabinger I, Collins PW, Hay CR, Schroth P, Casey K, Patrone L, Ehrlich H, Ewenstein BM. Integrated analysis of safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) from six clinical studies in patients with hemophilia A. *Expert Opin Biol Ther.* 2009 Mar;9(3):273-83
181. Shapiro, A. 2013. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther.* 13:1287-1297.
182. Shapiro, A. D. 2013. Long-lasting recombinant factor VIII proteins for hemophilia A. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013:37-43.
183. Shapiro, A. D., M. V. Ragni, R. Kulkarni, J. Oldenberg, A. Srivastava, D. V. Quon, K. J. Pasi, H. Hanabusa, I. Pabinger, J. Mahangu, P. Fogarty, D. Lillcrap, S. Kulke, J. Potts, S. Neelakantan, I. Nestorov, S. Li, J. A. Dumont, H. Jiang, A. Brennan, and G. F. Pierce. 2007. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels.
184. Simpson, M. L. and L. A. Valentino. 2012. Management of joint bleeding in hemophilia. *Expert Rev Hematol.* 5:459-468.
185. Teltel, J. M. and M. Sholzberg. 2013. Current status and future prospects for the prophylactic management of hemophilia patients with inhibitor antibodies. *Blood Rev.* 27:103-109
186. Turecek, P. L., M. J. Bossard, M. Graninger, H. Gritsch, W. Hollriegl, M. Kaliwoda, P. Matthiessen, A. Mitterer, E. M. Muchitsch, M. Purtscher, H. Rottensteiner, A. Schiviz, G. Schrenk, J. Siekmann, K. Varadi, T. Riley, H. J. Ehrlich, H. P. Schwarz, and F. Scheiflinger. 2012. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie.* 32 Suppl 1:S29-S38
187. Vakil, N. H., N. Fujinami, and S. Martin-Stone. *Turoctocog alfa for the treatment of hemophilia a Pharmacotherapy* (2014).
188. Valentino, L. A., C. Negrier, G. Kohla, A. Tiede, R. Liesner, D. Hart, and S. Knaub. 2014. The first recombinant FVIII produced in human cells—an update on its clinical development programme. *Haemophilia.* 20 Suppl 1:1-9
189. van, den Berg 2014. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia.* 20 Suppl 4:76-79.

190. van, Velzen., M. Peters, d. van, and K. Fijnvandraat. 2014. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review. *Br J Haematol.* 2014, 166:485-495.
191. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thromb Haemost* 2013;11:1655-62.

13.6.4. Nieadekwatny projekt/cel badania, sposób przedstawienia wyników, nieadekwatne punkty końcowe, badania in vitro/in vivo

192. Aznar, J. A., A. Moret, F. Ibanez, C. Vila, N. Cabrera, E. Mesa, and S. Bonanad. 2014. Inhibitor development after switching of FVIII concentrate in multitransfused patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 20:624-629
193. Boehlen, F., L. Graf, and E. Berntorp. 2014. Outcome measures in haemophilia: a systematic review. *Eur J Haematol Suppl.* 76:2-15.
194. Delignat, S., Y. Repesse, L. Gilardin, J. D. Dimitrov, Y. C. Lone, S. V. Kaveri, and S. Lacroix-Desmazes. 2014. Predictive immunogenicity of Refacto AF. *Haemophilia.* 20:486-492.
195. Di Minno, M. D., P. Ambrosino, M. Franchini, A. Coppola, and G. Di Minno. 2013. Arthropathy in patients with moderate hemophilia A: A systematic review of the literature. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 39:723-731.
196. DiBenedetti, D. B., T. M. Coles, T. Sharma, L. Pericleous, and R. Kulkarni. 2014. Assessing patients' and caregivers' perspectives on stability of factor VIII products for haemophilia A: a web-based study in the United States and Canada. *Haemophilia.* 20:e296-e303
197. DiPaola J, Smith MP, Klamroth R, et al. ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia.* 2007; 13(2):124-130.
198. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011 Apr;9(4):700-10.
199. Grushin, K., J. Miller, D. Dalm, E. T. Parker, J. F. Healey, P. Lollar, and S. Stollova-McPhie. 2014. Lack of recombinant factor VIII B-domain induces phospholipid vesicle aggregation: implications for the immunogenicity of factor VIII. *Haemophilia.* 20:723-731.
200. Henrard, S., N. Speybroeck, and C. Hermans. 2013. Impact of being underweight or overweight on factor VIII dosing in hemophilia A patients. *Haematologica.* 98:1481-1486.
201. Ho, S., D. Gue, K. McIntosh, M. Bucevska, M. Yang, and S. Jackson. 2013. An objective method for assessing adherence to prophylaxis in adults with severe haemophilia. *Haemophilia* 20:39-43.
202. Mahlangu, J., J. S. Powell, M. V. Ragni, P. Chowdary, N. C. Josephson, I. Pabinger, H. Hanabusa, N. Gupta, R. Kulkarni, P. Fogarty, D. Perry, A. Shapiro, K. J. Pasi, S. Apte, I. Nestorov, H. Jiang, S. Li, S. Neelakantan, L. M. Cristiano, J. Goyal, J. M. Sommer, J. A. Dumont, N. Dodd, K. Nugent, G. Vigliani, A. Luk, A. Brennan, and G. F. Pierce. 2014. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 123:317-325.
203. Mobarrez, F., D. Mikovic, A. Antovic, and J. P. Antovic. 2013. Is a decrease of microparticles related to improvement of hemostasis after FVIII injection in hemophilia A patients treated on demand? *J Thromb Haemost.* 11:697-703.
204. Morfini, M., E. Marchesini, E. Paladino, C. Santoro, E. Zanoni, and A. Iorio. Pharmacokinetics of plasma-derived vs. recombinant FVIII concentrates: a comparative study. *Haemophilia* 2014.

205. Nagel, K., M. K. Pai, B. A. Paes, and A. K. Chan. 2013. Diagnosis and treatment of intracranial hemorrhage in children with hemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 24:23-27
206. Nielsen PF, Bak S, Vandahl B. Characterization of tyrosine sulphation in rFVIII (turoctocog alfa) expressed in CHO and HEK-293 cells *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):e397-8
207. Powell, J. S., N. C. Josephson, D. Quon, M. V. Ragni, G. Cheng, E. Li, H. Jiang, L. Li, J. A. Dumont, J. Goyal, X. Zhang, J. Sommer, J. McCue, M. Barbelli, A. Luk, and G. F. Pierce. 2012. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 119:3031-3037.
208. Sommer, J. M., N. Moore, B. McGuffie-Valentine, S. Bardan, Y. Buyue, G. D. Kamphaus, B. A. Konkle, and G. F. Pierce. 2014. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 20:294-300.
209. Streszczenie protokołu badania NN7008-3600 (rejestr badań klinicznych Novo Nordisk).
210. Streszczenie protokołu badania NN7008-3893 (rejestr badań klinicznych Novo Nordisk).
211. Streszczenie protokołu badania NN7008-4015 (rejestr badań klinicznych Novo Nordisk).
212. Thim L, Vandahl B, Karlsson J, Klausen NK, Pedersen J, Krogh TN, Kjalke M, Petersen JM, Johnsen LB, Boit G, Narby PL, Steenstrup TD. Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (N8). *Haemophilia*. 2010 Mar;16(2):349-59
213. Thornburg, C. D., S. Carpenter, S. Zappa, J. Munn, and C. Leissing. 2012. Current prescription of prophylactic factor infusions and perceived adherence for children and adolescents with haemophilia: a survey of haemophilia healthcare professionals in the United States. *Haemophilia*. 18:568-574.
214. Viuff D1, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance *Haemophilia*. 2011 Jul;17(4):695-702

13.6.5. Analizy retrospektywne

215. Aznar, J. A., A. Marco, V. Jimenez-Yuste, E. Fernandez-Fontecha, R. Perez, I. Soto, R. Parra, M. Moreno, M. E. Mingot, and A. Moref. 2012. Is on-demand treatment effective in patients with severe haemophilia? *Haemophilia*. 18:738-742.
216. Bacon CL, Singleton E, Brady B, White B, Nolan B, Gilmore RM, Ryan C, Keohane C, Jenkins PV, O'Donnell JS. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE®). *Haemophilia*. 2011 May;17(3):407-11
217. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109(11):4693-4697
218. Mancuso, M. E., P. M. Mannucci, A. Rocino, I. Garagiola, A. Tagliaferri, and E. Santagostino. 2012. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 10:781-790.
219. Rivard GE, Rothschild C, Toll T, Achilles K. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors by treatment with recombinant factor VIII: a retrospective non-interventional study *Haemophilia*. 2013 May;19(3):449-55
220. Valentino LA1, Recht M, Dipaola J, Shapiro AD, Pipe SW, Ewing N, Urgo J, Bullock T, Simmons M, Deguzman C. Experience with a third generation recombinant factor VIII concentrate (Advate) for immune tolerance induction in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2009 May;15(3):718-26

221. Vezina, C., M. Carcao, C. Infante-Rivard, D. Lillcrap, A. M. Stain, E. Paradis, J. Teitel, and G. E. Rivard. 2014. Incidence and risk factors for inhibitor development in previously untreated severe haemophilia A patients born between 2005 and 2010. *Haemophilia*. 2014

13.6.6. Doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery), listy, komentarze

222. Blazek B, Ptoszkova H, Kuhn T. Four years of experience with administration of the recombinant factor VIII Advate(registered trademark) in children 681. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):510.
223. Shapiro A, Abshire T, Hernandez F, et al. 2006. Efficacy and safety of ADVATE rAHF-PFM for perioperative management of hemostasis in previously treated children with hemophilia A [poster]. The Hemophilia 2006 World Congress , Vancouver Canada
224. Agostini, D., C. Rosset, M. R. Botton, D. B. Kappel, I. A. Vieira, R. P. Gorziza, F. M. Salzano, and E. Bandinelli. 2012. Immune system polymorphisms and factor VIII inhibitor formation in Brazilian haemophilia A severe patients. *Haemophilia*. 18:e416-e418
225. Andreeva, T., T. Suzuki, R. Nielsen, E. Andersen, and A. Lindblom. 2013. The influence of co-morbidities on annualised bleeding rates in patients with severe haemophilia A: Experiences from the pivotal turoctocog alfa prophylaxis trial (guardianTM1). *J. Thromb. Haemost.* 11:535-536.
226. Antun, A. G., P. Monahan, M. J. Manco-Johnson, M. Callaghan, G. Young, C. Knoll, S. Carpenter, J. A. Davis, M. F. Guerrero, R. Kruse-Jarres, M. V. Ragni, C. Witmer, C. E. McCracken, M. Kanin, and C. L. Kempton. 2013. Natural history of inhibitor recurrence following successful immune tolerance induction. *Blood* 122
227. Athale, A. H., M. Marcucci, and A. Iorio. 2013. Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
228. Auerswald, G., C. Bidlingmaier, and K. Kurnik. 2012. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients—long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia*. 18:e18-e20
229. Auerswald, G., K. Kurnik, J. Blatny, and A. J. Reininger. 2013. The EPIC study: A clinical trial to assess whether early low dose prophylaxis in the absence of immunological danger signals reduces inhibitor incidence in Previously Untreated Patients (PUPs) with Hemophilia A. *Blood* 122
230. Aydogan, G., H. Sayilan Sen, Z. Salcioglu, A. Akcay, F. Akici, D. Tugcu, M. Demirkaya, and N. Aktay Ayaz. 2012. The use of prophylaxis in the hemophilia A patients. *Haemophilia* 18:161.
231. Badawy, S., T. Hassan, M. Badr, and N. A. El Fattah. 2012. Assessment of musculoskeletal function and mood in haemophilia a adolescents: A cross-sectional study. *Pediatr. Blood Cancer* 58:1036.
232. Balandina, A., A. Zaparty, D. M. Polokhov, V. Yakovleva, A. Kargaltsev, N. I. Konyashina, T. U. Polyanskaya, K. G. Kopylov, and F. Ataulakhanov. 2013. Laboratory control of replacement therapy in severe hemophilia A patients. *J. Thromb. Haemost.* 11:926
233. Berntorp, E. 2012. Observational studies and health-technology assessment (HTA). *Haemophilia* 18:14.
234. Berntorp, E., A. D. Shapiro, J. Waters, and J. Astermark. 2014. A comparison of the treatment of patients with factor IX deficiency to that of those with factor VIII deficiency: results of an International Survey conducted as part of the International FIX Treatment Network. *Haemophilia*. 20:e362-e364.
235. Bevan, D., M. Conlan, T. Mant, T. Ussitchkov, R. Kazmi, P. Chowdary, F. Langer, M. Shima, K. Fukutake, J. Singer, A. Grigorian, B. Ewenstein, and W. Y. Wong. 2013. A phase 1 study of safety and pharmacokinetics

- (PK) of bax 855, a longer acting pegylated full-length recombinant factor VIII (PEG-RFVIII), in patients (PTS) with severe hemophilia A. *Haemophilia* 19:41.
236. Blondo, F., C. Santoro, E. Baldacci, A. Leporace, R. Foa, and M. Mazzucconi. 2012. Different prophylaxis regimens in young severe hemophilia A patients: Efficacy, FVIII consumption, and therapy compliance. *Haemophilia* 18:20
237. Buczma, A., B. Barani, and J. Windyga. 2012. ITI in adult hemophilia a patients with long-lasting FVIII inhibitors: Single-centre experience. *Haemophilia* 18:97
238. Butenas, S., J. Krudysz-Amblo, G. Rivard, and K. Mann. 2012. Factor VIII product-dependent recognition of anti-factor VIII antibodies. *Haemophilia* 18:88.
239. Bykov, K., R. L. Bohn, B. M. Ewenstein, J. Avorn, and J. D. Seeger. 2012. Identification of hemophilia patients in Medicaid claims data. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 21:109.
240. Bykov, K., R. L. Bohn, B. M. Ewenstein, J. L. Avorn, and J. D. Seeger. 2012. Use of medicaid analytic extract for evaluation of drug use and health services utilization in patients with hemophilia. *Value Health* 15:A110-A111
241. Caron, C., C. Ternisien, C. Descondois, C. Pouplard, D. Lasne, M. Allaud, and A. Dubanchet. 2012. The use of the new ReFacto AF laboratory standard (RLS AF) confirms reliable measurement of FVIII: C level by a one-stage clotting assay in ReFacto AF-treated patients. *Haemophilia* 18:42
242. Chen, Y., S. Cheng, and P. Chang. 2012. The safety and efficacy surveillance study of full-length plasma and albumin-free recombinant factor VIII for previously treated patients with hemophilia A in Taiwan. *Haemophilia* 18:143.
243. Chowdary, P., U. Friedrich, S. Lethagen, and P. Angchaisuksiri. 2013. A new treatment concept for haemophilia: Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single i.v. and s.c. Doses of a monoclonal anti-TFPI antibody in healthy males and haemophilia subjects. *J. Thromb. Haemost.* 11:460.
244. Coppola, A., A. Tagliaferri, and M. Franchini. 2012. Searching for the role of primary prophylaxis in preventing inhibitor development in hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 10:1954-1960
245. Djunic, I., V. Dopsaj, N. Savic, P. Miljic, N. Milic, D. Tomlin, and I. Elezovic. 2012. Comparison of two laboratory assays in monitoring efficacy of different prophylaxis regimens for severe hemophilia. *Haemophilia* 18:162.
246. Dolatkhah, R., M. Ghojzadeh, and N. Tavasoli. 2012. Evaluation of the utilization of factor concentrate and frequency of bleeds among patients with severe and moderate factor VIII and factor IX deficiency. *Haemophilia* 18:16-17.
247. Eckhardt, C., J. Van Der Born, M. Van Der Naald, M. Peters, P. Kamphuisen, and K. Fijnvandraat. 2010. Surgery as a risk factor for inhibitor development in haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia* 16:72.
248. Epstein JD, Li-Mcdeod JM, Yarlus AS. The impact of target joint development on health related quality of life for adult hemophilia A patients: Results from the pass study 767. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009;7(S2):809
249. Faradji, A., G. Lavigne-Lissalde, L. Grunebaum, D. Desprez, O. Feugeas, and P. Lapalud. 2012. Late immune tolerance induction in an adult with severe haemophilia A and high-responder inhibitor: 1-year outcome. *Haemophilia.* 18:e388-e391.

250. Franchini, M. and C. Mengoli. 2013. RODIN and the pitfalls of observational studies. *Haemophilia* 19:e315-e316
251. Fukutake K, Hanabusa H, Taki M, et al. Long-term clinical safety of Advate [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] among Japanese subjects: a two-year update of the post-authorization safety surveillance program
252. Fukutake K, Hanabusa H, Taki M, et al. The Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) program confirmed actual clinical safety and efficacy of recombinant plasma/albumin-free method factor VIII in Japan. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(SUPPL 2):1-970.
253. Fukutake K, Taki M, Hanabusa H, et al. Prophylaxis usage among different age groups with hemophilia in Japan: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) Studies. *Haemophilia*. 2010;16(suppl 4):1-158
254. Fukutake, K., H. Hanabusa, M. Taki, T. Matsushita, M. Shima, A. Shirahata, and Advate. 2013. A prospective post-authorization safety surveillance study in 384 hemophilia A patients with antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin free method demonstrates safety and efficacy in Japan. *J. Thromb. Haemost.* 11:1062
255. Fukutake, K., H. Hanabusa, M. Taki, T. Matsushita, M. Shima, and A. Shirahata. 2012. A prospective post-authorization safety surveillance (J-PASS) evaluating clinical experience in Japanese PTPs with antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin free method (rAHF-PFM). *Haemophilia* 18:26.
256. Goerisch, S., R. Walsch, B. Kerschgens, M. Lederman, D. Deisem, B. Bassiri, A. Shah, and L. Michaels. 2013. Clinical development program for bay 94-9027, a long acting pegylated b-domain-deleted recombinant factor VIII for patients with hemophilia A. *Haemophilia* 19:29-30
257. Gouw, S. C., M. Van Den Berg, G. Auerwald, M. Carcao, E. Chalmers, H. Chambost, K. Fischer, K. Kurnik, R. Liesner, P. Petrini, H. Platokouki, C. Altisent, J. Oldenburg, B. Nolan, R. Perez garrido, A. Rafowicz, M. Williams, and J. G. Van der Born. 2012. Factor VIII prophylaxis and inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: the RODIN study. *Haemophilia* 18:3-4
258. Gouw, S., H. Van Den Berg, and J. Van Der Born. 2012. Factor VIII prophylaxis and inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A: The RODIN study. *Haemophilia* 18:89
259. Gringeri, A. 2009. Cumulative incidence of inhibitors: It is influenced by type of replacement therapy in previously treated boys with severe haemophilia A. *Yes*. *Haemophilia* 15:623
260. Gringeri, A., P. A. Cortesi, F. Fusco, M. Cristiani, L. G. Mantovani, and G. Turchetti. 2012. Second and third generation FVIII treatment resources consumption break-even point: The pass study results. *Value Health* 15:A327
261. Gruppo R, Bray G, Schroth P, et al. Safety and immunogenicity of recombinant factor VIII (recombinate) in previously untreated patients (PUPs): A 7.3 year update. *Haemophilia: Clinical*. 1997
262. Gruppo R, Chen H, Schroth P, et al. Safety and immunogenicity of recombinant factor VIII (recombinate) in previously untreated patients (PUPs): A 7.3 year update. *World Federation of Hemophilia*. 1998;
263. Gruppo R, Collins P, Shapiro A, et al. Long-term clinical evaluation of safety, efficacy and immunogenicity of rFVIII plasma/albumin-free method (rAHF-PFM) in previously treated patients - final report. XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia. 2006
264. Halimeh, S., C. Bindingmaier, C. Escuriola Ettinghausen, N. Goldenberg, S. Holzhauser, G. Kenet, K. Kurnik, D. Manner, and U. Nowak-Goettl. 2009. Evidence for increased inhibitor incidence in children with

- severe hemophilia a treated with recombinant factor VIII products: A systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 7:247.
265. Hay, C. R. M., B. Palmer, E. Chalmers, D. Hart, R. Liesner, S. Rangarajan, K. Taks, M. Williams, and P. Collins. 2012. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major product switch in the UK: A prospective, controlled study. *Haemophilia* 18:828.
266. Hay, C. R. M., P. Collins, B. Palmer, R. Liesner, E. Chalmers, D. Hart, S. Rangarajan, S. Rangarajan, K. Talks, K. Talks, K. Talks, M. Williams, K. Talks, K. Talks, M. Williams, M. Williams, and M. Williams. 2013. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia a following a major product switch in the UK: A prospective controlled study in 1214 previously treated patients. *J. Thromb. Haemost.* 11:9
267. Hong, W., D. Raunig, and S. Funk. 2013. Validation of the colorado adult joint assessment scale in patients with severe hemophilia A. *J. Thromb. Haemost.* 11:461.
268. Horn, C., B. Watzka, H. J. Metzner, G. Dickneite, and S. Schulte. 2013. Functional characterization of rVIII-SingleChain and comparison with commercially available recombinant FVIII products. *J. Thromb. Haemost.* 11:581.
269. Iorio, A. and A. Buzzi. 2013. Association of treatment regimen and location with bleed frequency, quality of life and comorbidities in adults and children with haemophilia from the HERO study. *J. Thromb. Haemost.* 11:106
270. Iorio, A. and A. Buzzi. 2013. Association of treatment regimen and location with bleed frequency, quality of life and comorbidities in adults and children with haemophilia from the HERO study. *J. Thromb. Haemost.* 11:1067-1068.
271. Iorio, A., A. Buzzi, S. Benchikh El Fegoun, and D. Cooper. 2013. Association between treatment regimen and quality of life assessed by EQ-5D-3L and pain interference in adults with haemophilia with and without inhibitors in the HERO study. *J. Thromb. Haemost.* 11:1068
272. Iorio, A., F. Querol, W. Kalnins, and T. Pilgaard. 2013. Access to haemophilia treatment centres (HTCS), treatment and information sources: European results from the hero study. *Haemophilia* 19:35-36
273. Iorio, A., M. Marcucci, E. Marchesini, and P. Mannucci. 2009. Plasma derived (PD) and recombinant (R) factor VIII (FVIII) concentrates induce a different rate of inhibitor development in hemophilia A patients. A systematic review of the literature. *J. Thromb. Haemost.* 7:115.
274. Iorio, A., S. Halimeh, C. Bidlingmaier, L. R. Brandao, C. Escuriola-Ettingshausen, N. A. Goldenberg, A. Gringerl, S. Holzhauser, G. Kenet, R. Knoefler, W. Kreuz, K. Kurnik, D. Manner, E. Marchesini, M. Marcucci, E. Santagostino, G. Young, P. M. Mannucci, and U. Nowak-Gottl. 2009. Rate of inhibitor development in hemophilia a patients treated with plasma derived or recombinant factor VIII concentrates. a systematic review of the literature. *Blood* 114
275. Iorio, A., S. Halimeh, N. Goldenberg, G. Kenet, G. Young, and L. Brandao. 2010. Effect of plasma-derived or recombinant factor VIII on inhibitor development: A systematic review. *Haemophilia* 16:74.
276. Iorio, A., S. Krishnan, L. Huynh, P. Karner, M. S. Duh, and S. Yermakov. 2014. Indirect comparison of the efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein and other factor VIII products for prophylaxis modeling the effect of compliance. *Value Health* 17:A230.
277. Iorio, A., S. Krishnan, L. Huynh, P. Karner, M. S. Duh, and S. Yermakov. 2014. An indirect comparison of the efficacy of prophylactic use of rFVIII-Fc and other rFVIII products and model of the effect of compliance. *Haemophilia* 20:119.

278. Jimenez-Yuste, V., S. Lejniece, R. Klamroth, T. Saugstrup, and J. Moss. 2013. The pharmacokinetics of turoctocog alfa are consistent over different concentrations and production lots. *Blood* 122
279. Kardos, M., A. Marosi, R. Jager, I. Nemeth, E. Marian, K. Hunyadi, I. Szegedi, A. Tordai, and A. Bors. 2013. Early low-dose prophylaxis in previously untreated severe haemophilia-A patients in Hungary. *Hamostaseologie* 33:A28-A29.
280. Kempton, C., S. Valluri, M. Reding, T. Lissitchkov, S. Goranov, L. Gercheva, L. Rusen, M. Ghinea, V. Uscatescu, V. Rescia, W. Hong, and M. Manco-Johnson. 2012. Randomized, controlled, parallel-group trial of secondary prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A. *Haemophilia* 18:830-831
281. Kenet, G. 2013. Future perspectives of hemophilia care: Turoctocogalfa-a 3rd generation FVIII replacement therapy and other options for improved quality of life of patients with hemophilia. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 29:266-267.
282. Kessler, C. M. and A. Iorio. 2013. The Rodin (Research Of Determinants of INhibitor Development among PUPs with haemophilia) study: the clinical conundrum from the perspective of haemophilia treaters. *Haemophilia*. 19:351-354
283. Klukowska, A., A. Janik-Moszant, H. Bobrowska, W. Balwierz, I. Woznicakarczmarz, G. Dobaczewski, M. Wlazlowski, A. Koltan, T. Urasinski, W. Badowska, L. Dakowicz, G. Karolczyk, M. Kostrzewska, B. Korczowski, D. Wasinski, D. Pietrys, P. Laguna, and M. Wysocka. 2013. Prophylaxis in children with haemophilia-national program of haemophilia treatment in Poland. *Haemophilia* 19:18
284. Klukowska, A., P. Laguna, G. Dobaczewski, A. Janik-Moszant, E. Kamienska, A. Koltan, D. Pietrys, and B. Waleszkiewicz-Majewska. 2013. Immune tolerance induction in children with severe hemophilia A and inhibitor in Poland. *J. Thromb. Haemost.* 11:1069-1070
285. Klukowska, A., T. Urasinski, A. Janik-Moszant, H. Bobrowska, W. Balwierz, I. Woznica-Karczmarz, G. Dobaczewski, M. Wlazlowski, A. Koltan, W. Badowska, L. Dakowicz, G. Karolczyk, M. Kostrzewska, B. Korczowski, D. Wasinski, D. Pietrys, P. Laguna, and M. Wysocka. 2014. Prophylaxis in children with haemophilia - the Polish experience. *Haemophilia*. 20:e108-e110.
286. Klukowska, A., T. Urasinski, A. Janik-Moszant, H. Bobrowska, W. Balwierz, I. Woznica-Karczmarz, G. Dobaczewski, M. Wlazlowski, A. Koltan, W. Badowska, L. Dakowicz, G. Karolczyk, M. Kostrzewska, B. Korczowski, D. Wasinski, D. Pietrys, P. Laguna, and M. Wysocka. 2013. Prophylaxis in children with haemophilia - the Polish experience. *Haemophilia* 20:e108-e110
287. Klukowska, A., V. Vdovin, T. Szczepanski, M. Jansen, S. Knaub, and R. Liesner. 2013. Clinical study in children with severe haemophilia A investigating efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of human-cl rhFVIII. *J. Thromb. Haemost.* 11:532
288. Krishnan, S. and A. Miners. 2013. Comparing projected prophylactic consumption and effects of recombinant factor VIII Fc Fusion (rFVIIIFc) and shorter half-life FVIII products in haemophilia. *J. Thromb. Haemost.* 11:844-845.
289. Kristensen, A. K., M. Kjalke, N. K. Klausen, M. Ezban, and K. Vad. 2013. Structural comparison of a new recombinant rFVIII molecule, turoctocog alfa, and commercially available FVIII products. *J. Thromb. Haemost.* 11:1041-1042.
290. Krogh-Melbom, T., E. H. N. Olsen, M. Kjalke, and M. Ezban. 2013. The activity of glycoPEGylated recombinant FVIII (N8-GP) can be measured in both two-stage chromogenic and one-stage clotting assays. *J. Thromb. Haemost.* 11:1042.

291. Kulkarni, R., A. B. Helboe, F. Bringstrup, A. Lindblom, and S. Seremetis. 2013. Conducting a trial in previously treated paediatric subjects with severe haemophilia a in accordance with european medicine agency (EMA) guidelines: Experiences from the turoctocog alfa trial (guardian(trademark) 3, NN7008 3545). *Haemophilia* 19:71.
292. Kulkarni, R., F. Abdul Karim, S. Glamocanin, D. Janic, V. Vdovin, M. Ozelo, L. Ragelene, E. Carboni, P. Laguna, G. Dobaczewski, and E. Santagostino. 2012. Safety and efficacy of turoctocog alfa in the prevention and treatment of bleeding episodes in paediatric patients with severe haemophilia A and below 12 years of age. *Haemophilia* 18:829.
293. Laguna, P., V. Vdovin, L. Ragelene, L. Abad Franch, and A. Lindblom. 2013. Overview of a global clinical trial programme with turoctocog alfa, a new recombinant factor VIII: The guardian(trademark) programme. *J. Thromb. Haemost.* 11:888-889
294. Leksa, N., L. Liu, A. Goodman, P. L. Chiu, T. Walz, R. Peters, and J. Kulman. 2013. Evidence for flexible tethering of FC to FVIII in recombinant FVIII-FC fusion protein RFVIII-FC. *Blood* 122.
295. Lentz, S., M. Misgav, M. Ozelo, S. Zupancic SAlek, D. Veljkovic, M. Recht, M. Cerqueira, A. Tiede, B. Brand, M. E. Mancuso, and U. Martinowitz. 2012. Safety and efficacy of turoctocog alfa during prevention and treatment of bleeds in adult and adolescent patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 18:829-830.
296. Liesner, R., M. Jansen, and S. Knaub. 2013. Clinical study to investigate the immunogenicity, efficacy and safety of treatment with human-d rhFVIII in previously untreated patients with severe haemophilia A. *J. Thromb. Haemost.* 11:1072.
297. Lin phd PL Pocoski J Du EX Kelkar SS Associations between clinical outcomes, health care resources utilization, and quality of life among patients with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2014, 20:169
298. Lissitchkov, T., J. Windyga, B. A. Konkle, W. Draxler, M. Chapman, W. Y. Wong, B. Sorensen, and B. M. Ewenstein. 2013. Recombinant factor VIII combined with recombinant von willebrand factor in patients with severe hemophilia a: A Prospective clinical study of safety and pharmacokinetics. *Blood* 122
299. Lochu, A., N. Romari, J. Beltran, A. Magdelaine, M. Ezban, and M. B. Hermit. 2013. Influence of FIX and FVIII PEGYLATION on FIX and FVIII activity based on APTT assays. *J. Thromb. Haemost.* 11:970
300. Lock, J., H. Raat, N. A. Duncan, A. D. Shapiro, M. Peters, Y. J. Tamminga, F. W. G. Leebeek, H. A. Moll, and M. H. Crossen. 2013. Adherence to hemophilia treatment in the Dutch pediatric population; reliability and validity of the VERITAS-Pro questionnaire. *J. Thromb. Haemost.* 11:801
301. Lusher, J. M. 2014. A longer acting rFVIII, safe and effective. *Blood*. 123:304-305.
302. Mahiangu, J., J. Powell, M. Ragni, P. Chowdary, N. Josephson, I. Pabinger, H. Hanabusa, N. Gupta, R. Kulkarni, P. Fogarty, D. Perry, A. D. Shapiro, J. Pasi, S. Apte, S. Krassova, H. Jlang, S. Li, L. Cristiano, S. Neelakantan, F. Greblikas, J. Goyal, J. Sommer, J. A. Dumont, A. Innes, K. Nugent, A. Brennan, A. Luk, and G. F. Pierce. 2013. A-LONG: Results from a Phase 3 study of safety, efficacy, and pharmacokinetics of long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc). *J. Thromb. Haemost.* 11:168-169.
303. Mahiangu, J., J. Powell, M. Ragni, P. Chowdary, N. Josephson, I. Pabingerfasching, H. Hanabusa, N. Gupta, R. Kulkarni, P. Fogarty, D. Perry, A. Shapiro, J. Pasi, S. Krassova, H. Jlang, S. Li, S. Neelakantan, F. Greblikas, J. Goyal, J. Sommer, J. Dumont, A. Innes, K. Nugent, A. Brennan, G. Vigilani, A. Luk, and G. Pierce. 2013. Phase 3 clinical study of recombinant FC fusion factor FVIII (RFVIII-FC) demonstrated safety, efficacy, and improved pharmacokinetics (A-LONG). *Haemophilia* 19:70-71

304. Mahiangu, J., J. Powell, N. Josephson, R. Klamroth, R. Parra Lopez, M. Morfini, J. Oldenburg, J. Pasi, D. Perry, M. Ragni, A. D. Shapiro, S. Dunkley, S. Apte, S. Krassova, F. Greblikas, A. Innes, K. Nugent, A. Brennan, A. Luk, and G. F. Pierce. 2013. Long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion (rFVIII_{Fc}) for perioperative management of subjects with haemophilia A in the phase 3 A-LONG study. *J. Thromb. Haemost.* 11:459.
305. Male, C. 2012. European medicines agency guidelines on the clinical investigation of factor VIII and factor IX products—a paediatric perspective. *Haemophilia* 18:9
306. Manco-Johnson, M. J., M. L. Manco-Johnson, T. A. Blades, S. Funk, H. Lane, K. McRedmond, A. L. Dunn, M. Recht, A. D. Shapiro, L. A. Valentino, and D. Brown. 2013. Long-term orthopedic effects of delaying prophylaxis in severe hemophilia a until age 6 years: Results of the Joint Outcome Study Continuation (JOsc). *Blood* 122
307. Mancuso, M., P. Mannucci, A. Rocino, I. Garagiola, A. Tagliaferri, and E. Santagostino. 2012. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Haemophilia* 18:87
308. Marcucci, M., J. Cheng, J. Oldenburg, C. Schoenig-Diesing, E. Matovinovic, V. Romanov, L. Thabane, and A. Iorio. 2013. Meta-analysis of Post Authorization Safety Studies: Worldwide postmarketing surveillance of hemophilia A patients treated with antihemophilic factor recombinant plasma/albumin-free method rAHF-PFM. *J. Thromb. Haemost.* 11:1075-1076.
309. Marcucci, M., J. Cheng, V. Romanov, L. Thabane, and A. F. Iorio. Safety of antihemophilic factor recombinant plasma/albumin-free method [rAHF-PFM] in hemophilia A patients with low titer inhibitors or a personal history of inhibitor: A meta-analysis of ADVATE Post-Authorization Safety Studies data. *Haemophilia* 2014, 20:46.
310. Marcucci, M., J. Cheng, V. Romanov, L. Thabane, and A. Iorio. The use of FVIII concentrate in hemophilia A patients with low titer inhibitors or a personal history of inhibitor: A meta-analysis of advate post-authorization safety studies in different countries. *Haemophilia* 2014, 20:42.
311. Marcucci, M., M. E. Mancuso, E. Santagostino, G. Kenet, M. Elalfy, S. Holzhauser, C. Bidlingmaier, C. Escuriola Ettingshausen, A. Iorio, and U. Nowak-Gottl. 2013. Effect of type and intensity of FVIII exposure on inhibitors development in hemophilia A: First results of an individual patient data meta-analytic project. *J. Thromb. Haemost.* 11:33-34.
312. Meddeb, B., E. Gouider, T. Andreeva, A. Al Zoebie, T. Chernova, S. Mehadzic, N. Lyudmila, M. Brunn, C. Tueckmantel, and S. Rauchensteiner. 2013. Effectiveness and safety of long-term treatment with recombinant factor VIII formulated with sucrose for hemophilia A in clinical practice of emerging-market countries. *J. Thromb. Haemost.* 11:1076
313. Meijer, K., P. Schinco, E. Santagostino, H. Platokouki, R. E. G. Schutgens, F. Valeri, M. Brunn, C. Tueckmantel, and S. Rauchensteiner. 2013. NO-PEACKS: Non-interventional observations of practical implementation, efficacy, and safety of continuous infusion with full-length recombinant factor VIII formulated with sucrose in surgery. *J. Thromb. Haemost.* 11:795
314. Messori, A., V. Fadda, D. Maratea, and S. Trippoli. 2014. Rates of Inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived or recombinant factor VIII: no proof of difference or proof of no difference? *Semin Thromb Hemost.* 40:269-270.
315. Miners, A. and F. Axelsen. 2012. Assessment of the potential economic impact of inhibitor rate differences in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 18:832.

316. Mohamed, A. F., V. W. Lin, J. D. Posner, and J. D. Epstein. 2013. Patient and parent preferences for efficacy, inhibitor risk, safety, and infusion frequency associated with prophylactic Factor VIII treatment. *J. Thromb. Haemost.* 11:797-798.
317. Moorehead, P. C., L. Thibeault, A. Tuttle, J. Grabell, L. Dwyre, M. Silva, P. James, and D. Lillicrap. 2013. Rapid immune tolerance induction following primary immunologic prophylaxis in a hemophilia A patient with high-titre inhibitor. *J. Thromb. Haemost.* 11:1077-1078
318. Nakar, C. T., M. J. Manco-Johnson, A. Lail, S. M. Donfield, J. Maahs, Y. Chong, T. A. Blades, and A. D. Shapiro. 2013. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titer may increase overall success in hemophilia a with inhibitors: Experience of two US centers. *Blood* 122
319. Needham, J., H. Lewis, K. Rangarajan, A. Phillott, and S. Rangarajan. 2013. Comparison of factor VIII half-lives in severe haemophilia A following switch to Refacto AF. *J. Thromb. Haemost.* 11:802.
320. Neelakantan, S., S. Li, J. Powell, N. Josephson, J. Pasi, D. Perry, A. D. Shapiro, M. Ragni, R. Kulkarni, P. Fogarty, A. Brennan, G. Pierce, H. Jiang, and I. Nestorov. 2013. Population pharmacokinetic analysis of long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in patients with severe haemophilia A. *J. Thromb. Haemost.* 11:354-355
321. Oladapo, A., D. Ito, and J. Epstein. Systematic review of clinical trials results assessing health-related quality of life in hemophilia patients receiving prophylaxis. *Haemophilia* 2014, 20:173.
322. Oldenburg J, Petrini P, Faradji A, et al. Update of a long-term pharmacovigilance project: Rec. FVIII-FS for the treatment of hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011; 9:370.
323. Oldenburg J, Petrini P, Santagostino E, et al. Update of a long-term pharmacovigilance project: Helixate(registered trademark) NexGen for the treatment of hemophilia A. *Haemophilia.* 2008; 14(suppl 2):1-120
324. Ozelo, M. C., D. Veljkovic, R. Klamroth, M. Misgav, R. Nielsen, and A. Groth. 2013. Association between predicted FVIII levels and risk of bleeding episodes in clinical trials with turoctocog alfa, a new rFVIII product from Novo Nordisk. *J. Thromb. Haemost.* 11:355-356
325. Parunov, L. A., N. P. Soshitova, O. A. Fadeeva, A. N. Balandina, K. G. Kopylov, M. A. Kumskova, K. E. McGinness, M. A. Panteleev, F. I. Ataullakhanov, R. G. Schaub, and J. C. Gilbert. 2013. Spatial blood coagulation in the presence of anti-TFPI aptamer BAX499 in hemophilia a patients after FVIII infusion. *J. Thromb. Haemost.* 11:8
326. Pasi, J., J. Potts, S. Li, P. Wang, S. Kulke, G. F. Pierce, and H. Jiang. 2013. The bleeding tendency in relation to predicted FVIII activity levels in severe hemophilia a patients treated with recombinant factor VIII FC fusion protein. *Blood* 122.
327. Powell, J., M. Ozelo, J. Pasi, M. Ragni, L. Valentino, J. Mahiangu, N. Josephson, D. Perry, R. Baker, N. Novitzky, S. Krassova, G. Allen, M. Campion, H. Jiang, S. Li, J. Goyal, J. Sommer, J. Dumont, A. Brennan, G. Vigliani, A. Luk, and G. Pierce. 2013. Safety, efficacy, and improved pharmacokinetics (PK) demonstrated in a phase 3 clinical trial of extended half-life recombinant FC fusion factor IX (8-LONG). *Haemophilia* 19:76-77.
328. Powell, J., N. Josephson, D. Perry, K. Nugent, D. Gor, H. Pestana, E. Franc-Poole, L. Li, F. Grebliskas, G. Allen, S. Dabora, S. Krassova, A. Luk, and G. Pierce. 2012. Clinical development of rFVIII-Fc, a novel, long-lasting recombinant fc fusion replacement factor, in patients with severe hemophilia A. *Am. J. Hematol.* 87:S176-S177

329. Ragni, M., N. Josephson, J. Mahlangu, J. Pasi, D. Perry, J. Powell, A. D. Shapiro, S. Krassova, F. Greblikas, K. Nugent, A. Brennan, A. Luk, and G. F. Pierce. 2013. Treatment of bleeding episodes in subjects with haemophilia A with long-lasting recombinant Factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in the Phase 3 A-LONG study. *J. Thromb. Haemost.* 11:928-929.
330. Recht, M., M. Cerqueira, A. Karim, and J. Moss. 2013. Influence of age on recombinant factor VIII pharmacokinetics: Results from clinical pharmacology studies of turoctocog alfa. *J. Thromb. Haemost.* 11:712-713
331. Rentz, A., J. Pocoski, K. Gries, P. Mathew, and R. Sasane. 2013. Patient and caregiver preferences for treatment characteristics of severe haemophilia A. *Haemophilia* 19:74-75
332. Rentz, A., J. Pocoski, K. S. Gries, C. Thompson, P. Mathew, and R. Sasane. 2013. Findings from a conjoint analysis with hemophilia A patients: Clinical characteristics and patient preferences for treatment. *J. Thromb. Haemost.* 11:803-804.
333. Rivard GE, Rothschild C, Toll T, et al. Immune tolerance induction in hemophilia a patients with inhibitors by treatment with recombinant factor VIII (In fact): A retrospective non-Interventional study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011; 9:118-119
334. Santagostino, E., J. Oldenburg, V. Jimenez-Yuste, R. Musso, M. G. Mazzucconi, P. C. Schinco, R. De Cristofaro, M. T. Calmi, G. Gamba, G. Di Minno, G. Piseddu, and M. Morfini. 2012. High purity VWF/FVIII complex concentrate in primary or rescue immune tolerance induction: Large scale, multicenter international study. *Blood Transfusion* 10:s86-s87.
335. Santagostino, E., S. Lentz, A. Iorio, A. K. Busk, L. Adab-franch, J. Meunier, and A. Regnault. 2013. Effect of turoctocog alfa on quality of life of children, adolescents and adults with haemophilia A: Results from two clinical trials. *Haemophilia* 19:23
336. Santagostino, E., S. R. Lentz, M. Misgav, B. Brand, P. Chowdary, A. Savic, Y. Kilinc, E. G. D. Tuddenham, and A. Lindblom. 2012. Surgery with turoctocog alfa: Efficacy and safety in bleeding prevention during surgical procedures-results from the guardian(trademark) trials. *Blood* 120
337. Santagostino, E., U. Martinowitz, V. Vdovin, S. Glanocanin, M. Morfini, F. Abdul-Karim, G. Dobaczewski, B. Brand, A. Tiede, C. B. Stenmo, and J. Moss. 2013. Pharmacokinetics of a new RFVIII, turoctocog alfa, in adult/adolescent and paediatric patients with severe haemophilia A. Data from the guardian(trademark) 1 and guardian(trademark) 3 trials. *J. Thromb. Haemost.* 11:104
338. Saulyte Trakymiene, S., V. Daugelaviciene, E. Ramanauskienė, and L. Ragelienė. 2012. Changing pattern of hemophilia management in Lithuania. *Haemophilia* 18:21-22.
339. Sauna, Z. E., A. Ameri, B. Kim, C. Yanover, K. R. Viel, R. Rajalingam, S. A. Cole, and T. E. Howard. 2012. A view of the Aledort-Iorio Debate concerning the immunogenicity of B-Domain-deleted and full-length recombinant FVIII products from a mechanistic personalized medicine perspective. *Haemophilia* 18:830.
340. Saxena, K., S. Lalezari, J. Oldenburg, H. Delesen, A. Shah, D. Tseneklidou-Stoeter, and M. Maas Enriquez. 2013. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of BAY 81- 8973, a full-length plasma-protein-free recombinant factor VIII product: Results from the LEOPOLD trial. *J. Thromb. Haemost.* 11:928
341. Schafer, K., D. Tseneklidou-Stoeter, L. Nelson, and M. Maas Enriquez. 2012. Experience with electronic patient diaries in a randomized, double-blind study of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 vs. 3-times-weekly sucrose-formulated recombinant factor VIII. *Haemophilia* 18:25-26.

342. Schino, M., A. Rocino, E. Santagostino, and M. G. Mazzucconi. 2013. P.I.S.A.–safety, immunogenicity and efficacy of a full length DNA rAHF-PMF in patients with hemophilia A in the Italian post-marketing surveillance study. *J. Thromb. Haemost.* 11:535
343. Serban, M., D. Poenaru, H. Ionita, J. M. Patrascu, C. E. Ursu, D. Savescu, C. Jincea, S. Talpos-Niculescu, A. Lacatusu, and L. Ritbl. 2013. Surgery in hemophilia—a real therapeutic challenge for a low-resource country. *J. Thromb. Haemost.* 11:1082-1083.
344. Severine, H., S. Niko, and C. R. Hermans. 2012. Major impact of underweight and overweight on factor VIII dosing in 201 patients with severe haemophilia A treated with advate, kogenate or refacto AF/XYNTHA. *Blood* 120
345. Shapiro, A. D., K. Khair, J. Teitel, I. Leony-Lasso, E. Matovinovic, C. K. Schoenig-Diesing, and G. Spotts. 2013. Ongoing prospective rAHF-PMF immune tolerance induction registry (PAIR): Success rates continue to support published literature. *J. Thromb. Haemost.* 11:534.
346. Shapiro, A. D., V. Romanov, L. Silvati-Fidell, W. Y. Wong, and C. Schoenig-Diesing. 2013. Integrated analysis of safety data from 12 clinical interventional studies of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PMF) in persons with hemophilia A (HemoA). *J. Thromb. Haemost.* 11:532
347. Shapiro, A., K. Khair, H. Ghandehari, C. Song, I. Leony-Lasso, C. Schoenig-Diesing, and G. S. Potts. 2012. Prospective advate Immune Tolerance Induction Registry (PAIR) in hemophilia A patients with inhibitors: Interim report. *Haemophilia* 18:95.
348. Shapiro, A., M. V. Ragni, R. Kulkarni, S. Kulke, J. Potts, S. Neelakantan, I. Nestorov, J. A. Dumont, H. Jiang, A. Brennan, and G. F. Pierce. 2013. Dosing long-lasting recombinant factor VIII FC fusion protein: Experience in the a-long study. *Blood* 122.
349. Siekmann, J., M. Purtscher, O. Zochling, R. Kellerer, H. Rottensteiner, A. Mitterer, M. Bossard, G. Phillips, H. J. Ehrlich, F. Schefflinger, and P. L. Turecek. 2013. Development of a large scale production process for BAX 855, a pegylated recombinant FVIII. *Haemophilia* 19:47.
350. Song, C. K., A. Shapiro, K. Khair, H. Ghandehari, I. Leony-Lasso, D. Schoenig, and G. D. Spotts. 2012. Prospective ADVATE Immune Tolerance Induction Registry (PAIR): Results of an interim analysis. *Haemophilia* 18:15
351. Song, C. K., J. Oldenburg, I. Abraham, M. Pirck, W. Engl, G. D. Spotts, and A. J. Reiningier. 2012. ADVATE HaEmophilia A outcome Database (AHEAD): A long-term registry focusing on joint health outcomes and health-related quality of life. *Haemophilia* 18:32.
352. Sorensen, B., J. Singer, S. Fritsch, B. Ewenstein, and W. Y. Wong. 2013. The prolong-ate study: A phase 2/3 study to evaluate efficacy and safety of bax 855, a longer-acting pegylated full-length recombinant factor VIII (PEG-RFVIII), for prophylaxis and treatment of bleeding in severe hemophilia A. *Haemophilia* 19:39
353. Steele, M. R., K. Nagel, and A. K. C. Chan. 2013. Pharmacokinetics of recombinant and plasma-derived factor VIII products in paediatric patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 20:e100-e101
354. Steele, M. R., K. Nagel, and A. K. Chan. 2014. Pharmacokinetics of recombinant and plasma-derived factor VIII products in paediatric patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 20:e100-e101.
355. Steele, M., A. Chan, and K. Nagel. 2012. Pharmacokinetics (PK) of recombinant and plasma-derived factor VIII (FVIII) products in pediatric patients with severe hemophilia A. *Haemophilia* 18:35

356. Suzan, F., R. d'Oiron, A. Lienhart, N. Trillot, V. Le Cam-Duchez, S. Voi Sin, P. Nguyen, M. Blanchin, M. Smahi, C. Costa, V. Demiguel, and H. Chambost. 2012. Update data of the francocoag network, the french national registry for congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 18:43-44.
357. Suzuki, N., M. Kishimoto, and T. Matsushita. 2013. Clearance during continuous infusion of recombinant factor VIII products to 27 patients with hemophilia A at Nagoya University Hospital. *J. Thromb. Haemost.* 11:794
358. Tagliaferri A, Rivolta G, Feola G, et al. Prophylaxis vs. on-demand therapy through economic report (P.O.T.T.E.R.) study: Results at 3 years follow-up 385. *Haemophilia*. 2010; 16:124-125.
359. Tagliaferri A, Rivolta G, Mancuso G, et al. Prophylaxis vs. on-demand therapy through economic report (P.O.T.T.E.R.) study. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120
360. Tagliaferri, A., A. Coppola, G. Feola, A. C. Molinari, C. Santoro, F. Gagliano, D. Cultrera, M. E. Mancuso, E. Zanon, L. Valdre, G. Piseddu, and S. Amoresano. 2013. Impact on healthcare costs and quality of life of secondary prophylaxis in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: The POTTER study. *J. Thromb. Haemost.* 11:321-322.
361. Tagliaferri, A., G. F. Rivolta, A. Coppola, G. Feola, A. C. Molinari, C. Santoro, F. Gagliano, D. Cultrera, M. E. Mancuso, E. Zanon, L. Valdre, and G. Piseddu. 2012. Prophylaxis versus on-demand therapy through economic report (POTTER) study: Preliminary data from the final five-year analysis. *Haemophilia* 18:160-161
362. Taki M, Fukutake K, Hanabusa H, et al. Post-authorization safety surveillance (PASS) program of antihemophilic factor (recombinant), plasma/ albumin-free method (RAHF-PFM) for Japanese hemophilia A patients 755. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1125
363. Taki M, Hanabusa H, Fukutake K, et al. Clinical experience of previously untreated patients with antihemophilic factor (recombinant), plasma/ albumin-free method from post-authorization safety surveillance in JPN. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:468-469
364. Taki M, Hanabusa H, Fukutake K, et al. Clinical experience with Advate during the first 50 exposure days: data from two post-authorization safety surveillance (PASS) programs in Japan. *Haemophilia*. 2010; 16(suppl 4):1-15
365. Taki, M., H. Hanabusa, K. Fukutake, T. Matsushita, M. Shima, A. Shirahata, and A. Pass. 2013. What we can learn from real-life clinical experience data from a post authorization safety surveillance in PUPs treated with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method in Japan. *J. Thromb. Haemost.* 11:529-530.
366. Taki, M., H. Hanabusa, K. Fukutake, T. Matsushita, M. Shima, and A. Shirahata. 2012. Clinical experience of previously untreated patients (PUPs) with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method from postauthorization safety surveillance in Japan: 5-year update. *Haemophilia* 18:26
367. Teitel, J., M. Sholzberg, and G. Floros. 2013. Surgery in FVIII inhibitor patients: Single center experience of 13 procedures in 8 patients. *J. Thromb. Haemost.* 11:1084
368. Tiede, A., B. Brand, R. Fisher, K. Kavakli, S. Lentz, T. Matsushita, C. Rea, and D. Vluuff. 2012. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: A first human dose trial with GlycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *Haemophilia* 18:22.
369. Tiede, A., M. Ezban, T. Krogh-Meibom, T. Saugstrup, and J. Moss. 2013. Factor VIII assessment using one-stage dot and chromogenic assay in trials investigating pharmacokinetics of different FVIII products. *J. Thromb. Haemost.* 11:974.

370. Turchetti, G., F. Fusco, and P. Cortesi. 2012. Budget impact of FVIII concentrates taking into account the incidence of de novo inhibitor formation in PTPs: A breakeven analysis applied to ADVATE in the Italian context. *Haemophilia* 18:70
371. Turecek, P. L., G. Schrenk, H. Gritsch, S. Romeder-Finger, S. Knappe, M. Dockal, and F. Scheiflinger. 2013. Differentiation of the natural, full length recombinant FVIII molecule from B-domain deleted recombinant FVIII with respect to its hemostatic potency. *J. Thromb. Haemost.* 11:1043.
372. Valentino L, Mamonov V, Hellman A, et al. Prophylaxis in subjects with severe or moderately severe hemophilia a: A multicenter, open-label, randomized, 2-arm, phase 4 clinical study of previously treated patients with advate (antihemophilic factor [recombinant] plasma/albumin-free method) 120. *Pediatric Blood and Cancer.*2011; 56(6):914
373. Valentino, L. A., B. M. Ewenstein, N. Guzman-Becerra, W. Y. Wong, C. Schoenig-Diesing, and V. Romanov. 2013. Bleeding pattern and median time interval between bleeding episodes amongst patients receiving on-demand and prophylaxis therapy. *J. Thromb. Haemost.* 11:665-666
374. Van Den Berg, H. M. and R. Ljung. 2013. Has the inhibitor incidence increased in severe hemophilia A from 1990 to 2009? *J. Thromb. Haemost.* 11:92.
375. Van der Bom, J. G., S. C. Gouw, and F. R. Rosendaal. 2014. Second-generation recombinant factor VIII and inhibitor risk: Interpretation of RODIN study findings and implications for patients with haemophilia A. *Haemophilia* 20:e171-e174
376. Van Der Bom, J., P. Kamphuisen, R. Navickis, and M. Wilkes. 2010. Incidence of inhibitors among multi-transfused patients with hemophilia A: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Haemophilia* 16:79.
377. Van Velzen, A. S., C. L. Eckhardt, M. Peters, K. Peerlinck, J. Oldenburg, C. R. M. Hay, M. E. Mancuso, J. Astermark, J. G. Van der Bom, and K. J. Fijrvandraat. 2013. Clinical risk factors in the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: The first results of the INSIGHT case-control study. *J. Thromb. Haemost.* 11:91
378. Van Velzen, A., M. Peters, J. Van Der Bom, and K. Fijrvandraat. 2012. The role of von willebrand factor in the outcome of immune tolerance therapy in persons with severe hemophilia a with factor VIII inhibiting antibodies: A systematic review. *Haemophilia* 18:97.
379. Verma, S. and J. Gama. 2013. Comparison of recombinant FVIII utilisation in a cohort of UK patients following a switch from a full length to B-domain deleted FVIII: A retrospective analysis of homecare delivery data. *J. Thromb. Haemost.*
380. Verma, S. P., T. K. Dutta, S. Mahavevan, P. Nalini, N. Biswal, D. Basu, and A. Ramesh. 2013. Low dose factor VIII prophylaxis in children with severe hemophilia. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 29:345
381. Vidovic N, Musso R, Klamroth R, et al. Postmarketing surveillance study of KOGENATE(registered trademark) Bayer with Bio-Set(registered trademark) in patients with haemophilia A: Evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system. *Haemophilia.* 2008; 14(suppl 2):1-120.
382. Vidyatilake, H., S. Jayasena, and P. Yogananda. 2012. Analysis of the outcome of limited-dose primary prophylaxis on twenty-six toddlers with severe hemophilia A or B. *Haemophilia* 18:164
383. Vorobyev P, Borisenko O, Zozulya N, et al. Evaluation of QoL in the treatment of hemophilia A patients with inhibitors before and after ITI therapy with Octanate(registered trademark) 396. *Haemophilia.* 2010; 16:34

384. Walker, I., A. N. Traore, A. Iorio, B. Ritchie, N. Heddle, K. E. Webert, J. St.Louis, D. Lillicrap, J. M. Teitel, and A. K. C. Chan. 2012. Ten-year canadian national prospective data on utilization of anti-hemophilic concentrates: Indications and trends. *Blood* 120.
385. Williams, V. K., G. Antoniou, A. Jackson, and A. Atkins. 2013. Quality of life in paediatric haemophilia A patients. *Haemophilia* 19:e320-e323
386. Wu, R., X. Wu, N. Zhang, L. Zhao, J. Zhang, K. Luke, and M. Poon. 2012. Long-term low-dose secondary prophylaxis for severe and moderate hemophilia in children with arthropathy: A single-centre prospective study in China. *Haemophilia* 18:164.
387. Yakovleva, E., K. Kopylov, T. Polyanskaya, P. Vorobyov, Y. Zhulyov, and V. Zorenko. 2013. Quality of life in adult patients with haemophilia in Russia. *Haemophilia* 19:42-43
388. Yamashita, A., C. Nagae, T. Ashikaga, S. Muto, M. Akita, S. Yamazaki, S. Takayama, and M. Taki. 2012. Large individual differences in the in vivo recovery of factor VIII concentrations in Japanese hemophilia A patients. *Haemophilia* 18:20-21
389. Ye, X. and E. Josh. 2012. Estimated annual infusion volume reduction with a 2mL reconstitution volume for Advate. *Haemophilia* 18:143.
390. Ye, X. and E. Josh. 2012. Estimated potential vial reduction with the availability of a proposed Advate 4000 IU dosage strength. *Haemophilia* 18:144.
391. Young J, Liu H, Hsueh E, et al. Efficacy and safety evaluation of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Taiwanese patients with hemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120
392. Young, G., J. Mahlangu, B. Nolan, S. Brown, L. A. Valentino, R. Liesner, Y. Dong, L. Diao, H. Jiang, K. Nugent, G. F. Pierce, and G. Allen. 2013. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII FC fusion protein (RFVIII-FC) in pediatric subjects with hemophilia a: An Interim analysis of the kids a-long study. *Blood* 122.

13.6.7. Analiza przypadków (case reports)

393. Ioka F(1), Shimomura D, Nakamura F, Ohno H, Yada K, Nogami K, Shima M., Long-term treatment course of a patient with mild haemophilia A who developed a high titre factor VIII inhibitor. *Haemophilia*. 2014 Nov;20(6):e402-4
394. Shibata, M., T. Nakagawa, S. Akioka, J. C. Giddings, H. Kanehiro, T. Matsumoto, K. Ogiwara, K. Yada, and M. Shima. 2012. Hemostatic treatment using factor VIII concentrates for neutralizing high-responding inhibitors prior to CVAD insertion for immune-tolerance induction therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 18:66-71.
395. Tang M, Wierup P, Terp K, Ingerslev J, Sørensen B. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009 Jan;15(1):101-7.
396. Westra, D., E. M. Dorresteijn, A. Beishuizen, d. van, P. P. Brons, and d. van. 2013. The challenge of managing hemophilia A and STEC-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 28:349-352.
397. Al Hawaj, M. A., E. J. Martin, J. Venitz, J. C. Barrett, J. G. Kuhn, M. E. Nolte, and D. F. Brophy. 2013. Monitoring rFVIII prophylaxis dosing using global haemostasis assays. *Haemophilia* 19:409-414.
398. Meeks, S. L., R. L. Chapman, C. Kempton, and A. L. Dunn. 2013. Late immune tolerance induction in haemophilia A patients. *Haemophilia*. 19:445-448.
399. Ambaglio, C., F. Lodo, A. Trincherio, N. Ghidelli, C. Perotti, F. C. Del, and G. Gamba. 2014. Plasma exchange and immunosuppressive therapy in a case of mild haemophilia A with inhibitors and a life-threatening lower limb haemorrhage. *Blood Transfusion* 12:119-123.

13.6.8. Brak dostępu

400. Sandner, F. 2013. Turoctocog alfa - A new recombinant factor VIII of the 3rd generation for the treatment of hemophilia A. *Perfusion* 26:198-199.
401. Manco-Johnson MJ, Blades TA, Funk S, Lane H What is the cost of delaying prophylaxis until the school years? Results from the Joint Outcome Study Continuation Project. *Haemophilia* 2014, 20:99-100

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Liczba osób z poszczególnymi postaciami hemofilii A w Polsce (dorośli i dzieci) – stan na 1.07.2011	26
Tabela 2. Liczebność populacji dzieci (< 18 r.ż.) chorych na hemofilię w Polsce – dane Narodowego Centrum Krwi z 2010 i 2011 roku	26
Tabela 3. Liczba dzieci z poszczególnymi postaciami hemofilii A w Polsce – dane NCK, stan na lipiec 2012	26
Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D66 – dane NFZ, stan na 12.07.2012.....	27
Tabela 5. Klasyfikacja hemofilii A [9]	28
Tabela 6. Dawki czynnika VIII stosowane w pierwotnej profilaktyce u chorych na ciężką hemofilię A [9]	35
Tabela 7. Dawki czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię A[9]	37
Tabela 8. Najczęściej stosowane protokoły wywołania tolerancji immunologicznej (IT)[10].....	39
Tabela 9. Leki hemostatyczne stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem [10]	42
Tabela 10. Wskazówki dotyczące ustalania dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym [5]	51
Tabela 11. Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat NovoEight®	54
Tabela 12. Dane dotyczące refundacji – preparat NovoEight®	55
Tabela 13 Podstawowe informacje dotyczące potencjalnych technologii alternatywnych finansowanych, które mogą być finansowane w ramach programu lekowego [45]	58
Tabela 14. Wskazówki dotyczące ustalania dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym [33]	62
Tabela 15 Zestawienie nieopublikowanych badań klinicznych z zastosowaniem turoktokogu alfa, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.....	75
Tabela 16. Charakterystyka badania <i>Martinowitz 2011</i>	81
Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badania <i>Martinowitz 2011</i>	82
Tabela 18. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (<i>Martinowitz 2011</i>)	82
Tabela 19. Ocena biorównoważności na podstawie parametrów farmakokinetycznych (<i>Martinowitz 2011</i>).....	83
Tabela 20. Ocena bezpieczeństwa (<i>Martinowitz 2011</i>)	84
Tabela 21. Charakterystyka badania <i>Guardian™3</i>	85
Tabela 22. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badania <i>Guardian™3</i>	86
Tabela 23. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (<i>Guardian™3</i>)	87
Tabela 24. Charakterystyka interwencji (<i>Guardian™3</i>)	87
Tabela 25. Roczny wskaźnik krwawień (l.krwawień/pacjenta/rok)(<i>Guardian™3</i>)	88
Tabela 26. Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie turoktokogiem alfa (<i>Guardian™3</i>).....	89

Tabela 27. Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (Guardian™3)	90
Tabela 28. Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL (Guardian™3)	91
Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem (Guardian™3)	92
Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora czynnika VIII (Guardian™3)	92
Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Guardian™3)	93
Tabela 32. Charakterystyka badania Guardian™1	94
Tabela 33. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badania Guardian™1	95
Tabela 34. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (Guardian™1)	96
Tabela 35. Charakterystyka interwencji (Guardian™1)	97
Tabela 36. Roczny wskaźnik krwawień (liczba krwawień/pacjenta/rok) dla populacji ogółem oraz subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat i ≥18 lat (Guardian™1)	98
Tabela 37. Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie turoktokogiem alfa w populacji pacjentów ogółem oraz w subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat i ≥ 18 lat (Guardian™1)	99
Tabela 38. Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (Guardian™1)	101
Tabela 39. Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL w grupie pacjentów w wieku 12-17 lat (Guardian™1)	102
Tabela 40. Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL w grupie wiekowej ≥ 18 lat (Guardian™1)	102
Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych powodów (Guardian™1)	103
Tabela 42. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Guardian™1)	104
Tabela 43. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Guardian™1)	104
Tabela 44. Charakterystyka fazy extention (Guardian™2)	106
Tabela 45. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z fazy extention (Guardian™2)	106
Tabela 46. Charakterystyka interwencji - faza extention (Guardian™2)	107
Tabela 47. Roczny wskaźnik krwawień - faza extention (Guardian™2)	108
Tabela 48. Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna w populacji pacjentów przyjmujących turoktokog alfa w ramach fazy extention (Guardian™2)	108
Tabela 49. Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (faza extention)	110
Tabela 50. Dane demograficzne pacjentów poddanych zabiegom oraz charakterystyka zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w ramach badań Guardian™1, Guardian™3 i fazy extention (Guardian™2)	110
Tabela 51. Dane dotyczące odpowiedzi hemostatycznej w trakcie i po zabiegu chirurgicznym u pacjentów w ramach badań Guardian™1, Guardian™3 i fazy extention (Guardian™2)	111
Tabela 52. Charakterystyka włączonych badań (Auerswald 2012, Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014)	113

Tabela 53. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z analizowanego badania (Auerswald 2012, Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014)	115
Tabela 54. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (Auerswald 2012, Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014)	116
Tabela 55. Charakterystyka interwencji (Auerswald 2012, Calvez 2014, RODIN study, Collins 2014)	117
Tabela 56. Zużycie leku w trakcie trwania badania (Auerswald 2012)	119
Tabela 57. Ekspozycja na lek w ramach badania (Calvez 2014)	120
Tabela 58. Ekspozycja na lek w ramach badania (RODIN study)	120
Tabela 59. Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie z użyciem Advate® (Auerswald 2012)	120
Tabela 60. Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (Auerswald 2012)	121
Tabela 61. Liczby i odsetki pacjentów poddanych indukcji tolerancji immunologicznej (Auerswald 2012)	122
Tabela 62. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych powodów	123
Tabela 63. Liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora czynnika VIII (Auerswald 2012, RODIN study, Collins 2014)	124
Tabela 64. Liczby i odsetki pacjentów leczonych Advate®, u których stwierdzono obecność inhibitora czynnika VIII (Calvez 2014)	124
Tabela 65. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Auerswald 2012)	125
Tabela 66. Charakterystyka włączonego badania badań (Blanchette 2008)	126
Tabela 67. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z analizowanego badania (Blanchette 2008)	127
Tabela 68. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (Blanchette 2008)	127
Tabela 69. Charakterystyka interwencji (Blanchette 2008)	128
Tabela 70. Dawki zastosowane w profilaktyce krwawień (Blanchette 2008)	128
Tabela 71. Roczny wskaźnik krwawień (Blanchette 2008)	129
Tabela 72. Dane dotyczące dawek leku zastosowanych w leczeniu krwawień (Blanchette 2008)	129
Tabela 73. Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie z użyciem Advate® (Blanchette 2008)	129
Tabela 74. Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (Blanchette 2008)	131
Tabela 75. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania (Blanchette 2008)	132
Tabela 76. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił inhibitor czynnika VIII (Blanchette 2008)	132
Tabela 77. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Blanchette 2008)	132
Tabela 78. Charakterystyka włączonych badań (Tarantino 2004, Negrier 2008, Zhang 2011, Valentino 2012)	134
Tabela 79. Charakterystyka włączonych badań (Den Uijl 2009, ADVATE PASS, AHEAD study, Hay 2014)	135

Tabela 80. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z analizowanych badań (Tarantino 2004, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study, Hay 2014)	140
Tabela 81. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań (Tarantino 2004, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study)	142
Tabela 82. Charakterystyka interwencji (Tarantino 2004, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study, Hay 2014)	144
Tabela 83. Dawki zastosowane w poszczególnych schematach podawania leku badania (Tarantino 2004, Valentino 2012, ADVATE PASS)	146
Tabela 84. Dane dotyczące rocznego wskaźnika krwawień (liczba krwawień/pacjenta/rok), (Tarantino 2004, Den Uijl 2009, Valentino 2012, ADVATE PASS)	148
Tabela 85. Roczny wskaźnik krwawień (ADVATE PASS)	150
Tabela 86. Zużycie produktu leczniczego Advate® do leczenia krwawień w poszczególnych etapach badania Valentino 2012, w ujęciu rocznym oraz w badaniu Tarantino 2004, Zhang 2011, Valentino 2012 i ADVATE PASS	150
Tabela 87. Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie z użyciem Advate® (Tarantino 2004, Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS)	151
Tabela 88. Zabiegi chirurgiczne przeprowadzone w badaniu Negrier 2008	153
Tabela 89. Średnie dawki leku zastosowane w badaniu Negrier 2008	153
Tabela 90. Ocena odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym (Negrier 2008, ADVATE PASS)	154
Tabela 91. Liczby i odsetki pacjentów poddanych indukcji tolerancji immunologicznej (ADVATE PASS)	156
Tabela 92. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania lub zaprzestali leczenia ogółem i z poszczególnych powodów (Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS, Hay 2014)	157
Tabela 93. Liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora czynnika VIII (Tarantino 2004, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study, Hay 2014)	158
Tabela 94. Liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora czynnika VIII w podziale na subpopulacje pacjentów (ADVATE PASS)	158
Tabela 95. Wyniki meta-analizy dotyczące wystąpienia inhibitora czynnika VIII w populacji pacjentów wcześniej leczonych (ADVATE PASS)	159
Tabela 96. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Tarantino 2004, Negrier 2008, Den Uijl 2009, Zhang 2011, Valentino 2012, ADVATE PASS, AHEAD study)	159
Tabela 97. Wyniki meta-analizy dotyczące zdarzeń niepożądanych innych niż wystąpienie inhibitora czynnika VIII (ADVATE PASS)	161
Tabela 98. Charakterystyka włączonego badania (Takedani 2010)	161
Tabela 99. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań (ADVATE PASS, Takedani 2010)	162
Tabela 100. Charakterystyka interwencji (Takedani 2010)	164
Tabela 101. Zabiegi chirurgiczne przeprowadzone w badaniu Takedani 2010.	164
Tabela 102. Utrata krwi i zużycie leku w okresie okołoperacyjnym w badaniu Takedani 2010.	165

Tabela 103. Ocena jakości życia na podstawie wyniku kwestionariusza SF-36 (ADVATE PASS)...	166
Tabela 104. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania (Takedani 2010).....	166
Tabela 105. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił inhibitor czynnika VIII (Takedani 2010)	167
Tabela 106. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Takedani 2010)	167
Tabela 107. Charakterystyka zdarzeń niepożądanych zawartych w ChPL dla preparatu NovoEight® przedstawione w ChPL[2].....	169
Tabela 108. Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015)	171
Tabela 109. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015).....	173
Tabela 110. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015)	174
Tabela 111. Charakterystyka interwencji (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015)	174
Tabela 112. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania turoktokogu alfa (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015)	175
Tabela 113. Zestawienie badań włączonych do przeglądów systematycznych.....	192
Tabela 114. Charakterystyka ankietowanych, biorących udział w badaniu DiBenedetti 2014	197
Tabela 115. Częstość zamawiania koncentratów czynnika VIII (DiBenedetti 2014).....	198
Tabela 116 Strategia wyszukiwania w bazie CRD	200
Tabela 117 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	201
Tabela 118 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	202
Tabela 119 Strategia wyszukiwania w bazie Embase.....	203
Tabela 120. Opis skali Jadad.....	207
Tabela 121. Ocena wiarygodności badania Tarantino 2004 (I i III etap badania)	208
Tabela 122. Ocena wiarygodności badania Valentino 2012 (II etap badania)	208
Tabela 123. Ocena wiarygodności badania NN7008-3893	209
Tabela 124. Ocena wiarygodności badania NN7008-4015	209
Tabela 125.. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych	210
Tabela 126. Ocena wiarygodności badań w skali NOS	211

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Algorytm postępowania z chorym na hemofilię A powikłaną inhibitorem.....	39
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM):.....	206