



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku NovoEight
(turoctocog alfa) w ramach programu lekowego
„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A
do ukończenia 26 roku życia”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-16/2015

Data ukończenia: maj 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novo Nordisk Pharma Sp.z.o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novo Nordisk Pharma Sp.z.o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma Sp.z.o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

ABL	Rzeczywista utrata krwi (ang. – Actual Blood Loss)
AEs	Działania niepożądane (ang. – Adverse events)
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHF	Czynnik/globulina antyhemofilowa (ang. – Antihemophilic factor)
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. – Activated Partial Thromboplastin Time)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWF Ag	Antygen czynnika von Willebranda (ang. – Von Willebrand Factor Antigen)
BD	Brak danych
BDD-rFVIII	Rekombinowany czynnik VIII bez domeny B (ang. – B-Domain-Deleted Recombinant Factor VIII)
BT	Czas krwawienia (ang. – Bleeding Time)
BU	Jednostki w systemie Bethesda (ang. – J Bethesda Units)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. – <i>Confidence Interval</i>)
EACA	Kwas epsilon-aminokapronowy (ang. – Epsilon-aminocaproic acid)
EBL	Szacowana utrata krwi (ang. – Estimated Blood Loss)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Excerpta Medica Database</i>)
EPAR	Europejski Publiczny Raport Oceniający (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FDA	Europejska Agencja Leków Amerykańska Agencja Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEIBA	Zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII (ang. – Factor VIII Inhibitor Bypassing Agent)
FFP	Świeżo mrożone osocze (ang. – Fresh frozen plasma)
FVIII	Czynnik VIII (ang. – Factor VIII)
HAS	Francuska agencja oceny technologii medycznych (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej (ang. – Immune Tolerance Induction)
IU(j.m.)/kg	Jednostki międzynarodowe/kilogram (ang. – International Units/Kilogram)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD	Średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) (ang. – <i>Mean Difference</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MEDLINE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>)
MESH	Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Medical Subject Headings</i>)
N	Liczba pacjentów

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT	Oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
P	Profilaktyka
p	Istotność statystyczna (ang. <i>p-value</i>)
PCC	Koncentrat ludzkich czynników zespołu protrombiny (ang. – <i>Prothrombin Complex Concentrate</i>)
pdFVIII	Osoczo pochodny koncentrat czynnika VIII (ang. – <i>Plasma-Derived Factor VIII</i>)
PICO	Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	Program lekowy
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTP	Pacjenci wcześniej leczeni FVIII (ang. – <i>Previously Treated Patients</i>)
pts.	Pacjenci (ang. <i>patients</i>)
PUP	Pacjenci wcześniej nieleczeni FVIII (ang. – <i>Previously Untreated Patients</i>)
rFVIII	Rekombinowany koncentrat czynnika VIII (ang. – <i>Recombinant Factor VIII</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	Względna redukcja odsetka (ang. <i>Relative Rate Reduction</i>)
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RV	Prawa komora (ang. <i>right ventricle</i>)
s.c.	Podanie śródskórne
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-36	Krótki kwestionariusz generyczny do oceny jakości życia składający się z 36 pytań i 8 wymiarów (ang. <i>short-form health survey with only 36 questions</i>)
SF-36	<i>Short Form 36</i> (kwestionariusz oceny jakości życia)
SF-6D	6-cio wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. <i>short form – 6 dimension</i>)
SIL	Sildenafil

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

SOC	System Organ Class
TAD	Tadalafil
TNP	Tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	Treprostinil
TTO	metoda handlowania (ang. <i>time trade off</i>)
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
URPL	Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
V/Q	Wentylacyjno-perfuzyjny (ang. <i>ventilation/perfusion</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz Leków Refundowanych
WMD	Średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZN	Zdarzenia niepożądane

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	21
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	21
2.5.2. Status rejestracyjny	21
3. Ocena analizy klinicznej	24
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	24
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	24
3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.1.3 Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.2 Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
3.2.1 Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.2.1.1 Strategia wyszukiwania	34
3.2.1.2 Kryteria włączenia/wykluczenia	34
3.2.1.3 Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.2.1.4 Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.2.1.5 Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.2.2 Wyniki analizy skuteczności	46
3.2.3 Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
3.2.4 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	56
4 Ocena analizy ekonomicznej	58
4.2 Opublikowane analizy ekonomiczne	58
4.3 Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	58

4.4	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.5	Ocena modelu wnioskodawcy.....	61
4.6	Wyniki analizy ekonomicznej	62
4.6.3	Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	62
4.6.4	Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
4.6.5	Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	63
4.6.6	Obliczenia własne Agencji.....	64
5	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
5.2	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
5.3	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
5.4	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	69
5.4.3	Wyniki analizy wnioskodawcy	69
5.4.4	Obliczenia własne Agencji.....	73
5.5	Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	73
6	Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	74
7	Uwagi do zapisów programu lekowego	74
8	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	74
9	Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	74
9.2	Rekomendacje kliniczne	74
9.3	Rekomendacje refundacyjne.....	74
9.4	Podsumowanie przeglądu rekomendacji	75
10	Warunki objęcia refundacją w innych krajach	76
11	Opinie ekspertów.....	79
12	Kluczowe informacje i wnioski	81
13	Źródła.....	85
14	Załączniki	94

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 25.03.2015 r,
MZ-PLA-4600.53.2015.8.JOS

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: NovoEight (turoctocog alfa)

Wnioskowane wskazanie: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” (ICD-10 D66).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- [] - NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203375;
- [] - NovoEight, turoctocog alfa alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203382;
- [] - NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203399;
- [] - NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203405;
- [] - NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203412;
- [] - NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429;

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novo Nordisk Pharma Sp.z.o.o.
ul. 17 Stycznia 45B
02-146 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

BAXTER AG, NIEMCY (Advate)
BAYER AG, NIEMCY (Kogenate Bayer)
CSL BEHRING GMBH, NIEMCY (Beriate)
ZLB BEHRING GMBH, NIEMCY (Beriate)
BAXTER POLSKA SP. Z O. O., POLSK (Immunate Baxter)
OCTAPHARMA (IP) LTD, WIELKA BRYTANIA (Octanate)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego **NovoEight (turoktokog alfa)**:

- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203375;
- NovoEight, turoctocog alfa alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203382;
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203399;
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203405;
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203412;
- NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429;

stosowanego w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”, został przekazany do AOTM dnia 25 marca 2015 r. pismem znak MZ-PLA-4600.53.2015.8. JOS, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego i metodyka analizy klinicznej. Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (≤ 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, grudzień 2014 r.
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna. Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (≤ 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, grudzień 2014 r.
- [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (≤ 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, grudzień 2014 r.

Do wniosku dołączono również m.in.:

- Projekt opisu programu lekowego „Zapobieganie Krwawieniom u Pacjentów z Hemofilią A do ukończenia 26 Roku życia (ICD-10 D66)”.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 24 kwietnia 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-16/TT/2015. Następnie pismem z dnia 28 kwietnia 2015 r., znak PLR.4600.64.2015.18.BR, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 11 maja 2015 r. (pismo z dnia 11 maja 2015 r.), pismem znak PLR.4600.64.2015.19.BR, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego i metodyka analizy klinicznej. Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (≤ 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, grudzień 2014 r.
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna. Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (≤ 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, grudzień 2014 r.

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

- [REDACTED], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (≤26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, grudzień 2014 r.
- Instytut Arkana. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego NovoEight® (turoktokog alfa) zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.64.2015.18.BR (nr sprawy: R14114557). Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, 2015 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy NovoEight (turoktokog alfa) nie był dotychczas oceniany przez Agencję

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Brak opinii Rady Konsultacyjnej odnoszącej się do finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Advate i Kogenate. Jednakże 3 września 2012 roku Rada Konsultacyjna wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych produkt Recombinate 1000 IU, Octocogalfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100mg/1ml kod EAN5909990736997.

Tabela 1. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Recombine		
<p>Stanowisko RP nr 65/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate (octocog alfa), EAN:5909990083398, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</p> <p>Rekomendacja nr 56/2012 Prezesa AOTM z dnia 3 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997 w ramach programu lekowego: "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B"</p>	<p>Zalecenia: 3 września 2012r Rady Przejrzystości zarekomendowała finansowanie preparatu Recombinate w ramach funkcjonującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” dla pacjenta, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka, w ramach grupy limitowej rekombinowanego czynnika VIII.</p> <p>Uzasadnienie: Leczenie profilaktyczne i doraźne krwawień za pomocą preparatu Recombinate, uwzględniając umowę podziału ryzyka, wiąże się z takimi samymi kosztami, jak za pomocą innych preparatów oraz z rocznymi oszczędnościami w wydatkach płatnika w porównaniu z zastosowaniem w zależności od ciężkości choroby pacjenta.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji, po zapoznaniu się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398; w ramach proponowanego programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Prezesa Agencji, produkt leczniczy Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398; powinien zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego, co umożliwi pacjentom dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej. Jednocześnie Prezes Agencji, przechylając się do Stanowiska Rady, rekomenduje finansowanie preparatu Recombinate w kategorii odpłatności dla pacjenta: bezpłatny, jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka. W przypadku wdrożenia proponowanych instrumentów podziału ryzyka stosowanie produktu Recombinate w ramach programu lekowego jest kosztowo-efektywne w porównaniu do preparatów Octanate, Kogenate FS oraz Advate, przynosząc oszczędności dla budżetu płatnika publicznego (NFZ).</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bjp/> (data dostępu 07.05.2015)

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. Hemofilia A - wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (cz. VIII) w osoczu. Kod ICD-10: D.66 (Dziedziczny niedobór czynnika VIII). Czynnikiem VIII jest glikoproteina syntetyzowana głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. Czynnikiem VIII jest jednym z największych (2351 aminokwasów, masa cząsteczkowa 293 000 Da) i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, występującym w krwiobiegu w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda (ang. von Willebrand Factor, vWF). Czynnikiem von Willebranda chroni cz. VIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Czas biologicznego półtrwania cz. VIII wynosi około 12 h. Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) i ma wielkość 186000 par zasad (bp). Cechą charakterystyczną genu cz. VIII jest obecność w jego intronie 22 (IVS22) dwóch dodatkowych genów F8A i F8B. F8A jest transkrybowany w odwrotnym kierunku do genu cz. VIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem cz. VIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane. Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem cz. VIII. Mutacja ta powstaje praktycznie wyłącznie w męskich komórkach rozrodczych. Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię, to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1. Wynikiem mutacji jest brak syntezy cz. VIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka. Rozpoznanie ustala się w oparciu o objawy kliniczne, wywiad rodzinny i wyniki badań laboratoryjnych; niezbędnym warunkiem rozpoznania hemofilii A jest wykazanie zmniejszonej aktywności cz. VIII w osoczu. Rozpoznanie hemofilii A opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, przy czym stopień niedoboru związany jest z nasileniem krwawień. W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika w osoczu wyróżnia się 3 postaci hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną (Tabela 2) [116, 136].

Tabela 2. Klasyfikacja ciężkości hemofilii A

Postać	Aktywność cz. VIII	Główne objawy
Ciężka	<0,01 j.m./ml (<1% normy)	Samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
Umiarkowana	0,01 – 0,05 j.m./ml (1–5% normy)	Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
Łagodna	>0,05 – <0,50 j.m./ml (>5–50% normy)	Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych

Ciężka hemofilia ujawnia się na ogół na przełomie 1 i 2 roku życia pod postacią podskórnych i domięśniowych wylewów krwi oraz przedłużonych krwawień po skaleczeniu języka lub wargi. Objawy charakterystyczne dla tej postaci choroby obejmują:

- wylewy krwi do stawów (pojawiające się zazwyczaj w wieku 2-3 lat, najczęściej w stawach kolanowych, łokciowych i skokowych), następujące w wyniku niewielkich urazów oraz samoistne, prowadzące do postępującego zwyrodnienia (artropatia hemofilowa);
- krwawienia do mięśni, samoistne lub pourazowe (najczęściej w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach, mięśni biodrowo-łędźwiowym), przy czym powstały krwiak często uciska na naczynia krwionośne i nerwy;
- krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, mogące uciskać na drogi oddechowe;
- krwimocz, mogący prowadzić do niedokrwistości;
- krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwawienia po usunięciu stałego zęba lub migdałków i z ran operacyjnych (w przypadku braku odpowiedniego leczenia hemostatycznego).

Ponadto u ok. 5% chorych występują krwawienia śródczaszkowe, należące do głównych przyczyn zgonu chorych na ciężką hemofilię.

W hemofilii umiarkowanej wylewy krwi do stawów występują rzadziej niż w postaci ciężkiej i rzadko prowadzą do zwyrodnienia, rzadko występują krwawienia do mięśni natomiast krwawienia pourazowe

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

zamknięte i otwarte są tak samo niebezpieczne jak w ciężkiej hemofilii.

W postaci łagodnej krwawienia do stawów i mięśni praktycznie nie występują, a skaza może się ujawnić dopiero w trakcie operacji chirurgicznej lub urazu.

Inhibitor, czyli krążący antykoagulant czynnika VIII (przeciwciało przeciwko cz. VIII), pojawia się u części pacjentów jako poważne powikłanie leczenia standardowego umiarkowanej i ciężkiej hemofilii, polegającego na uzupełnianiu niedoborowego czynnika krzepnięcia poprzez infuzję dożylną koncentratu cz. VIII (tzw. leczenia substytucyjnego). Leczenie substytucyjne prowadzone jest przede wszystkim w celu efektywnego zapobiegania samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym, a także skutecznego zwalczania wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. W obecności inhibitora krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu, co w konsekwencji prowadzi do szybszego postępu artropatii hemofilowej. Stosowany jest podział inhibitorów, w zależności od siły odpowiedzi odpornościowej ustroju na wstrzykiwany dożylnie cz. VIII, na silne (maksymalne miano przeciwciał >5 j.B./ml) i słabe (miano zawsze <5 j.B./ml.). Odpowiednio do klasyfikacji inhibitorów, pacjentów określa się jako „silnie” lub „słabo” reagujących na antygen (ang. – high- i low responders). Im większe miano inhibitora tym szybsza inaktywacja cz. VIII. Miano inhibitora może ulec zmniejszeniu lub zaniknąć, jeżeli w okresie 6-12 mies. nie otrzymują iniekcji niedoborowego czynnika krzepnięcia, jednak u pacjentów silnie odpowiadających powtórna ekspozycja na antygen może wywołać ponowny wzrost miana inhibitora powyżej 5 j.B./ml – tzw. odpowiedź anamnesticzną. U pacjentów słabo reagujących na antygen odpowiedź anamnesticzna jest słaba lub całkowicie zniesiona.[116,136]

Ocenia się, że inhibitor cz. VIII pojawia się u około 30% pacjentów z ciężką hemofilią A (VIII:C <1% normy) i u 0,9–7% pacjentów z umiarkowaną i łagodną hemofilią A. Częstość występowania inhibitorów w populacji chorych na hemofilię jest mniejsza niż zapadalność, gdyż niektóre inhibitory samoistnie zanikają (ang. transient inhibitors), a inne udaje się wyeliminować dzięki immunotolerancji. Zatem szacuje się, że w hemofilii A inhibitory cz. VIII występują u 5–7% pacjentów. Większość inhibitorów w hemofilii A, niezależnie od jej stopnia ciężkości, pojawia się we wczesnym dzieciństwie, najczęściej po pierwszych kilku-kilkunastu dniach ekspozycji (mediana 9–12 dni) na koncentrat cz. VIII. Tym niemniej, inhibitory mogą pojawić się w każdym wieku, a badania autorów angielskich wskazują, że drugi – po wczesnym dzieciństwie – okres zwiększonej zapadalności na inhibitory cz. VIII wśród chorych na hemofilię A przypada na 6 dekadę życia.[116,136].

Epidemiologia

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania w Polsce wynosi 7/100 tys. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1: 12 300 mieszkańców. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.[116]

Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do lipca 2013 r. w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną znalazło się 4 623 pacjentów, w tym 2 263 chorych na hemofilię A (Tabela 3). Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A [164].

Tabela 3. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci)

Rodzaj skazy	Liczba chorych
ciężka	1071
powikłana inhibitorem	148
umiarkowana	331
łagodna	713
Hemofilia A (łącznie):	2263

Źródło: dane Instytutu Hematologii i Transfuzjologii aktualne na 13.09.2013 r, Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012- 2018”

Według danych Narodowego Centrum Krwi liczba pacjentów (dorosłych i dzieci z Hemofilią A) przyjmujących koncentraty czynnika VIII krzepnięcia w ramach "Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005 - 2011" to 1 658 chorych (dane od 01.01. do 31.12.2009 r.), w tym 146 pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem. W czasie od 01.01. do 31.12.2010 r. liczba ta wzrosła do 1836 chorych, w tym 171 pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem. Łącznie w latach 2009-2010 w ramach programu 3494 pacjentów przyjmowało koncentraty czynnika VIII krzepnięcia. Do 17 września 2013 r. leczono 4 623 pacjentów z hemofilią i innymi skazami krwotocznym, w tym 2263 chorych na hemofilię A (Tabela 4).

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Tabela 4. Liczba pacjentów (dorosłych i dzieci) przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia w ramach "Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005 - 2011"

Lp.	Realizator programu	od 01.01. do 31.12.2009 r.		od 01.01. do 31.12.2010 r.	
		Hemofilia A	Hemofilia A powikłana inhibitorem	Hemofilia A	Hemofilia A powikłana inhibitorem*
1	RCKiK Białystok	38	1	39	1
2	RCKiK Bydgoszcz	80	1	78	2
3	RCKiK Gdańsk	65	12	78	10
4	RCKiK Katowice	162	12	182	14
5	RCKiK Kielce	44	4	47	5
6	RCKiK Kraków	130	12	155	16+1
7	RCKiK Lublin	94	6	111	9+2
8	RCKiK Łódź	77	7	75	7
9	RCKiK Olsztyn	51	3	55	4+1
10	RCKiK Opole	26	1	33	1
11	RCKiK Poznań	131	16	145	8+4
12	RCKiK Rzeszów	83	4	87	3
13	RCKiK Szczecin	51	6	47	18+1
14	RCKiK Warszawa	114	1	114	0
15	RCKiK Wrocław	109	4	122	2+3
16	RCKiK Zielona Góra	28	5	52	4
17	IHiT w Warszawie	229	51	245	47+8
Razem		1 512	146	1665	171
		1 658		1836	
		3494			

*w tym 20 pacjentów z hemofilią nabytą i z inhibitorem, RCKiK - Regionalne Centrum Krwiolęcznictwa i Krwiolęcznictwa, IHiT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Źródło: dane Narodowego Centrum Krwi

Dane dotyczące liczebności populacji dzieci i dorosłych chorych na hemofilię A w Polsce w latach 2010-2014, z wyodrębnieniem poszczególnych subpopulacji uzyskano za pośrednictwem Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – Tabela 5. i 6.

Tabela 5. Liczba pacjentów w wieku 0-18 lat oraz 19-26 lat z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem pacjentów z ciężką hemofilią A

Parametr	2010	2011	2012	2013	2014
Liczba pacjentów z hemofilią A (0-18-LAT)	738	689	659	660	635
Liczba pacjentów z hemofilią A (15-19-LAT)	162	173	179	176	165
Liczba pacjentów z hemofilią A (20-24-LAT)	173	166	181	172	170

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A, przyjmujących w latach 2010-2014 czynniki krzepnięcia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (D66, D67)” – dane z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego, raport z dnia 14 maja br.

Parametr	2012	2013	2014
Liczba pacjentów z hemofilią A, stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w pierwotnej profilaktyce krwawień, w ramach programu lekowego	30	46	59

Leczenie

Leczenie i profilaktyka krwawień w hemofilii A

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:

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

- liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne),
- liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane),
- 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę,
- leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne.

Osoczopochodne (ang. plasma derived, pd) koncentraty cz. VIII są wytwarzane z puli osocza pobranego od tysięcy dawców. W toku produkcji są oczyszczane z domieszek różnych białek za pomocą chromatografii i poddawane procedurom inaktywacji lub eliminacji wirusów. W zależności od zastosowanej technologii wytwarzania, koncentraty pdVIII zawierają czynnik von Willebranda lub są go pozbawione.

Rekombinowane (ang. recombinant, r) koncentraty cz. VIII są wytwarzane przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen odpowiedniego czynnika krzepnięcia. Uwalniane do podłoża hodowlanego rVIII oczyszcza się metodami chromatografii immunopowinowactwa i stabilizuje za pomocą odpowiednich związków białkowych lub cukrowych. Koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia 3 generacji, nie zawierają w podłożu hodowlanym żadnych białek pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, a do ich stabilizacji nie używa się ludzkiej albuminy. Koncentraty rVIII (np: Recombinate) nie zawierają czynnika von Willebranda. Rekombinowane czynniki krzepnięcia także poddaje się w toku produkcji procedurom inaktywacji wirusów. Jak dotąd nie zanotowano żadnego przypadku przeniesienia cząstek zakaźnych przez koncentraty rVIII. Dane z piśmiennictwa wskazują na podobną skuteczność koncentratów osoczopochodnych i rekombinowanych w profilaktyce i hamowaniu krwawień w hemofilii. W dotychczasowych badaniach nie udowodniono by rekombinowane czynniki krzepnięcia były bardziej lub mniej immunogenne od czynników osoczopochodnych.[116,136]

W poniższej tabeli przedstawiono sugerowane dawkowanie koncentratów cz. VIII w wybranych sytuacjach klinicznych [116,136].

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

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j/kg mc.)	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 – początkowo – następnie	80–100 50	40–50 25	1–7 8–14
Krwawienie z p. pokarmowego – początkowo – następnie	80–100 50	40–50 25	1–6 7–14
Istotny klinicznie krwiomocz	50	25	3–5
Głębokie zranienia	50	25	5–7
Operacje chirurg. – przed operacją – po operacji	80–100 60–80 40–60 30–50	40–50 30–40 20–30 15–25	1–3 4–6 7–14
Usuwanie zębów	50	25	jednorazowo przed zabiegiem

Częstotliwość dawek wynika z czasu biologicznego półtrwania cz. VIII, który wynosi około 12 h. Zatem, zależnie od sytuacji klinicznej wstrzyknięcia powtarza się co 8, 12 lub 24 h.

Desmopresyna jest pochodną hormonu antydiuretycznego. U osób zdrowych, a także u osób chorych na

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

łagodną hemofilię A i u pacjentów z wybranymi (łagodnymi) postaciami choroby von Willebranda (vWD), DDAVP powoduje przejściowe zwiększenie zawartości czynnika von Willebranda (vWF) i cz. VIII w krwiobieg. Mechanizm działania DDAVP polega na stymulacji uwalniania cz. VIII i czynnika von Willebranda, magazynowanych w śródbłonku naczyniowym do osocza, prawdopodobnie poprzez pobudzenie receptorów wazopresynowych typu 2 (V2) w szlaku zależnym od cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). W ciągu 3–7 dni od rozpoczęcia podawania DDAVP dochodzi do wyczerpania śródbłonkowych magazynów cz. VIII i vWF i dlatego dalsze stosowanie leku nie ma uzasadnienia. Ze względu na antydiuretyczne działanie DDAVP zaleca się chorym ograniczenie przyjmowania płynów. Nie powinno się stosować DDAVP u dzieci poniżej 2 r.ż., ponieważ występuje u nich częściej niż w starszym wieku skłonność do hiponatremii. Opisywano przypadki powikłań zakrzepowych i zaostrzeń choroby niedokrwiennej serca podczas leczenia DDAVP u osób powyżej 60 r.ż. Desmopresynę podaje się w dawce 0,3 mg/kg mc., rozcieńczoną w 30–100 ml 0,9% NaCl, we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 min oraz w postaci inhalacji donosowych, który podaje się dorosłym w dawce 300 mg, a dzieciom – 150 mg.[136]

Leki wspomagające – przydatne w hamowaniu krwawień śluzówkowych w obrębie jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego, a u objawowych nosicieli hemofilii także z dróg rodnych są leki antyfibrynolityczne. W leczeniu dostępne są dwa syntetyczne analogi lizyny o właściwościach hamujących fibrylizację i stabilizujących skrzep: kwas epsilon-aminokapronowy oraz – wykazujący silniejsze działanie i obecnie częściej stosowany – kwas traneksamowy. Kwas epsilon-aminokapronowy i kwas traneksamowy mogą być stosowane dożylnie i doustnie.[136]

Leczenie i profilaktyka krwawień w hemofilii powikłanej inhibitorem

W zależności od sytuacji klinicznej, w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosuje się: koncentraty ludzkiego cz. VIII w zwiększonych dawkach, koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrate, aPCC) i rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa), a lekiem wspomagającym jest dość często antyfibrynolityk. Koncentraty aPCC i rVIIa indukują generację trombiny w osoczu chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem, zapewniając hemostazę pomimo obecności inhibitora czynnika krzepnięcia VIII, dlatego są nazywane koncentratami omijającymi inhibitor (ang. by passing agents). W wielu badaniach wykazano ich dużą skuteczność w leczeniu ostrych krwawień oraz w profilaktyce okołoperacyjnej u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem. Największą wadą koncentratów omijających inhibitor jest brak możliwości laboratoryjnego monitorowania ich skuteczności. Według aktualnych doniesień naukowych desmopresyna jest skuteczna w hamowaniu krwawień u części chorych na łagodną hemofilię A powikłaną inhibitorem, ale nigdy u pacjentów z hemofilią ciężką. Przeciwciała przeciwko cz. VIII mogą zostać usunięte dość szybko z krwiobiegu za pomocą zewnątrzustrojowej adsorpcji na kolumnach opłaszczonych białkiem A gronkowca, które selektywnie wiąże fragment Fc ludzkich IgG lub metodą plazmaferezy. Pierwsza metoda nie jest w chwili obecnej dostępna w Polsce. W odniesieniu do plazmaferezy – wymiana 40 ml osocza/kg (około 3 l u dorosłej osoby) pozwala wyeliminować około 50% całkowitej ilości przeciwciał. Jednak efekt plazmaferezy (podobnie jak zewnątrzustrojowej adsorpcji) jest krótkotrwały, a sam zabieg przeprowadza się jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach.[137]

U pacjentów silnie odpowiadających na antygen z aktualnie małym mianem inhibitora można zastosować przez okres 5–7 dni, tj. do chwili ponownego zwiększenia miana inhibitora w osoczu w następstwie odpowiedzi anamnesticznej, koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia. Postępowanie takie jest jednak usprawiedliwione wyłącznie w przypadku najcięższych krwawień. Taktyka taka wynika z założenia, że koncentraty cz. VIII, podawane w odpowiednich dawkach u pacjentów z małym mianem inhibitora, skuteczniej hamują krwawienia. Jednak przez kilka-kilkanaście miesięcy po ekspozycji na antygen cz. VIII pacjenci z grupy „high-responders” wytwarzają duże ilości przeciwciał, które uniemożliwiają ponowne zastosowanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia. Dlatego w przypadku krwawień o mniejszym nasileniu zaleca się w tej grupie chorych stosowanie koncentratów omijających inhibitor, które nie wywołują odpowiedzi anamnesticznej. [137]

Tabela 8. Leki hemostatyczne stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem czynnika VIII

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie
Koncentrat ludzkiego cz. VIII	50–100 j./kg /i.v./ co 8–12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym*
Desmopresyna# (Minirin, Ferring)	0,3–0,4 mg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min. co 24 h*
aPCC (Feiba, Baxter-Immuno)	50–100 j./kg /i.v./ co 8–12 h**

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

rVIIa (NovoSeven, Novo Nordisk)	90–120 mg/kg /i.v./ co 2–4 h lub pojedyncza dawka 270 mg/kg /i.v.
Leczenie wspomagające: kwas traneksamowy ^{###} (Exacyl, Polfa Warszawa)	15 mg/kg /p.o./ lub /i.v./ co 8 h (dawka dobową wynosi zazwyczaj 3×1,0 g)

* wskazane monitorowanie aktywności cz. VIII w osoczu chorego ** maksymalna dawka dobową 200 j./kg # teoretycznie może okazać się skuteczna w łagodnej hemofilii A powikłanej inhibitorem, ale zawsze nieskuteczna w hemofilii ciężkiej ### przeciwwskazany w leczeniu krwawień z dróg moczowych aPCC – activated prothrombin complex concentrate, koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; cz. VIII – czynnik VIII; /i.v./ – dożylnie; /p.o./ – doustnie; rVIIa – rekombinowany aktywny czynnik VII

Jak wspomniano powikłaniem leczenia koncentratem czynnika VIII jest wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko temu białku. Dotyczy to 15-20% leczonych pacjentów. Leczenie wymaga wtedy odpowiedniej korekty, po określeniu poziomu inhibitora (w jednostkach Bethesda, j.b.) – Tabela 9. [137]

Tabela 9. Leczeni hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika VIII

Poziom inhibitora (j.B.)	Leczenie
<5	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3 razy wyższe dawki koncentratu VIII
5-50	<ul style="list-style-type: none"> • Koncentrat świńskiego czynnika VIII w dawce 50 j./kg masy ciała • Nieaktywowane koncentraty zespołu protrombiny 50-75 j./kg • Aktywowane koncentraty zespołu protrombiny (FEIBA) • Rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa)
>50	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywowane koncentraty zespołu protrombiny 50-75 j./kg co 8-24 godziny • Nieaktywowane koncentraty zespołu protrombiny 50-75 j./kg co 8-24 godziny • Rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa)

Charakterystyka i podział rekombinowanych preparatów krzepnięcia zarejestrowanych w Polsce w leczeniu hemofilii A

Rekombinowane czynniki krzepnięcia I generacji

Preparaty te zostały wprowadzone do praktyki klinicznej w późnych latach 80. Przykładem takiego czynnika zarejestrowanego w Polsce jest **Recombinate**. Do jego wytwarzania używane są albuminy zarówno zwierzęce (proces hodowli komórkowej w bioreaktorze), jak i ludzkie (jako stabilizator gotowego leku). W biotechnologicznym procesie produkcji staranna selekcja zwierząt oraz rygorystyczne zasady oczyszczania ograniczają do minimum ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. Albumina ludzka uzyskiwana jest z osocza ludzkiego metodą frakcjonowania Cohna. Proces produkcji tego czynnika zapewnia bezpieczeństwo chorym, o czym świadczy fakt, iż do tej pory nie jest znany ani jeden przypadek przeniesienia wirusa HIV, HBV i HCV tą drogą [116,136].

Rekombinowane czynniki krzepnięcia II generacji

Proces produkcji tej grupy czynników zbliżony jest do metody uzyskania czynników I generacji. W stosunku do niej wyeliminowano zawartość albuminy ludzkiej w gotowym produkcie. Albumina ludzka została zastąpiona sacharozą, co wpływa na podwyższenie bezpieczeństwa mikrobiologicznego gotowego leku. Przykładem tej klasy czynnika krzepnięcia zarejestrowanego w Polsce jest **Kogenate Bayer** [116,136].

Rekombinowane czynniki krzepnięcia III generacji

W porównaniu do poprzedniej klasy czynników, po raz kolejny poprawiono margines bezpieczeństwa przed potencjalnymi zakażeniami patogenami. Z całego etapu przygotowania, produkcji i formulacji czynnika wyeliminowano dodatek jakichkolwiek komponentów osoczopochodnych zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych. Reprezentantem tej klasy czynników krzepnięcia zarejestrowanego w Polsce jest **Advate** i **Refacto AF** [116,136].

Rekombinowane czynniki krzepnięcia IV generacji

Rekombinowane czynniki krzepnięcia IV generacji stanowią zupełnie nową klasę preparatów będącą obecnie w trakcie badań klinicznych w wielu krajach, w tym w Polsce. Rekombinowany czynnik VIII IV generacji pozbawiony domeny B, jako pierwszy na świecie uzyskiwany jest z komórek ludzkich (**Human-cl rhFVIII**). Medium hodowlane stanowią komórki HEK 293F (Human Embryonic Kidney). Komórki te pochodzą z embrionalnej tkanki nerki ludzkiej. W celu uzyskania nieśmiertelnych klonów komórki te zmodyfikowano genami pochodzącymi z adenowirusów. Następnym etapem syntezy była transfekcja z wykorzystaniem

ludzkiego cDNA kodującego wytwarzanie czynnika VIII. W drodze selekcji, do dalszej hodowli wybrano klon oznaczony numerem 293. Jest on przystosowany do trwałego wytwarzania ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII oraz do wzrostu na pożywkach wolnych od dodatków komponentów osoczo pochodnych lub zwierzęcych, tzw. serum free (F). Jako substraty wzrostowe służą białka pochodzenia roślinnego (tzw. peptony) będące głównie źródłem związków azotowych oraz rekombinowana insulina ludzka [116,136].

Podstawową przewagą czynnika krzepnięcia uzyskanego z komórek ludzkich (IV generacji) nad czynnikami uzyskiwanymi z komórek zwierzęcych jest wykorzystanie ludzkiego mechanizmu postranslacyjnej modyfikacji czynnika VIII. Dzięki temu możliwe jest uniknięcie uzyskania gotowego białka zawierającego postranslacyjne modyfikacje charakterystyczne dla gryzoni, które mogą być immunogenne dla ludzi. Postranslacyjne modyfikacje białek są charakterystyczne dla poszczególnych gatunków – to samo białko może bowiem zostać zmodyfikowane w różny sposób zależny od syntetyzujących je komórek. Różnice te dotyczą zwłaszcza glikozylacji oraz sulfonowania [116,136].

Wprowadzenie nowej generacji czynników rekombinowanych VIII pochodzących z komórek ludzkich wywołało dyskusję dotyczącą porównania immunogenności poszczególnych klas czynników krzepnięcia, a już szczególnie porównania między sobą czynników rekombinowanych, w tym rekombinantów do czynników osoczo pochodnych. Jak dotąd, dostępne badania wykazują, iż częstotliwość występowania inhibitora u chorych leczonych za pomocą rekombinowanych czynników krzepnięcia waha się od 15 do 38% (165, 166). Wysoki odsetek wywołania inhibitora notuje się zwłaszcza u pacjentów uprzednio nieleczonych, poniżej 6. m.ż. (167). Z drugiej strony stwierdzić należy, iż zgodnie z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia dzieci z hemofilią, w wielu krajach preparaty rekombinowane są lekami z wyboru. Dotyczy to zwłaszcza Ameryki Północnej oraz państw europejskich dotkniętych wcześniej przez problemy z HIV wśród populacji pacjentów z hemofilią. Także polskie zalecenia sugerują stosowanie u chorych na hemofilią rekombinowanych czynników krzepnięcia (168). Wprowadzenie nowej, IV generacji czynników krzepnięcia, może zatem wpłynąć na redukcję immunogenności wśród tej grupy pacjentów.

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Tabela 10. Porównanie generacji czynników rekombinowanych

Generacja	Produkt	Linia komórkowa	Produkowane białko	Osoczowe lub zwierzęce składniki wykorzystywane do hodowli komórek	Stabilizator	Technologia oczyszczania i inaktywacji wirusów	Zarejestrowane w Polsce wskazania do stosowania
I generacja	Recombinante	CHO	Czynnik VIII	Tak	Albumina ludzka	Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa)	Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII)
II generacja	Kogenate Bayer	BHK	Czynnik VIII	Tak	Sacharoza, Polisorbat 80, podłoża z ludzkimi albuminami	Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa); Metoda solvent/detergent	Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII)
III generacja	Advate	CHO	Czynnik VIII	Nie	Mannitol, Polisorbat 80	Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa)	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z - hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)
	Refacto AF	CHO	Czynnik VIII pozbawiony domeny B	Nie	Sacharoza, Polisorbat 80	Chromatografia jonowymienna; Metoda solvent/detergent; Chromatografia immunoabsorbcyjna z wykorzystaniem syntetycznego ligandu; Nanofiltracja	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z - hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)
	Turoctocog alfa	CHO	Czynnikami krzepnięcia VIII	Nie		Chromatografia immunoabsorbcyjna z	Leczenie i profilaktyka

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Generacja	Produkt	Linia komórkowa	Produkowane białko	Osoczone lub zwierzęce składniki wykorzystywane do hodowli komórek	Stabilizator	Technologia oczyszczania i inaktywacji wirusów	Zarejestrowane w Polsce wskazania do stosowania
			ze skróconą domeną B			wykorzystaniem z mysich immunoglobulin (IgG)	krwawień u pacjentów z - hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)
IV generacja	Human-cl rhFVIII	HEK 293F	Czynnik VIII pozbawiony domeny B	Nie	-	Metoda solvent/detergent; Nanofiltracja (Planova 20)	<u>Wskazania w trakcie badań:</u> leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Profilaktyka krwawień po zabiegach chirurgicznych

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 11. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> • NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203375; • NovoEight, turoctocog alfa alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203382; • NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203399; • NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203405; • NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203412; • NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429
Substancja czynna	turoctocog alfa
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania	<p>Produkt NovoEight to lek zawierający substancję czynną turoctokog alfa. Jest on stosowany w leczeniu krwawień i zapobieganiu im u pacjentów z hemofilią A (dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi wynikającym z braku czynnika VIII). Lek NovoEight jest przeznaczony do stosowania krótko lub długotrwałego. Turoctokog alfa jest produkowany metodą znaną jako „technologia rekombinacji DNA”. Jest on wytwarzany w komórkach chomika, do których wprowadzono gen (DNA) umożliwiający produkcję tej substancji czynnej. Turoctokog alfa jest oczyszczonym białkiem zawierającym 1445 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej 166 kDa. Zawiera skróconą domenę B (która składa się z 21 aminokwasów domeny B naturalnego czynnika VIII), bez jakichkolwiek innych modyfikacji sekwencji aminokwasowej. Ta glikoproteina ma budowę taką samą jak ludzki czynnik VIII po aktywacji, a jej modyfikacje potranslacyjne są podobne do występujących w cząsteczce osoczo pochodnej. Stwierdzono, że w cząsteczce turoctokogu 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. 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 umożliwi powstanie skrzepu.</p>

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	13 listopada 2013
Wnioskowane wskazanie	Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A , wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi) w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)"
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m., Dawkowanie produktu i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania	Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

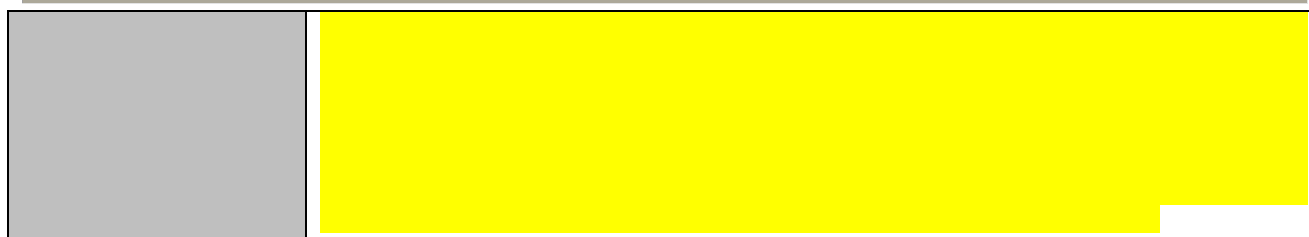
oprócz wnioskowanego	Produkt NovoEight może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Sodu chlorek, L-histydyna, Sacharoza, Polisorbat 80, L-metionina, Wapnia chlorek dwuwodny, Sodu wodorotlenek, Kwas solny. Stwierdzona reakcja alergiczna na białko chomika.
Lek sierocy (TAK/NIE) *	NIE

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 13. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] - NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203375; • [redacted] - NovoEight, turoctocog alfa alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203382; • [redacted] - NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203399; • [redacted] - NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203405; • [redacted] - NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203412; • [redacted] - NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.-strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429;
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”



Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 14. Najważniejsze elementy uzgodnionego programu lekowego

Nazwa programu	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)
Kryteria włączenia do programu	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).</p> <p>2. Objęcie programem wywołania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym wariantem antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 j.B./ml. oraz o mianie niższym lub równym 5 j.B./ml. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).</p> <p>3. Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowo powstałego inhibitora u dzieci do 26 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia; • Pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.
Kryteria wyłączenia z programu	Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).
Dawkowanie i sposób podawania	<p>11. Pierwotna profilaktyka krwawień</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., 2—3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</p> <p>2. U pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII do zabiegu, według schematu:</p> <p>1) pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 8 godzin;</p> <p>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 12 godzin;</p> <p>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c.;</p> <p>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B i w programie Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>1 Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <p>1) RTG stawów – nie częściej niż raz w roku;</p> <p>2) USG stawów – nie rzadziej niż raz w roku;</p> <p>3) NMR – w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.</p> <p>2 W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.</p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <p>1) aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku;</p> <p>2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;</p> <p>3) obecność przeciwciał anti-HBs;</p> <p>4) obecność antygeny HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti-HBe, DNA HBV;</p> <p>5) przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;</p> <p>6) przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;</p> <p>7) USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;</p> <p>8) badanie ogólne moczu.</p> <p>3 Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p> <p>1) czas częściowej trombolastyiny po aktywacji (aPTT);</p>

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

	<p>2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</p> <p>4 Oznaczenie inh bitora:</p> <p>1) do 150 przetoczeń – co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;</p> <p>2) powyżej 150 przetoczeń – co 6 do 12 miesięcy;</p> <p>3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;</p> <p>4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.</p> <p>W przypadku niewykrycia inh bitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.</p> <p>W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>Dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony:</p> <p>1. Stwierdzenie obecności inh bitora (o minie powyżej 5 j.B. /ml.) oraz o mianie niższym lub równym 5 j.B./ml w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy się inhibitora 2. Ukończenie 26 roku życia.</p>

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu ustalenia właściwych komparatorów dla terapii turoctocogu alfa we wnioskowanym wskazaniu, Agencja przeprowadziła przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej. Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią A, należą liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne) oraz liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane) – Tabela 15 i 16. Wśród koncentratów cz. VIII stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu można wyróżnić: Advate, Kogenate Bayer, Recombinate – rekombinowane koncentraty czynnika VIII oraz Beriate, Immunate, Octanate – osoczopochodne koncentraty czynnika VIII.

Produkty Advate, Kogenate, Recombinate, Beriate, Immunate oraz Octanate Bayer znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki dostępne w ramach programu lekowego) i wydawane są bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” i „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z Hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”(Załącznik 6) [145].

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

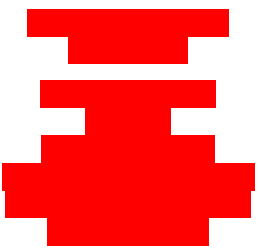
Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Australia	RCHM 2015 [135]	Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII (Xyntha TM 250, 500, 1000, 2000, Advate TM 250, 500, 1000, 1500, 2000, Kogenate ^{FSTM} 250, 500, 1000, 2000), rekombinowanego czynnika VIIa (Novoseven TM 1mg, 2mg, 5mg) osoczopochodnego czynnika VIII (Biostat TM 250, 500, 1000) w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A.
USA	MASAC 2014 [80]	Koncentraty rekombinowanego (Advate, Kogenate FS, Recombinate, Xyntha, Helixate FS, ELOCTATE) lub osoczopochodnego czynnika VIII (Hemofil M, Monoclate-P) w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A.
Włochy	Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) 2014 [177]	Rekombinowany koncentrat czynnika VIII są produktem z wyboru dla pacjentów wcześniej nieleczonych produktami rekombinowanymi bądź osoczopochodnymi, Rekombinowany koncentrat czynnika VIII są produktem z wyboru dla pacjentów leczonych uprzednio czynnikami osoczopochodnymi, jeśli pacjent rozpoczął terapię koncentratami osoczopochodnymi może ją kontynuować po konsultacji z lekarzem prowadzącym.
Wielka Brytania	BCSH 2011 [17]	Rekombinowany koncentrat czynnika VIII jest leczeniem z wyboru w hemofilii A u noworodków
Wielka Brytania	BCSH 2010 [74]	W celu zapobiegania krwawieniom i innym krwawieniom dostawowym u dzieci z ciężką postacią hemofilii A zaleca się wlewy z koncentratu czynnika VIII.
Europa	WFH 2013 [169]	W celu leczenia pacjentów z hemofilią zaleca się wlewy z koncentratu czynnika VIII bądź osoczopochodnych preparatów albo DDAVP, w zależności od lokalnych przyjętych kryteriów
Polska	Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2010 [171]	Leczenie krwawień u chorych na hemofilię A opiera się na stosowaniu koncentratu czynnika VIII. W leczeniu krwawień u pacjentów z niskim mianem inhibitora skuteczne mogą się okazać koncentraty czynnika VIII podawane w kilkakrotnie wyższych dawkach oraz dezmopresyna (DDAVP).
Europa	EUHANET 2013 [170]	Pacjenci z hemofilią powinni być leczeni koncentratem czynnika VIII bądź DDAVP.
Niemcy	GMA 2011 [105]	Koncentraty czynnika VIII w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A
Polska	PTHT 2008 [136,137]	W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się: - koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza oraz wytwarzane metodami inżynierii genetycznej
Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology 2014 [171]	W celu leczenia pacjentów hemofilią zaleca się wlewy z koncentratu czynnika VIII bądź osoczopochodnych preparatów.

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	UKHCDO 2010 [57]	W przypadku Hemofili A rekombinowany FVIII (rFVIII) jest leczeniem z wyboru
Hiszpania	RFVE 2008 [9]	Rekombinowane koncentraty poprawiły profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych na hemofilię A i B w porównaniu do produktów osoczopochodnych
Australia	AHCDO, AHTA 2006 [3]	Hemofilia A, bez lub z obecnością inhibitora, dostępne produkty: rekombinowany koncentrat czynnika VIII lub osoczopochodne koncentraty czynnika VIII

Poniżej zebrano informacje odnośnie interwencji stosowanych w terapii chorych na tętnicze nadciśnienie płucne z występującymi objawami III klasy czynnościowej wg WHO w opinii ekspertów klinicznych do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 16. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Aktualnie dzieci wcześniej nieleczone osoczopochodnym koncentratem czynnika VIII, otrzymują czynnik rekombinowany 3 generacji (dopuszczony jest przynajmniej drugiej generacji), w razie wytworzenia inhibitora tym czynnikiem, którym było dziecko leczone wywoływana jest tolerancja immunologiczna (około 20%)	Upřednio sotosowany rekombinowany czynnik krzepnięcia 3 generacji zastąpiony może być wnioskowanym czynnikiem.	Aktualnie terapią najtańszą w Polsce są osoczopochodne koncentraty czynnika VIII, jednakże biorąc pod uwagę dzieci leczone rekombinowanym czynnikiem doświadczenia są w Polsce ograniczone i dotyczą tylko 1 preparatu.	Skuteczność koncentratów czynnika VIII jest podobna zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu krwawień, dawki potrzebne do osiągnięcia żadanego stężenia są również podobne.	Rekomendowanym leczeniem dzieci i młodzieży jest stosowanie rekombinowanego koncentratu czynnika VIII przynajmniej 2 generacji, a najlepiej 3 generacji.
Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz Konsultant Krajowy w dziedzinie Hematologii	Obecnie w Polsce nie stosuje się profilaktyki pierwotnej wylewów krwawych u chorych na hemofilię A po ukończeniu 18 roku życia.	Podawanie preparatu czynnika VIII w ramach profilaktyki wtórnej i „na żądanie” po urazie lub po dokonaniu się wylewu. Przedłużenie profilaktycznego podawania czynnika VIII u chorych na hemofilię A do 26 roku życia winno doprowadzić do istotnego zmniejszenia zużycia czynnika VIII podawanego w trybie „na żądanie”.	Obecnie nie stosuje się w Polsce profilaktyki pierwotnej wylewów krwawych u chorych na hemofilię A po ukończeniu 18 roku życia	Obecnie nie stosuje się w Polsce profilaktyki pierwotnej wylewów krwawych u chorych na hemofilię A po ukończeniu 18 roku życia	Wytyczne Grupy Roboczej ds Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów sugerują stosowanie preparatów rekombinowanych w profilaktyce krwawień. (Acta Haematol Pol 2008; 39: 537-564).

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

Wnioskowana technologia (turoctocog alfa) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych.

Technologie alternatywne

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz stanowiskiem ekspertów klinicznych, jako technologie alternatywne dla NovoEight należy uznać Advate.

Tabela 17. Liczba pacjentów i koszty refundacji substancji czynnych finansowanych w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Według danych NFZ (stan na 12.07.2012) [92]

Rok realizacji	Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów	Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych
2010	Koncentrat czynnika krzepnięcia VIII	304	41 474 350,27
2010	Koncentrat czynnika krzepnięcia IX	60	5 671 841,90
2010	Łącznie	364	47 146 192,17
2011	Koncentrat cz. krzepnięcia VIII osoczopochodny	269	51 180 375,22
2011	Koncentrat cz. krzepnięcia IX osoczopochodny	52	5 351 622,20
2011	Koncentrat cz. krzepnięcia VIII rekombinowany	8	340 380,00
2011	Koncentrat cz. krzepnięcia IX rekombinowany	4	194 350,00
2011	Łącznie	333	57 066 727,42
2012	Koncentrat cz. krzepnięcia VIII osoczopochodny	239	11 959 942,03
2012	Koncentrat cz. krzepnięcia IX osoczopochodny	48	1 558 437,36
2012	Koncentrat cz. krzepnięcia VIII rekombinowany	14	347 355,00
2012	Koncentrat cz. krzepnięcia IX rekombinowany	4	110 630,00
2012	Łącznie	305	13 976 364,39

Tabela 18. Liczba wydanych opakowań oraz wartość wykonanych świadczeń dla rekombinowanych i osoczopochodnych czynników stosowanych w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z Hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”, według danych DGL NFZ styczeń-grudzień 2014

Nazwa/EAN	Liczba opakowań	Wartość wykonanych świadczeń
Rekombinowane Koncentrat czynnika krzepnięcia VIII		
Kogenate		
5909990020775	0	0
5909990020782	0	0
5909990020799	0	0
całkowita ilość	0	0
Advate		
5909990224302	1456	835 369,20
5909990224340	264	680 594,40
5909990224357	0	0
5909990224333	4736	5 372 978,40
5909990697441	0	0
5909990697458	0	0
całkowita ilość	6456	6888942
Recombinate		

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Nazwa/EAN	Liczba opakowań	Wartość wykonanych świadczeń
5909990083398	0	0
5909990736997	0	0
5909990083343	0	0
5909990736973	0	0
5909990083350	0	0
5909990736980	0	0
całkowita ilość	0	0
Osooczo pochodne Koncentrat czynnika krzepnięcia VIII		
Octanate		
5909990825301	2939	630 254,80
5909990825332	5541	2 375 971,80
całkowita ilość	8480	3006226,6
Beriate		
5909990928057	0	0
5909990928033	0	0
5909990928040	0	0
całkowita ilość	0	0
Immunate		
5909990573615	17353,2	11 445 347,16
5909990573554	5470,2	889 792,93
5909990573561	16231	4 899 328,50
całkowita ilość	39054,4	17234468,59

3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla NovoEight w analizie wnioskodawcy wskazano lek Advate

Tabela 19. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>Rekombinowane koncentraty FVIII</p> <p>Advate</p>	<p>„Jako potencjalną interwencję alternatywną należałoby rozważyć dopuszczone do obrotu w Polsce i znajdujące się w aktualnym <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.</i> [45] (leki dostępne w ramach programu lekowego) produkty lecznicze: Kogenate® Bayer (II generacja) oraz Advate®(III generacja). W związku z tym, 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. (...) W związku z tym należy uznać, iż jedyną stosowaną obecnie we wnioskowanym wskazaniu technologią medyczną jest produkt leczniczy Advate®. Z kolei produkt leczniczy Kogenate® Bayer obecny w <i>Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem nie był stosowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego programu lekowego w analizowanym okresie.</p>	<p>Leczenie Advate (III generacja) jest stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce i finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)”. Wybór jest zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej rekomendującymi leczenie krwawień u chorych na hemofilię A koncentratami czynnika VIII. Advate (III generacja) ma duży udział w rynku spośród rFVIII.</p>

Komentarz analityków Agencji:

W Polskiej praktyce klinicznej w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofili A stosuje się zarówno koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza oraz wytwarzane metodami inżynierii genetycznej. Jednakże panuje powszechna zgodność świata nauki zajmującej się hemofilią, że dzieci chore na hemofilię powinny być wyłącznie leczone rekombinowanymi koncentratami cz.VIII [175]. Tak jest w krajach rozwiniętych, gdzie również znacząca część dorosłych leczona jest tymi preparatami. W Polsce w 2010 roku rekombinowane koncentraty cz.VIII zostały wprowadzone wyłącznie dla dzieci wcześniej nieleczonych koncentratami osoczopochodnymi. Pozostała większość, jak również dorośli chorzy na hemofilię otrzymują koncentraty osoczopochodne [176]. W związku z tym, że moduł pierwotnej profilaktyki krwawień w programie „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” zakłada stosowania koncentratu rekombinowanego czynnika VIII –turoctocog alfa u pacjentów nowozdiagnozowanych z ciężką postacią Hemofili A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi w w opinii Agencji, jako alternatywne technologie medyczne dla turoctocog alfa we wnioskowanym wskazaniu należałoby rozważyć koncentraty cz. VIII I, II i III generacji wykluczając koncentraty osoczopochodne. Mając na uwadze, że wykorzystanie rekombinowanych preparatów takich jak: Kogenate czy Recombinate wykorzystywanych w programie lekowym, według danych NFZ styczeń-grudzień 2014, był zerowy dlatego też za najbardziej adekwatną interwencję alternatywną dla turoctocog alfa (NovoEight) wybrano preparat rekombinowanego czynnika VIII - Advate.

Agencja uwzględniła ponadto informacje o komparatorach przyjętych w zagranicznych agencjach HTA, pochodzących z opublikowanych raportów, analiz weryfikacyjnych lub rekomendacji. W rekomendacji HAS 2014, jako klinicznie istotne komparatory dla turoctocog alfa uznano inne preparaty z grupy rekombinowanych ale także z osoczopochodnych koncentratów cz. VIII.

3.1.3 Opublikowane przeglądy systematyczne

W dniu 09.12.2014 r, w celu identyfikacji metaanaliz i/lub przeglądów systematycznych poświęconych efektywności klinicznej turoctocogu alfa stosowanego wśród pacjentów Hemofilią A, autorzy AKL Wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w następujących, głównych bazach informacji medycznej:

Elektroniczne bazy danych:

- Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
- Medline przez PubMed;
- Embase (embase.com);
- CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*)
- istniejące, niezależne raporty HTA

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO, w zakresie populacji docelowej i porównywanych interwencji. 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: 2011-2014 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 autorzy AKL zidentyfikowali 18 opracowań (20 publikacji) opublikowanych w założonym przedziale czasowym (2011-2014 r.), spełniających wymogi stawiane przeglądom systematycznym. Charakterystyka przeglądów została zamieszczona w tabeli 22.

Tabela 20. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną koncentratów czynnika VIII w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią typu A

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 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 Genetic Disorders Group's Coagulopathies Trials Register</i> oraz bazach: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL. W przeglądzie uwzględniono badania RCT lub <i>quasi-randomizowane</i>. 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>

Przegląd	Opis
Berntorp 2012 [4]	<p>Cel: Porównanie częstości występowania inhibitora przeciwko czynnikowi VIII po zastosowaniu koncentratów rekombinowanego czynnika VIII (rFVIII, <i>recombinant FVIII</i>) vs osoczopochodnego kompleksu czynnika 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>
Berntorp 2011 [5] Berntorp 2012 [3]	<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 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>
Coppola 2012 [6]	<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>

Przegląd	Opis
<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-analiz 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> <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>Xi 2013 [13]</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 case series 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>

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Przegląd	Opis
Athale 2014 [18]	<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 hemofilia A.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
Castro 2014 [19]	<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 serię 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>
Laros-van Gorkom 2014 [20]	<p>Cel: Ocena skuteczności terapii immunologicznej w leczeniu pacjentów z hemofilią A lub B, powikłaną odpowiednio inhibitorem czynnika VIII lub IX.</p> <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>
Osooli 2014 [21]	<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>
Saulyte-Trakymiene 2014 [22]	<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 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 upłynął po krwawieniu do podania leku, dawki leku niezbędnej do osiągnięcia hemostazy oraz częstotliwości i długości terapii. Jednocześnie wskazano na konieczność optymalizacji terapii zastępczej w leczeniu hemofilii A.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>
Van Velzen 2014 [23]	<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 hemofilia 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>

3.2 Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.2.1 Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.

3.2.1.1 Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych służących ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania turoctocogu alfa, poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. Autorzy AKL Wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie następujących baz danych:

MEDLINE,

- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov> (dla ocenianej interwencji – NovoEight)

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

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 publikacji w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 09.12.2014 r.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne dnia 19.05.2015 r., (patrz Zał. 5) w wyniku którego nie odnaleziono badań innych niż wnioskodawca, które powinny zostać włączone do analizy.

3.2.1.2 Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 21. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci ≤ 26 r.ż. z ciężką, wrodzoną hemofilią typu A, nowozdiagnozowani, nieleczeni wcześniej czynnikami osoczopochodnym,	Nieadekwatna populacja: pacjenci z innym schorzeniem hematologicznym niż ciężka hemofilia A,	Kryteria włączenia zgodne z populacją wnioskowaną, aczkolwiek ze względu na fakt, iż hemofilia jest chorobą rzadką wnioskodawca włączył do przeglądu wszystkie badania uwzględniające ocenianą jednostkę chorobową bez względu na wiek i wcześniejsze leczenie.
Interwencja	Turoktokog alfa podawany dożylnie, dawkowanie dostosowywane indywidualnie uzależnione m.in. od celu podania	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej interwencji) lub brak wyników dla ocenianej interwencji	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	Aktualnie najczęściej stosowany w Polsce w analizowanym wskazaniu inny produkt leczniczy zawierający rekombinowany czynnik VIII co najmniej II generacji: - koncentrat rekombinowanego czynnika VIII - Advate®	-	Wybrany komparator zgodny z aktualnym programem lekowym.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> 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). 	-	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> 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). 	<ul style="list-style-type: none"> 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 szczytkowe 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. 	Brak badań bezpośrednio porównujących interwencje z komparatorem (opócz badania porównującego profil farmakokinetyczny), pozostałe badania włączone do przeglądu to badania typu single arm oceniające efektywność kliniczną turoctokogu alfa w populacji pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej czynnik VIII (osoczo pochodny lub rekombinowany)
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, badanie przeprowadzone na ludziach 	Badania opublikowane w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki lub polski.	Brak uwag

3.2.1.3 Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 14 publikacji (dotyczących 4 badań klinicznych) do oceny produktu leczniczego NovoEight oraz 19 publikacji (dotyczących 14 badań klinicznych) dla preparatu Advate.

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne, w którym porównywano ocenianą interwencję (NovoEight) z produktem leczniczym Advate (Martinowitz 2011). Mimo, iż oceniane w badaniu punkty końcowe dotyczyły głównie parametrów farmakokinetycznych zdecydowano o uwzględnieniu niniejszego badania w analizie efektywności klinicznej.

Ponadto, w wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy badania kliniczne: GuardianTM1, GuardianTM3 oraz GuardianTM2 (faza extention do GuardianTM1 i GuardianTM3), 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 GuardianTM3 stanowiły dzieci w wieku <12 lat. Do badania GuardianTM1 natomiast włączono chorych z przedziału wiekowego 12 – 65 lat. Wymienione badania to prospektywne próby kliniczne typu single-arm. Dodatkowo badanie z zastosowaniem turoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII znajduje się aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów (GuardianTM4, NCT01493778).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

Tabela 22. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe						
			Cecha populacji		Advate		NovoEight				
<p>Martinowitz 2011 (IIC)</p> <p>Źródło finansowania: Novo Nordisk A/S Denmark</p> <p>Publikacje do badania Martinowitz 2011, streszczenie protokołu badania NN7008-3522 z rejestru badań klinicznych Novo Nordisk</p>	<p>Typ badania: wielośrodkowe, faza I, <i>first human dose</i></p> <p>Opis metody randomizacji: nd</p> <p>Zaślepienie: nd, badanie typu <i>open-label</i></p> <p>Opis utraty chorych z badania: 0 (wszyscy pacjenci włączeni do badania przyjęli oba oceniane leki)</p> <p>Skala Jadad: Nd</p> <p>Opis utraty chorych z badania: *4 pts po fazie screeningu przed rozpoczęciem oceny parametrów farmakokinetycznych</p> <p>*5 pts (2 pts przed zakończeniem oceny paraketrów farmakokinetycznych; 3 pts po rozpoczęciu leczenia: przyjęcie innego czynnika VIII (n=1), nie stosowanie się do procedur (n=1), decyzja rodziców (n=1))</p> <p>Klasyfikacja AOTM: (IIC)</p> <p>Liczba ośrodków:</p>	<p>Dawkowanie: Każdy pacjent włączony do analizowanego badania otrzymał pojedynczą dawkę leku Advate (50 IU/kg) podczas wizyty 2, a następnie pojedynczą dawkę turoctokogu alfa (50 IU/kg) podczas wizyty 3. Przed podaniem każdego z leków stosowano 4-dniowy okres <i>wash-out</i>.</p> <p>Droga podania: dożylna</p> <p>Czas trwania interwencji: każdy pacjent pozostanie w badaniu przez okres ok. 4 tygodni, natomiast długość trwania całego badania oszacowano na około 6 miesięcy.</p>	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)						
			Rasa, n (%)	azjatycka	1 (4,3)						
			Pozostałe dane demograficzne populacji dostępne są w analizie klinicznej Wnioskodawcy								
			Kryteria włączenia:								
			-płeć męska, wiek 12-55 lat								
			- waga 10-120 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 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 toczońskiego.											
Kryteria wykluczenia:											
-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.											
Ocena profilu farmakokinetycznego przeprowadzono w trakcie wizyty 2 (dla leku Advate) oraz podczas wizyty 3 (dla turoctokogu alfa).											
					Parametr	Advate	NovoEight				
					IR (IU/ml)/(IU/kg)	0,01816	0,01839				
					AUC (h*IU/ml)	11,8128	11,9942				
					t1/2 (h)	10,5524	9,8586				
					CL (ml/h)	304,78	299,34				
					CL znormalizowany względem masy ciała (ml/h*kg)	4,2327	4,1687				
					AUClast (h*IU/ml)	11,1397	11,3044				
					Cmax (IU/ml)	0,9858	0,9723				
Bezpieczeństwo: *Obliczono na podstawie dostępnych danych. Wynik jako liczba zdarzeń.2Ogółem 7 zdarzeń, 3 przed podaniem Advate i 4 w okresie 48h po podaniu Advate.											
					Zdarzenie niebożądane	Novo-Eight N=23	Advate N=23	OR*(95 % CI)	GRADE		
					Pacjenci z AEs ogółem, n (%)	8 (34,8)		-	-		
					AEs ogółem, n	20		-	-		
					SAEs, n (%)	0(0)		-	-		
					Wystąpienie inhibitora czynnika VIII, n (%)	0(0)		-	-		
					Krwawienia, n (%)	62(26,1)*			-		
					Reakcje w miejscu podania, n (%)	4 (17,4)*	3 (13,0)*	1,40 (0,21; 10,80)	średnia		

	<p>6 ośrodków na terenie 4 krajów (Niemcy, Włochy, Szwajcaria, Izrael)</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: Ocena biorównoważności (jeśli 90% przedział ufności dla IR, AUC, t1/2 oraz CL będzie mieścił się w zakresie 0,8 – 1,25 wnioskowanie o biorównoważności obu porównywanych interwencji będzie możliwe)</p>						<p>Zaburzenia dawkowania , n (%)</p>	<p>5 (21,7)*</p>	<p>5 (21,7)*</p>	<p>2,92 (0,41; 33,39)</p>	<p>średni a</p>																																					
<p>Guardian™³</p> <p>Źródło finansowania: Novo Nordisk A/S</p> <p>Publikacje do badania Kulkarni 2013, Santagostino 2014, Santagostino 2014, streszczenie protokołu badania NN7008-3545 z rejestru badań klinicznych Novo Nordisk, protokół badania NCT01138501 z bazy clinicaltrials.gov, dokument</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, faza III, typu <i>single-arm</i></p> <p>Opis metody randomizacji: nd</p> <p>Zaślepienie: nd, badanie typu <i>open-label</i></p> <p>Skala Jadad: nd.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVC</p> <p>Liczba ośrodków: 26 ośrodków na terenie 11 krajów: Brazylia, Włochy, Litwa, Macedonia, Malezja, Polska, Rosja, Serbia, Tajwan, Turcja, USA</p> <p>Podejście do</p>	<p>Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo turoctocogu alfa w zapobieganiu i leczeniu krwawień oraz oszacowanie PK paramenrów u dzieci</p> <p>Droga podania: bolus dożylny (1-2 ml/min)</p> <p>Czas trwania badania: 75 – 85 EDs (ok.6 miesięcy) (profilaktyka, krwawienie) bądź okres około-operacyjny i okres rekonwalescencji w przypadku profilaktyki i śródoperacyjnego leczenia krwawień</p> <p>Dawkowanie: 25 -50 IU/kg co drugi dzień lub 25 – 60 IU/kg trzy razy w tygodniu,</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>Wiek 0-5 lat</th> <th>Wiek 6-11 lat</th> <th>Ogółem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczebność, N</td> <td>3,7 (1,4)</td> <td>8,4 (1,9)</td> <td>6,1 (2,9)</td> </tr> <tr> <td>Waga, średnia w kg (SD)</td> <td>17,6 (3,2)</td> <td>31,5 (9,7)</td> <td>24,6 (10,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Rasa, n (%)</td> <td>biała</td> <td>27 (87,1)</td> <td>26 (81,3)</td> <td>53 (84,1)</td> </tr> <tr> <td>azjatycka</td> <td>2 (6,5)</td> <td>4 (12,5)</td> <td>6 (9,5)</td> </tr> <tr> <td>inna</td> <td>2 (6,5)</td> <td>2 (6,3)</td> <td>4 (6,3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Wcześniej przyjęty cel leczenia, n (%)</td> <td>tylko profilaktyka</td> <td>23 (74,2)</td> <td>22 (68,8)</td> <td>45 (71,4)</td> </tr> <tr> <td>tylko inne niż profilaktyka</td> <td>8 (25,8)</td> <td>7 (21,9)</td> <td>15 (23,8)</td> </tr> <tr> <td>obie</td> <td>0 (0,0)</td> <td>3 (9,4)</td> <td>3 (4,8)</td> </tr> </tbody> </table>				Cecha populacji	Wiek 0-5 lat	Wiek 6-11 lat	Ogółem	Liczebność, N	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)	26 (81,3)	53 (84,1)	azjatycka	2 (6,5)	4 (12,5)	6 (9,5)	inna	2 (6,5)	2 (6,3)	4 (6,3)	Wcześniej przyjęty cel leczenia, n (%)	tylko profilaktyka	23 (74,2)	22 (68,8)	45 (71,4)	tylko inne niż profilaktyka	8 (25,8)	7 (21,9)	15 (23,8)	obie	0 (0,0)	3 (9,4)	3 (4,8)	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <p>-efektywność kliniczna: roczny wskaźnik krwawień, liczba krwawień ogółem i o różnej etiologii, ocena odpowiedzi hemostaticznej, liczba infuzji leku niezbędna do osiągnięcia hemostazy, zużycie leku, ocena jakości życia;</p> <p>-farmakokinetyka: IR, AUC, t1/2, CL \</p> <p>-bezpieczeństwo: obecność inhibitora czynnika VIII, AEs, SAEs, ocena parametrów laboratoryjnych oraz na podstawie badania lekarskiego..</p> <p>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%.</p> <p>Bezpieczeństwo: Oceniano w oparciu o</p> <ul style="list-style-type: none"> -utrata z badania, -wystąpienie inhibitora czynnika VIII, -zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególnego typu, ciężkie zdarzenia niepożądane. <p>Średni czas obserwacji pacjenta pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosił 138 dni.</p> <p>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.</p>			
Cecha populacji	Wiek 0-5 lat	Wiek 6-11 lat	Ogółem																																													
Liczebność, N	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)	26 (81,3)	53 (84,1)																																												
	azjatycka	2 (6,5)	4 (12,5)	6 (9,5)																																												
	inna	2 (6,5)	2 (6,3)	4 (6,3)																																												
Wcześniej przyjęty cel leczenia, n (%)	tylko profilaktyka	23 (74,2)	22 (68,8)	45 (71,4)																																												
	tylko inne niż profilaktyka	8 (25,8)	7 (21,9)	15 (23,8)																																												
	obie	0 (0,0)	3 (9,4)	3 (4,8)																																												

<p>EMA/612026/2 013</p>	<p>testowania hipotezy: nie podano</p>	<p>dawkowanie dostosowywane w celu uzyskania poziomu aktywności turoktokogu alfa w osoczu wynoszącego 0,5 IU/ml bądź dawkowanie uzależniono od rodzaju zabiegu w przypadku profilaktyki i śródoperacyjnego leczenia krwawień</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>formy</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zastosowane wcześniej czynnik VIII, n (%)</td> <td>Osoczopochodny</td> <td>16 (51,6)</td> <td>15 (46,9)</td> <td>31 (49,2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rekombinowany</td> <td>15 (48,4)</td> <td>17 (53,1)</td> <td>32 (50,8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Okres przyjmowania czynnika VIII przed rozpoczęciem badania, średnia w EDs (zakres)</td> <td>189 (50 – 780)</td> <td>459 (50 – 2340)</td> <td>bd</td> <td></td> </tr> </table> <p>Pozostałe dane demograficzne populacji dostępne są w analizie klinicznej Wnioskodawcy Kryteria włączenia: 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: - wystąpienie inhibitora czynnika VIII w wywiadzie (≥0,6 BU/ml); - podwyższone ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych; - niedobór odporności (z poziomem limfocytów CD4+ <200/μl)</p>		formy					Zastosowane wcześniej czynnik VIII, n (%)	Osoczopochodny	16 (51,6)	15 (46,9)	31 (49,2)		Rekombinowany	15 (48,4)	17 (53,1)	32 (50,8)		Okres przyjmowania czynnika VIII przed rozpoczęciem badania, średnia w EDs (zakres)		189 (50 – 780)	459 (50 – 2340)	bd							
	formy																															
Zastosowane wcześniej czynnik VIII, n (%)	Osoczopochodny	16 (51,6)	15 (46,9)	31 (49,2)																												
	Rekombinowany	15 (48,4)	17 (53,1)	32 (50,8)																												
Okres przyjmowania czynnika VIII przed rozpoczęciem badania, średnia w EDs (zakres)		189 (50 – 780)	459 (50 – 2340)	bd																												
<p>Guardian™¹ (IVC)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S Denmark</p> <p>Publikacje do badania Lentz 2013, Santagostino 2014, Santagostino 2014 (2), streszczenie protokołu do badania NN7008-3543 z rejestru</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, faza III, typu <i>single-arm</i></p> <p>Opis metody randomizacji: nd</p> <p>Zaślepienie: nd, badanie typu <i>open-label</i></p> <p>Opis utraty chorych z badania: 4 pts (*AEs (n=1), *przyjęcie innego czynnika VIII (n=1), *utrata z okresu obserwacji (n=1), *pozytywny wynik testu na</p>	<p>profilaktyka oraz leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią turoctocogirm alfa, Dawkowanie: Wszyscy pacjenci rozpoczynali 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 Droga podania: dożylna</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>Wiek 12-17 lat</th> <th>Wiek ≥18 lat</th> <th>Ogółem</th> <th>Ogółem, poddani zabiegowi chirurgicznemu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczebność, N</td> <td>24</td> <td>126</td> <td>150</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia w latach (SD)</td> <td>14 (1,6)</td> <td>30 (11,1)</td> <td>28 (11,8)</td> <td>25 (6,5)</td> </tr> <tr> <td>Waga, średnia w kg (SD)</td> <td>52,6 (12,7)</td> <td>77,2 (16,6)</td> <td>73,2 (18,4)</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji	Wiek 12-17 lat	Wiek ≥18 lat	Ogółem	Ogółem, poddani zabiegowi chirurgicznemu	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	<p>Profilaktyka krwawień 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.</p> <p>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. 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.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Wiek 12-17 lat N=24</th> <th>Wiek ≥18 lat N=126</th> <th>Ogółem N=150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Odpowiedź hemostazy, Doskonała</td> <td>0 (29,9)</td> <td>20 (27,8)</td> <td>140 (28,1)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Wiek 12-17 lat N=24	Wiek ≥18 lat N=126	Ogółem N=150	Odpowiedź hemostazy, Doskonała	0 (29,9)	20 (27,8)	140 (28,1)
Cecha populacji	Wiek 12-17 lat	Wiek ≥18 lat	Ogółem	Ogółem, poddani zabiegowi chirurgicznemu																												
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																												
Parametr	Wiek 12-17 lat N=24	Wiek ≥18 lat N=126	Ogółem N=150																													
Odpowiedź hemostazy, Doskonała	0 (29,9)	20 (27,8)	140 (28,1)																													

<p>badania klinicznych Novo Nordisk, protokół badania NCT00840086 z bazy clinicaltrials.gov, dokument EMA/612026/2 013</p> <p>obecność inhibitora przed rozpoczęciem leczenia (n=1) Skala Jadad: Nd</p> <p>Klasyfikacja AOTM: (IVC) Liczba ośrodków: 48 ośrodków na terenie 15 krajów: Brazylia, Chorwacja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Malezja, Rosja, Serbia, Hiszpania, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania, USA</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: nie podano</p>	<p>Czas trwania interwencji: okres trwania badania wyniósł około 6 miesięcy</p>	<p>Wczesniejszy cel przyjmowania leków, n (%)</p>	<p>Wyłączenie profila-ktyka</p>	4 (16,7)	48 (38,1)	52 (34,7)	72(77,8)	<table border="1"> <tr> <td>n(%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>dobra</td> <td>28 (41,8)</td> <td>235 (54,4)</td> <td>263 (52,7)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Umiarkowana</td> <td>8 (26,9)</td> <td>44 (10,2)</td> <td>62 (12,4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>brak odpowiedzi</td> <td>1 (1,5)</td> <td>11 (2,5)</td> <td>12 (2,4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>bd</td> <td>0 (0,0)</td> <td>22 (5,1)</td> <td>22 (4,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Sukces terapeutyczny, n(%)</td> <td>8 (71,6)</td> <td>355 (82,2)</td> <td>403 (80,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Niepowodzenie terapii, n(%)</td> <td>9 (28,4)</td> <td>77 (17,8)</td> <td>96 (19,2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia, n(%)</td> <td>1</td> <td>3 (64,2)</td> <td>314 (72,7)</td> <td>357 (71,5)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>7 (25,4)</td> <td>72 (16,7)</td> <td>89 (17,8)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>5 (7,5)</td> <td>33 (7,6)</td> <td>38 (7,6)</td> </tr> <tr> <td>≥4</td> <td>2 (3,0)</td> <td>13 (3,0)</td> <td>15 (3,0)</td> </tr> </table> <p>Sukces terapeutyczny po zastosowaniu turoktokogu alfa stwierdzono w przypadku 80,8% krwawień w populacji badania ogółem. W poszczególnych subpopulacjach odsetek odpowiedzi hemostatycznej doskonałej lub dobrej kształtował się następująco: 71,6% w grupie wiekowej 12-17 lat i 82,8% u pacjentów w wieku ≥18 lat.</p> <p>Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Parametr</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu, n (%)</td> <td>doskonała</td> <td>7 (77,8)</td> </tr> <tr> <td>dobra</td> <td>2 (22,2)</td> </tr> <tr> <td>umiarkowana</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Odpowiedź hemostatyczna po osiągnięciu hemostazy, n (%)</td> <td>doskonała</td> <td>6 (66,7)</td> </tr> <tr> <td>dobra</td> <td>3 (33,3)</td> </tr> <tr> <td>umiarkowana</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">brak odpowiedzi</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> </table> <p>We wszystkich przypadkach osiągnięto hemostazę. Ocena jakości życia</p>	n(%)					dobra	28 (41,8)	235 (54,4)	263 (52,7)		Umiarkowana	8 (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, n(%)		8 (71,6)	355 (82,2)	403 (80,8)	Niepowodzenie terapii, n(%)		9 (28,4)	77 (17,8)	96 (19,2)	Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia, n(%)	1	3 (64,2)	314 (72,7)	357 (71,5)	2	7 (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)	Parametr			Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N		9	Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu, n (%)	doskonała	7 (77,8)	dobra	2 (22,2)	umiarkowana	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)
				n(%)																																																																														
					dobra	28 (41,8)	235 (54,4)		263 (52,7)																																																																									
					Umiarkowana	8 (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, n(%)		8 (71,6)	355 (82,2)		403 (80,8)																																																																									
				Niepowodzenie terapii, n(%)		9 (28,4)	77 (17,8)		96 (19,2)																																																																									
				Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia, n(%)	1	3 (64,2)	314 (72,7)		357 (71,5)																																																																									
					2	7 (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)																																																																															
Parametr																																																																																		
Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N		9																																																																																
Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu, n (%)	doskonała	7 (77,8)																																																																																
	dobra	2 (22,2)																																																																																
	umiarkowana	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)																																																																																
9 (37,5)	49 (38,9)	58 (38,7)	72(77,8)																																																																															
11 (45,8)	28 (22,2)	39 (26,0)	bd																																																																															
0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,7)	nd																																																																															
Zastosowane wcześniej czynniki VIII, n (%)	tylko osoczopochodny	21 (87,5)	68 (54,0)	89 (59,3)	3 (42,9)																																																																													
	tylko rebinowany	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)																																																																													

Pozostałe dane demograficzne populacji dostępne są w analizie klinicznej Wnioskodawcy
Kryteria włączenia:
-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 (*exposure day* 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.

			<p>Kryteria wykluczenia:</p> <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. 	<p>W ocenie jakości życia uwzględniono 147 pacjentów badania, w tym 18 pacjentów w wielu <18 lat..</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - w grupie pacjentów dorosłych poprawę uzyskano w zakresie wszystkich ocenianych domen za wyjątkiem obszaru „planowanie rodziny. <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniano w oparciu o: - utratę z badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> -wystąpienie inh bitora czynnika VIII, -zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególnego typu, -ciężkie zdarzenia niepożądane. 																																							
<p>Guardian™2 (IVC) Faza extention (Guardian™2) do badań Guardian™1 i Guardian™3</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S Denmark</p> <p>Publikacje do badania dokument EMA/612026/2013, Santagostino 2014, streszczenie protokołu badania NN7008-3568 z rejestru badań klinicznych Novo Nordisk</p>	<p>Typ badania: wielośrodkowe, faza III, typu single-arm</p> <p>Opis metody randomizacji: nd</p> <p>Zaślepienie: nd, badanie typu <i>open-label</i></p> <p>Opis utraty z chorych z badania: *2 pts przed podaniem leku; *8 pts po podaniu leku</p> <p>Skala Jadad: Nd</p> <p>Klasyfikacja AOTM: (IVC)</p> <p>Liczba ośrodków: 51 ośrodków na terenie 18 krajów</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: nie podano</p>	<p>dalsza profilaktyka/leczenie z użyciem turoktokogu alfa</p> <p>Dawkowanie: 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 nieprzewidzianych harmonogramem badania.</p> <p>Droga podania: dożylna</p> <p>Czas trwania interwencji: 90 miesięcy, planowany czas zakończenia badania to rok 2016.</p>	<p>Do analizowanej fazy badania włączono ogółem 189 pacjentów, z których 187 przyjęło turoktokog alfa. Nie przedstawiono jednak szczegółowej charakterystyki populacji.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <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). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaprzestanie uczestnictwa w jednym z wymienionych powyżej badań 	<p>Profilaktyka krwawień</p> <table border="1" data-bbox="1503 624 2163 1027"> <thead> <tr> <th colspan="2">Parametr</th> <th>N=187</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Ogółem</td> <td>Mediana (IQR)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Średnia estymowana¹ (95% CI)</td> <td>3,54 (2,90; 4,33)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Z podziałem na etiologię krwawień</td> <td rowspan="2">Samoistne</td> <td>Mediana (IQR)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Średnia estymowana (95% CI)</td> <td>2,33</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Pourazowe</td> <td>Mediana (IQR)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Średnia estymowana</td> <td>1,21</td> </tr> </tbody> </table> <p>Leczenie krwawień</p> <p>Skuteczność kliniczną turoktokogu alfa w leczeniu krwawień oceniano w oparciu o analizę krwawień, ilość infuzji leku niezbędnych do osiągnięcia hemostazy oraz odpowiedź hemostatyczną.</p> <table border="1" data-bbox="1503 1129 2163 1385"> <thead> <tr> <th colspan="2">Parametr</th> <th>N=187</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Stopień nasilenia krwawienia, n (%)</td> <td>łagodne/umiarkowane</td> <td>315*(86)</td> </tr> <tr> <td>ciężkie</td> <td>51*(14)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Odpowiedź hemostatyczna, n(%)</td> <td>doskonała</td> <td>170 (46)</td> </tr> <tr> <td>dobra</td> <td>149 (41)</td> </tr> <tr> <td>umiarkowana</td> <td>44 (12)</td> </tr> <tr> <td>brak odpowiedzi</td> <td>3 (1)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Sukces terapeutyczny, n2 (%)</td> <td>319*(87,2)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr		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 (95% CI)	2,33	Pourazowe	Mediana (IQR)	bd	Średnia estymowana	1,21	Parametr		N=187	Stopień nasilenia krwawienia, n (%)	łagodne/umiarkowane	315*(86)	ciężkie	51*(14)	Odpowiedź hemostatyczna, n(%)	doskonała	170 (46)	dobra	149 (41)	umiarkowana	44 (12)	brak odpowiedzi	3 (1)	Sukces terapeutyczny, n2 (%)		319*(87,2)
Parametr		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 (95% CI)	2,33																																								
	Pourazowe	Mediana (IQR)	bd																																								
		Średnia estymowana	1,21																																								
Parametr		N=187																																									
Stopień nasilenia krwawienia, n (%)	łagodne/umiarkowane	315*(86)																																									
	ciężkie	51*(14)																																									
Odpowiedź hemostatyczna, n(%)	doskonała	170 (46)																																									
	dobra	149 (41)																																									
	umiarkowana	44 (12)																																									
	brak odpowiedzi	3 (1)																																									
Sukces terapeutyczny, n2 (%)		319*(87,2)																																									

				Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia, n(%)	1	288 (78,7)
				2	44 (12,0)	
				3		15 (4,1)
Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień						
Parametr						
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)			
Bezpieczeństwo:						
Bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniano w oparciu o: - utratę z badania,						
-wystąpienie inh bitora czynnika VIII,						
-zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególnego typu,						
-ciężkie zdarzenia niepożądane.						

Badanie z zastosowaniem turoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII znajduje się aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów (*GuardianTM4*).

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (turoktokogu alfa) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). 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 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.

Tabela 23. 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>

3.2.1.4 Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono jedno badanie kliniczne, w którym porównywano ocenianą interwencję (NovoEight) z produktem leczniczym Advate, pomimo tego, że oceniane w badaniu punkty końcowe dotyczyły głównie parametrów farmakokinetycznych i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Jest to badanie wielośrodkowe, bez randomizacji typu open-label. Do badania włączono 23 pacjentów płci męskiej w wieku 13-54 lat. Każdy pacjent otrzymał pojedyncze dawki obu porównywanych interwencji, sekwencyjne, z 4-dniowym okresem wash-out. Ocenianymi punktami końcowymi były: farmakokinetyka: IR, AUC, t_{1/2}, Cl, C_{max}, MRT, C₀, V_{ss}, Vz; bezpieczeństwo: AEs, SAEs, ocena parametrów laboratoryjnych, wystąpienie inhibitora czynnika VIII. Hipotezą badawczą była 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). Badanie składało się z 4 wizyt: wizyty skreeningowej, wizyty z oceną profilu farmakokinetycznego i wizyta kończąca badania. Długość trwania całego badania oszacowano na około 6 miesięcy.

Ponadto do analizy klinicznej włączono trzy badania kliniczne: GuardianTM1, GuardianTM3 oraz GuardianTM2 (faza extension do GuardianTM1 i GuardiaTM3), 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 GuardianTM3 stanowiły dzieci w wieku <12 lat. Do badania GuardianTM1 natomiast włączono chorych z przedziału wiekowego 12 – 65 lat. W badaniu GuardianTM2 wzięły udział osoby z badań GuardianTM1 oraz GuardianTM3 (lub badań NN7008-3600 i NN7008-3893, do których rekrutowano pacjentów badania GuardianTM1) które wyraziły zgody na dalszą profilaktykę/leczenie z użyciem turoktokogu alfa. Badania GuardianTM2 na dzień przygotowywania dokumentu nie zostały ukończone. W badaniu GuardianTM3 uczestniczyło 63 pacjentów, natomiast w GuardianTM1 150 pacjentów. Do badania GuardianTM2 włączono ogółem 189 pacjentów, z których 187 przyjęło turoktokog alfa. Wszystkie wymienione badania to nierandomizowane wielośrodkowe, prospektywne próby kliniczne typu single-arm, faza III. W wymienionych powyżej badaniach ocenianymi punktami końcowymi były: 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, bezpieczeństwo: obecność inhibitora czynnika VIII, AEs, SAEs, ocena parametrów laboratoryjnych oraz na podstawie badania lekarskiego, także w przypadku badania GuardianTM3 i GuardianTM1 farmakokinetyka (IR, AUC, t_{1/2}, CL). We wszystkich badaniach szczegółowo opisano utratę pacjentów z badania. Czas trwania badań GuardianTM1, GuardianTM3 wynosił 6 miesięcy, natomiast czas trwania badania GuardianTM2 zaplanowano na 90 miesięcy. We wszystkich badaniach nie podano hipotezy badawczej.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia dotyczące sporządzonego przeglądu:

- „Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego populację 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.”

- „Brak badań z zastosowaniem NovoEight na dzień powstawania analizy badanie w grupie nieleczonej uprzednio czynnikami krzepnięcia znajduje się w toku. Również w przeglądzie 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.”
- „Autorzy HTA 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.”

W trakcie prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia badań:

- 1) Brak badań bezpośrednio porównujących NovoEight i Advate. Badanie *Martinowitz 2011*, w ramach którego porównano NovoEight i Advate dotyczył jedynie profilu farmakokinetycznego oraz bezpieczeństwa stosowania obu opcji terapeutycznych. Na podstawie powyższego badania możliwe było tylko wyciągnięcie wniosków o biorównoważności oraz braku różnic w profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych: NovoEight i Advate. 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.
- 2) 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.
- 3) 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 w porównaniu do Advate.
- 4) Ze względu na fakt, iż rejestracja leku NovoEight miała miejsce w 2013 r. brak jest badań oceniających bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji w ramach rutynowej praktyki klinicznej.

Ograniczenia zidentyfikowane przez AOTMiT:

Poniżej przedstawiono dodatkowe ograniczenia, zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- 1) Zgodnie z programem lekowym docelową populację pacjentów powinni stanowić chorzy nowozdiagnozowani, nieleczeni wcześniej czynnikami osoczopochodnymi bądź rekombinowanymi w wieku ≤ 26 r.ż. Natomiast do analizy klinicznej wnioskodawcy oprócz wnioskowanej włączono również populację uprzednio leczoną czynnikami krzepnięcia oraz w wieku >26 r.ż.
- 2) W ocenie analityków Agencji włączenie badań typu “open label” single arm jest uzasadnione pod względem etycznym. Zastosowanie placebo jako komparator z uwagi na ryzyko poważnych krwawień w tej grupie chorych byłoby nieetyczne. Jednocześnie badanie z aktywnym komparatorem np. Advate dawałoby pełniejszy obraz nt. skuteczności preparatu NovoEight.
- 3) Brak badań oceniających efektywność kliniczną czynników krzepnięcia w populacji kobiet z ciężką hemofilią A. Należy wspomnieć, że współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski i wynosi 0,1 zachorowań / 100 tys. kobiet rocznie. Jednocześnie brak informacji w AKL wnioskodawcy nt. procentowego udziału poszczególnych płci w opisie charakterystyki populacji.
- 4) Dane dotyczące skuteczności turoctocog alfa w leczeniu krwawień podczas zabiegów chirurgicznych są ograniczone. Skumulowane dane z badań GuardianTM1 i GuardianTM2 dostarczają danych jedynie o 11 pacjentach leczonych turoctocog alfa i poddanych zabiegom chirurgicznym.

- 5) Brak danych nt. bezpieczeństwa stosowania turoctocogu alfa u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią A oraz możliwych interakcji z innymi lekami.

3.2.1.5 Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedłożonej analizie klinicznej, Wnioskodawca wykonał jakościową syntezę wyników wszystkich włączonych do analizy badań. 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. Dla badań, dla których zarówno skala Jadad jak i kwestionariusz NOS były nieadekwatne do oceny wiarygodności, ocena jakości danych została przedstawiona w sposób opisowy, z zaznaczeniem ograniczeń wynikających z tego typu oceny.

Analiza ilościowa została zaprezentowana za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji. Pierwszy etap ilościowej oceny efektu obejmował kalkulację wartości parametrów efektywności dla wyniku każdego z poszczególnych badań pierwotnych, a następnie, jeżeli było to uzasadnione w drugim etapie obliczana była 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. 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.

3.2.2 Wyniki analizy skuteczności

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości NovoEight (turoctocog alfa) nad obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Porównanie profilu farmakokinetycznego turoktokogu alfa (NovoEight) i oktokogu alfa (Advate) – Martinowitz 2011

W analizie klinicznej Wnioskodawcy nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo terapii NovoEight vs Advate. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie Wnioskodawcy zdecydowano się przedstawić wyniki jedyne badania oceniającego profil farmakokinetyczny i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego NovoEight i interwencji alternatywnej Advate w oparciu o wyniki odnalezionego badania I fazy (Martinowitz 2011). 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 pacjentów, po obu etapach badania. 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), 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.

Tabela 24. Ocena biorównoważności leków Advate i NovoEight

Parametr	Advate	NovoEight	N=20	
			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)
t1/2 (h)	10,5524	9,8586	1,0704	(0,9808; 1,1681)
CL (ml/h)	304,78	299,34	1,0182	(0,9510; 1,0902)

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Parametr	Advate	NovoEight	N=20	
			Ratio (Advate/ NovoEight)	(90% CI)
CL znormalizowany względem masy ciała (ml/h*kg)	4,2327	4,1687	1,0154	(0,9512; 1,0838)
AUClast (h*IU/ml)	11,1397	11,3044	0,9854	(0,9231; 1,0519)
Cmax (IU/ml)	0,9858	0,9723	1,0139	(0,9498; 1,0823)

IR-przyrostowy stopień poprawy (ang. incremental recovery), CL-klirens, t1/2-okres półtrwania, AUC-pole powierzchni pod krzywą, AUClast-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 Cmax mieści się w granicach założonego zakresu (0,80 – 1,25)).

Turoktokog alfa (NovoEight) u pacjentów (≤ 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A

Populacja pacjentów w wieku < 12 lat

1) Guardian™3

Profilaktyka krwawień

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.

Tabela 25. Roczny wskaźnik krwawień (l.krwawień/pacjenta/rok)(GuardianTM3)

Parametr		GuardianTM3			
		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 estymowana ² (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 estymowana ² (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.

Leczenie krwawień

Skuteczność kliniczną turoktokogu alfa w leczeniu krwawień oceniano w oparciu o analizę: częstości występowania oraz etiologii krwawień, a także odpowiedź hemostatyczną. 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. **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%.**

Tabela 26. Ocena krwawień oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie turoktokogiem alfa (GuardianTM3)

Parametr	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)

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Parametr		Wiek 0-5 lat N=31	Wiek 6-11 lat N=32	Ogółem N=63
Miejsce krwawienia, n2(%)	bd	0 (0)	2 (2,7)	2 (1,6)
	staw	24 (45,3)	35 (47,9)	59 (46,8)
	staw docelowy (target joint) ³	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(%)	bd	0 (0)	2 (2,7)	2 (1,6)
	łagodne/umiarkowane	48 (90,6)	67 (91,8)	115 (91,3)
	ciężkie	5 (9,4)	3 (4,1)	8 (6,3)
Odpowiedź hemostaticzna, n2(%)	bd	0 (0,0)	3 (4,1)	3 (2,4)
	doskonała	31 (58,5)	37 (50,7)	68 (54,0)
	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)
Sukces terapeutyczny, n2(%)	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)

Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień

Przeprowadzenie małego zabiegu chirurgicznego było konieczne u 2 pacjentów badania GuardianTM3. 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 afa w dawce 100 IU/kg, natomiast po zabiegu pojedynczą dawkę 50 IU/kg.

Tabela 27. Odpowiedzi hemostaticznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w badaniu GuardianTM3

Parametr	GuardianTM3	
Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N	2	
Odpowiedź hemostaticzna podczas zabiegu, n (%)	doskonała	2 (100)
	dobra	0 (0)
	umiarkowana	0 (0)
	brak odpowiedzi	0 (0)

Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia przeprowadzono w dwóch punktach czasowych: w trakcie wizyty 1 oraz 8, w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL. **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).** Ponadto autorzy badania przedstawili informację, iż 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,

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

natomiast w grupie wiekowej 8-12 lat za wyjątkiem domen: „rodzina” i „przyjaciele”.

Tabela 28. Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL

Grupa wiekowa	Całkowita liczba punktów na podstawie kwestionariuszy wypełnionych przez dzieci				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 (%)
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

Populacja pacjentów w wieku > 12 lat

2) Guardian™1

Profilaktyka krwawień

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.

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

Tabela 29. Roczny wskaźnik krwawień (liczba krwawień/pacjenta/rok) dla populacji ogółem oraz subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat i ≥18 lat (Guardian™1)

Parametr		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 estymowana ¹ (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 estymowana ¹ (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 estymowana ¹ (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 estymowana ¹ (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 estymowana ¹ (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 estymowana ¹ (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.

Leczenie krwawień

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 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 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. Sukces terapeutyczny zdefiniowano jako wystąpienie doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej.

Należy podkreślić, iż w badaniu GuardianTM1 sukces terapeutyczny po zastosowaniu turoktokogu alfa stwierdzono w przypadku 80,8% krwawień w populacji badania ogółem. W poszczególnych subpopulacjach odsetek odpowiedzi hemostatycznej doskonałej lub dobrej kształtował się następująco: 71,6% w grupie wiekowej 12-17 lat i 82,8% u pacjentów w wieku ≥ 18 lat.

Tabela 30. Ocena krwawień oraz odpowiedzi hemostatycznej na leczenie turoktokogiem alfa w populacji pacjentów ogółem oraz w subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat i ≥ 18 lat (GuardianTM1)

Parametr	Wiek 12-17 lat N=24	Wiek ≥ 18 lat N=126	Ogółem N=150	
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie, n2 (%)	15 (63)	90 (71)	105 (70)	
Liczba krwawień, n2 (%)	67 (100)	432 (100)	499 (100)	
Etiologia krwawień, n2 (%)	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, n2 (%)	samoistne	38 (56,7)	294 (68,1)	332 (66,5)
	staw	52 (77,6)	337 (78,0)	389 (78,0)
	staw docelowy (target joint)³	43 (64,2)	282 (65,3)	325 (65,1)
	podskórnie	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)
	inne¹	3 (4,5)	43 (10,0)	46 (9,2)
Stopień nasilenia krwawienia, n2 (%)	bd	0 (0,0)	22 (5,1)	22 (4,4)
	łagodnie/umiarkowane	61 (91,0)	388 (89,8)	449 (90,0)
	ciężkie	6 (9,0)	40 (9,3)	46 (9,2)
Odpowiedź hemostatyczna, n2 (%)	bd	0 (0,0)	4 (0,9)	4 (0,8)
	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)
Sukces terapeutyczny, n2 (%)	bd	0 (0,0)	22 (5,1)	22 (4,4)
		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 dentystycznych. 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.

Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień

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

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

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.

Tabela 31. Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym

Parametr		
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)

Ocena jakości życia

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 32. Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL w grupie pacjentów w wieku 12-17 lat

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

Na podstawie wyników kwestionariusza HAEMO-QOL w grupie pacjentów dorosłych **poprawę uzyskano w zakresie wszystkich ocenianych domen za wyjątkiem obszaru „planowanie rodziny”.**

Tabela 33. Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz HAEMO-QOL w grupie wiekowej ≥ 18 lat (GuardianTM1)

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

Ponadto w dokumencie EMA [178] 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.

3) GuardianTM2- faza extention do badań GuardianTM1 i GuardianTM3

W przypadku wyrażenia zgody na dalszą profilaktykę/leczenie z użyciem turoktokogu alfa przez pacjentów badań GuardianTM1 oraz GuardianTM3 (lub badań NN7008-3600 i NN7008-3893, do których rekrutowano

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

pacjentów badania GuardianTM1) byli oni włączani do fazy extention (GuardianTM2), która na dzień przygotowywania dokumentu nie została ukończona. **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.**

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).

Tabela 34. Roczny wskaźnik krwawień

Parametr		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

Leczenie krwawień

U 86 pacjentów wystąpiło krwawienie (46%).

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).

Tabela 35. Odpowiedź hemostatyczna w populacji pacjentów przyjmujących turoktokog alfa

Parametr	N=187	
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie,	86 (46)*	
Liczba krwawień, n(%)	366	
Etiologia krwawień, n(%)	samoistne	242*(66)
	uraz	124*(34)
Miejsce krwawienia, n(%)	staw	285*(78)
	staw docelowy (target joint) ³	176*(48)
	podskórnie	bd
	mięsień	bd
	błona śluzowa	bd
Stopień nasilenia krwawienia, n(%)	łagodne/umiarkowane	315*(86)
	ciężkie	51*(14)
Odpowiedź hemostatyczna, n(%)	doskonała	170 (46)
	dobra	149 (41)
	umiarkowana	44 (12)
	brak odpowiedzi	3 (1)
Sukces terapeutyczny, n(%)	319*(87,2)	
Liczba infuzji zastosowana do leczenia krwawienia, n(%)	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.

Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień

W czasie objętym interim analysis przeprowadzono 2 duże zabiegi chirurgiczne.

Tabela 36. Analiza odpowiedzi hemostatycznej u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym

Parametr	Faza extention	
Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N	2	
Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu, n (%)	doskonała	1 (50)*
	dobra	1 (50)*

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Parametr		Faza extention
Odpowiedź hemostatyczna po osiągnięciu hemostazy, n (%)	doskonała	2 (100)
	dobra	0(0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień w badaniach GuardianTM1, GuardianTM3 oraz fazy extention (GuardianTM2) do badań GuardianTM1 i GuardianTM3

W publikacji Santagostino 2014 przedstawiono zbiorcze dane dotyczące profilaktyki i leczenia krwawień w badaniach GuardianTM1, GuardianTM3 oraz fazy extention dla obu badań (dla punktu odcięcia w dniu 1 września 2012 r.). Ze względu na brak możliwości ekstrakcji wyników jedynie dla fazy extention zdecydowano o przedstawieniu wszystkich wyników łącznie, mając świadomość faktu, iż część danych została już zaprezentowana w poprzednich rozdziałach.

Tabela 37. Dane demograficzne pacjentów poddanych zabiegom oraz charakterystyka zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w ramach badań GuardianTM1, GuardianTM3 i fazy extention (GuardianTM2)

Cecha	Typ zabiegu		
	Duży	Mały	Ogółem
Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N	13	21	33
Grupa wiekowa, n	≤11 lat	0 ¹	7
	12-17 lat	1	0
	≥18 lat	12	14
Rasa, n	kaukaska/biała	12	13
	azjatycka	1	8
Liczba zabiegów chirurgicznych, n	15	26	41
Mediana zużycia leku, IU/kg (zakres)	684 (219-1502)	49,5 (22-746)	bd
Rodzaj zabiegu, n	ortopedyczne	13 ²	0
	dentystyczne	0	19
	ogólne	2	7

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

Doskonałą odpowiedź hemostatyczną w trakcie zabiegu zdefiniowano jako mniejszą niż spodziewana utratę krwi, natomiast dobrą jako utratę krwi zgodną z oczekiwaniami. 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).

Tabela 38. Odpowiedź hemostatyczna w trakcie i po zabiegu chirurgicznym u pacjentów w ramach badań GuardianTM1, GuardianTM3 i fazy extention (GuardianTM2)

Odpowiedź hemostatyczna	Zabieg duży		Zabieg mały	
	W trakcie	po	W trakcie	po
Doskonała, n (%)*	81 (61,5)	71 (53,8)	132 (50)	bd
Dobra, n (%)*	51 (38,5)	61 (46,2)	122 (46,2)	
Brak danych, n (%)*	0 (0)	0 (0)	12 (3,8)	

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.

3.2.3 Wyniki analizy bezpieczeństwa

NovoEight

Informacje z analizy klinicznej wnioskodawcy (populacja dzieci i dorosłych)

Badania Martinowitz 2011

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

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

czynnika VIII. Próbkę 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.

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, 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.

Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa (Martinowitz 2011)

Zdarzenie niepożądane	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 (%)	62(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.

Guardian 3 (populacja pacjentów w wieku < 12 lat)

Bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniano w oparciu o utratę z badania, inhibitora czynnika VIII, zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególnego typu, ciężkie zdarzenia niepożądane.

Utrata z badania

- 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), 2 pacjentów utracono przed zakończeniem oceny parametrów farmakokinetycznych, w sumie utracono 5 pacjentów (7.7%).

Wystąpienie inhibitora czynnika VIII

- 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.

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.

Zdarzenia niepożądane

- badania podają, iż stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych był łagodny lub umiarkowany. Ogółem u 32 pacjentów zanotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych.
- 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.

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Tabela 40. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (GuardianTM3).

Zdarzenie niepożądane		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.

Guardian 1 (populacja pacjentów w wieku > 12 lat)

Bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniano w oparciu o utratę z badania, wystąpienie inhibitora czynnika VIII, zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególne typy, ciężkie zdarzenia niepożądane.

Utrata z badania

Ogółem utracono 8 osób z badania.

Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych powodów (GuardianTM1).

Utrata z badania	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 <i>follow-up</i> , 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 skreeningowi ale nie rozpoczęli leczenia. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wystąpienie inhibitora czynnika VIII

Nie zarejestrowano wystąpienia inhibitora.

Zdarzenia niepożądane

Łącznie zarejestrowano **225 zdarzeń niepożądanych** u 100 pacjentów. 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.**

Tabela 42. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (GuardianTM1)

Zdarzenia niepożądane	GuardianTM1 wiek 12 – 17 lat N=24	GuardianTM1 wiek ≥18 lat N=126	GuardianTM1 ogółem N=150
Pacjenci z SAEs, n (%)	bd	bd	7 (5)
SAEs, n1 (%)	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, n1 (%)	0 (0)	4 (44,4)*	4 (44,4)*
pacjenci z AEs ogółem, n (%)	14 (58,3)*	86 (68,3)*	100 (67)

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Zdarzenia niepożądane	GuardianTM1 wiek 12 – 17 lat N=24	GuardianTM1 wiek ≥18 lat N=126	GuardianTM1 ogółem N=150	
AEs ogółem, n1	bd	bd	225	
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem, n1 (%)*	bd	bd	17 (7,6)*	
Stopień nasilenia AEs, n1(%)*	bd	bd	poważne	8 (3,6)*
Stopień nasilenia AEs, n1(%)*			umiarkowane	52 (23,1)*
Stopień nasilenia AEs, n1(%)*			łagodne	165 (73,3)*
AEs związane z podaniem nieprawidłowej dawki, nieprawidłową techniką podania lub przedawkowaniem leku, n (%)	bd	bd	18 (12)	
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. †Przedstawiono jako liczbę zdarzeń.

Guardian™2 (faza extention do badań GuardianTM1 i GuardianTM3)

W przypadku wyrażenia zgody na dalszą profilaktykę/leczenie z użyciem turoktokogu alfa przez pacjentów badań GuardianTM1 oraz GuardianTM3 (lub badań NN7008-3600 i NN7008-3893, do których rekrutowano pacjentów badania GuardianTM1) byli oni włączani do fazy extention (GuardianTM2), która na dzień przygotowywania dokumentu nie została ukończona. 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. **Aktualnie brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa.**

3.2.4 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego NovoEight

W rzadkich przypadkach obserwowano:

- reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu podawania 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 prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu).
- bardzo rzadko obserwowano 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 takich przypadkach zaleca się konsultację w specjalistycznym ośrodku leczenia hemofilii.

Na podstawie badań klinicznych pierwszej fazy

W przeprowadzonej przez Wnioskodawcę poszerzonej analizie bezpieczeństwa odnaleziono m.in.: 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.

Tabela 43. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania turoktokogu alfa (NN7008-3600, NN7008-3893, NN7008-4015)

Badanie	Bezpieczeństwo
NN7008-3600	-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.

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Badanie	Bezpieczeństwo
NN7008-3893	-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	- 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.

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 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.

Informacje opublikowane przez instytucje URPL, EMA, FDA

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania NovoEight.

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.

Agencja przeprowadziła kontrolne przeszukanie stron EMA, FDA i URPL. W analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku. Na stronie European Medicines Agency odnaleziono informację, iż preparat NovoEight znajduje się na liście leków objętych dodatkowym monitoringiem. Analitycy Agencji dodatkowo odnaleźli komunikat na stronie EMA, że do najbardziej powszechnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Novoeight należą:

- podwyższony poziom enzymów wątrobowych i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (u 1 pacjenta na 10)
- reakcje alergiczne były żądco notowane jednakże w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężkie reakcje alergiczne
- u niektórzy pacjentów mogą pojawić się przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi VIII.

PSUR (ang. Periodic Safety Update Report)



4 Ocena analizy ekonomicznej

4.2 Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności stosowania turoctocogu alfa w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów ≤ 26 r. ż. z hemofilią A.

4.3 Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem opracowania była ocena opłacalności zastosowania turoctokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) w pierwotnej profilaktyce krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” u nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) w porównaniu z koncentratem rekombinowanego czynnika VIII trzeciej generacji - oktokogiem alfa (produkt leczniczy Advate®)”.

Komentarz analityków Agencji:

Nazwa uzgodnionego programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66).

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – w ramach analizy porównano opłacalność stosowania koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII trzeciej generacji: turoctokogu alfa (NovoEight) z oktokogiem alfa (Advate) w populacji docelowej stanowiącej nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi), kwalifikujących się do prowadzonej w ramach programu lekowego pierwotnej profilaktyki krwawień.

Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca argumentuje wynikami przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej, która wykazała, że produkty lecznicze NovoEight (turoctokog alfa) oraz Advate (oktokog alfa) są biorównoważne, cechuje je podobna skuteczność i bezpieczeństwo we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowo, dla porównania turoctokogu alfa (NovoEight) z oktokogiem alfa (Advate) w populacji docelowej wykonano analizę kosztów-konsekwencji (CCA) oraz przedstawiono oszacowania kosztów stosowania technologii medycznych i związanych z nimi wyników zdrowotnych (analiza CUR).

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Z uwagi na fakt, iż horyzont niniejszej analizy ekonomicznej nie przekracza roku, nie uwzględniono rocznej stopy dyskontowej zarówno w odniesieniu do kosztów jak i wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej z perspektywy NFZ/NFZ + pacjent uwzględniono koszty leków NovoEight (turoctokog alfa) oraz Advate (oktokog alfa) pochodzące z:

[Redacted text]

[Redacted text]

Biorąc pod uwagę fakt, iż wprowadzenie refundacji produktu leczniczego NovoEight nie powoduje zmian w zakresie ponoszonych przez płatnika publicznego kosztów diagnostyki i monitorowania pierwotnej

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

profilaktyki krwawień w populacji docelowej, w analizie Wnioskodawcy odstąpiono od uwzględnienia powyższych kategorii kosztowych.

Zgodnie z zapisami istniejącego i uzgodnionego programu lekowego finansowanie czynnika VIII w ramach programu ITI spoczywa wyłącznie na podmiocie odpowiedzialnym i nie wpływa na przyjętą w analizie perspektywę NFZ/wspólną). Omawiana kategoria kosztów została przedstawiona w materiałach Wnioskodawcy.

Model

Obliczenia w niniejszej analizie przeprowadzono w arkuszu MS Excel.

Tabela 44. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Horyzont czasowy		1 rok (52 tygodnie)	Założenie Wnioskodawcy
Koszt jednostkowy NovoEight (NFZ/NFZ + pacjent) [PLN/j.m.]	ceny z Obwieszczenia		Założenie Wnioskodawcy
	ceny z przetargów		Założenie Wnioskodawcy
Koszt jednostkowy Advate (NFZ/NFZ + pacjent) [PLN/j.m.]	ceny z Obwieszczenia	3,04	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.
	ceny z przetargów	1,97	Postępowanie znak: ZZP-91/14 dotyczące 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; ogłoszenie o wyniku postępowania (procedura znak: ZZP-91/14).
Dawkowanie rFVIII min. II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień [j.m./kg m.c./tydzień]*		99,00 (33 j.m./kg 3 razy w tygodniu)	Opinia [REDACTED]
Masa ciała pacjenta ≤26 r.ż. [kg]		48,39	Opinia [REDACTED], dane GUS
Liczba tygodniowych dawek rFVIII min. II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień w horyzoncie analizy		52	Założenie Wnioskodawcy
Użyteczność przyjęta dla pacjenta objętego pierwotną profilaktyką krwawień		0,96192	Publikacja Miners 2002

* Zgodnie z programem lekowym w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień dawkowanie czynnika VIII wynosi 25-40 j.m./kg masy ciała 1-3 razy w tygodniu (pacjenci do ukończenia 2 r.ż.) bądź 2-3 razy w tygodniu (pacjenci powyżej 2 r.ż.)

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wrażliwość wyników w scenariuszu podstawowym, na zmianę następujących założeń:

- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała dzieci (w wieku od 1 r.ż. do ukończenia 18 r.ż.) objętych programem pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji:
 - 37,64 kg
- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała dorosłych (w wieku od 19 r.ż. do ukończenia 26 r.ż.) objętych programem pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji:
 - 72,56 kg
- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała uwzględnionej w analizie wpływu na budżet (I rok refundacji produktu leczniczego NovoEight):
 - 18,44 kg
- tygodniowe dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych równe minimalnemu tygodniowemu

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

- dawkowaniu rFVIII stosowanemu u pacjentów powyżej 2 r.ż. wyznaczonemu w oparciu o opis programu lekowego:
- 50,0 j.m./kg/tydzień (25 j.m./kg 2 razy w tygodniu)
 - tygodniowe dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych równe maksymalnemu tygodniowemu dawkowaniu rFVIII stosowanemu u pacjentów powyżej 2 r.ż. wyznaczonemu w oparciu o opis programu lekowego:
 - 120,0 j.m./kg/tydzień (40 j.m./kg 3 razy w tygodniu)
 - tygodniowe dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych równe średniemu tygodniowemu dawkowaniu rFVIII stosowanemu u pacjentów powyżej 2 r.ż. wyznaczonemu w oparciu o opis programu lekowego:
 - 81,3 j.m./kg/tydzień (średnio 32,5 j.m./kg 2,5 raza w tygodniu)
 - Dawkowanie rFVIII u pacjenta, u którego konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego
 - 565,0 j.m./kg
 - wiek pacjenta: ≤10 r.ż.
 - średnia masa ciała pacjenta: 22,80 kg

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Potencjalnym ograniczeniem niniejszej analizy jest wiek pacjentów z populacji docelowej objętych pierwotną profilaktyką krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” zawierający się w przedziale 1-26 r.ż. Przyjęty w analizie przedział wiekowy odzwierciedla wiek pacjentów objętych ww. programem lekowym przy uwzględnieniu jego rozwoju w czasie. Biorąc pod uwagę obecny (rok 2014) wiek pacjentów z populacji docelowej objętych pierwotną profilaktyką krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji w ramach programu lekowego (1-5 r.ż. – opinia eksperta medycznego) oraz definicję pierwotnej profilaktyki krwawień w ciężkiej hemofilii A (rozpoczęcie profilaktyki przed ukończeniem 2 r.ż.), w momencie prognozowanego na 2016 rok wprowadzenia produktu leczniczego NovoEight® do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych pacjentów w ramach programu lekowego stanowić będą chłopcy w wieku 1-8 r.ż. Przyjęcie wieku pacjentów 1-26 r.ż. (a co za tym idzie średniej masy ciała dla tego przedziału), maksymalizuje przedstawione w niniejszej analizie wydatki z perspektywy NFZ/wspólnej, ma zatem charakter konserwatywny. W ramach analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie średniej masy ciała przy założeniu wspomnianego wyżej wieku pacjentów objętych pierwotną profilaktyką krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji w ramach programu lekowego w momencie rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego NovoEight®. Analiza wrażliwości potwierdziła wynik uzyskany w analizie podstawowej ().”

4.4 Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjenta).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Wybór techniki analitycznej (analiza minimalizacji kosztów), Wnioskodawca argumentuje wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej, która wykazała, że produkty lecznicze NovoEight (turoctocog alfa) oraz Advate (octocog alfa) są biorównoważne.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analiza została przeprowadzona w rocznym horyzoncie czasowym (52 tygodniowym). Przyjęcie krótszego horyzontu czasowego niż dożywny, Wnioskodawca uzasadnił podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych i wynikającym z tego faktu zbliżonym wpływem na śmiertelność. Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie wnioskodawcy użyteczność stanów zdrowia oparto o dane z publikacji Miners 2002
Czy stwierdzono inne błędy w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżające wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Brak uwag.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

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

4.5 Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Dodatkowo model wnioskodawcy sprawdzono poprzez weryfikację formuł w arkuszu MS Excel. Nie odnaleziono błędów w danych wejściowych modelu wnioskodawcy oraz błędów w skoroszybie kalkulacyjnym.

4.6 Wyniki analizy ekonomicznej

4.6.3 Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza minimalizacji-kosztów

Tabela 46. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii NovoEight (turoktokog alfa) oraz Advate (oktokog alfa), w rocznym horyzoncie czasowym [w tys. PLN]

	Ceny z obwieszczenia		Ceny z przetargów	
	NovoEight (turoktokog alfa)	Advate (oktokog alfa)	NovoEight (turoktokog alfa)	Advate (oktokog alfa)
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,96192 QALY	0,96192 QALY	0,96192 QALY	0,96192 QALY
Perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent				
Koszt leku (PLN)				
Współczynnik koszty/żyteczność CUR [PLN/QALY]				

Tabela 47. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania terapii NovoEight (turoktokog alfa) oraz Advate (oktokog alfa), w rocznym horyzoncie czasowym

Parametr	NovoEight (turoktokog alfa) vs Advate (oktokog alfa)	
	Ceny z obwieszczenia	Ceny z przetargów
Różnica wyników zdrowotnych	0	0
Perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent		
Różnica kosztów (PLN)		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólnej) przy uwzględnieniu zarówno cen z Obwieszczenia jak i cen z przetargów, wykazały, że zastosowanie produktu leczniczego NovoEight (turoktokog alfa) w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Advate (oktokog alfa) [redacted]

4.6.4 Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

Porównanie	Opakowanie	Cena zbytu netto wyznaczona zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy uwzględnieniu perspektywy NFZ**	
		NFZ/ NFZ + pacjent	
		Ceny z obwieszczenia	Ceny z przetargów
NovoEight (turoktokog alfa) vs Advate (oktokog alfa)	NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 250 j.m.		
	NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 500 j.m.		
	NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 1000 j.m.		
	NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 1500 j.m.		
	NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 2000 j.m.		
	NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 3000 j.m.		

Cena zbytu netto produktu leczniczego **NovoEight (turoktokog alfa)** zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi: [redacted] PLN (250 j.m.); [redacted] PLN (500 j.m.); [redacted] PLN (1000 j.m.); [redacted] PLN (1500 j.m.); [redacted] PLN (2000 j.m.); [redacted] PLN (3000 j.m.)

* Cena zbytu netto **NovoEight**, przy której różnica kosztów **NovoEight – Advate** = 0 PLN

** Cena zbytu netto **NovoEight** przy, której CUR dla **NovoEight** nie jest wyższy od CUR dla **Advate**.

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania terapii NovoEight (turoktokog alfa) vs Advate (oktokog alfa) stosowanego w ramach programu lekowego, argumentując to brakiem różnic w profilu skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego NovoEight (turoktokog alfa) liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, w przypadku uwzględnienia „cen z Obwieszczenia”, [redacted], natomiast w przypadku uwzględnienia „cen z przetargów”, [redacted]

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania NovoEight (turoktokog alfa) vs Advate (oktokog alfa) – argumentując to brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad alternatywnymi technologiami medycznymi.

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania NovoEight (turoktokog alfa) vs Advate (oktokog alfa), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego NovoEight przy, której CUR dla NovoEight nie jest wyższy od CUR dla Advate, w przypadku uwzględnienia „cen z Obwieszczenia”, [redacted], natomiast w przypadku uwzględnienia „cen z przetargów”, [redacted]

4.6.5 Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NovoEight (turoktokog alfa) vs Advate (oktokog alfa) w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy

Nazwa parametru	Koszt całkowity (PLN)				Koszt inkrementalny (PLN)
	NovoEight (turoktokog alfa)		Advate (oktokog alfa)		
	Ceny z obwieszczenia	Ceny z przetargów	Ceny z obwieszczenia	Ceny z przetargów	
Stan podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia masa ciała pacjenta ≤18r.ż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia masa ciała pacjenta w wieku 19-26 r.ż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia masa ciała pacjenta równa masie ciała uwzględnionej w BIA (1 rok refundacji NovoEight)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne tygodniowe dawkowanie rFVIII zgodne z zapisami programu lekowego (pacjenci > 2 r.ż.)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne tygodniowe dawkowanie rFVIII zgodne z zapisami programu lekowego (pacjenci > 2 r.ż.)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uśrednione tygodniowe dawkowanie rFVIII zgodne z zapisami programu lekowego (pacjenci > 2 r.ż.)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie rFVIII u pacjenta, u którego konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów uwzględniającej „ceny z Obwieszczenia” oraz „ceny z przetargów” wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi zastosowanie produktu leczniczego NovoEight (turoktokog alfa) we

wnioskowanym wskazaniu [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej [redacted].

Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany całkowitych wydatków z perspektywy NFZ/wspólnej w porównaniu do wartości wyjściowej były:

- dawkowanie rFVIII u pacjenta, u którego konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego (spadek całkowitych wydatków o 49,0% w stosunku do uzyskanych w analizie podstawowej wydatków w ramieniu technologii wnioskowanej/komparatora)
- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała dorosłych (w wieku od 19 r.ż. do ukończenia 26 r.ż.) objętych programem pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji (wzrost całkowitych wydatków o 49,9% w stosunku do uzyskanych w analizie podstawowej wydatków w ramieniu technologii wnioskowanej/komparatora);
- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała uwzględnionej w analizie wpływu na budżet (I rok refundacji produktu leczniczego NovoEight) (spadek całkowitych wydatków o 61,9% w stosunku do uzyskanych w analizie podstawowej wydatków w ramieniu technologii wnioskowanej/komparatora).

4.6.6 Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne AOTMiT w przypadku analizy minimalizacji kosztów potwierdzają wyniki analizy wnioskodawcy (wykonano je jedynie w celu szacowania zmienności wyników w zależności od przyjętych założeń).

5 Ocena analizy wpływu na budżet

5.2 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych NovoEight (rekombinowany czynnik VIII krzepnięcia krwi III generacji) w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w analizie wpływu na budżet zdefiniowano, jako pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień. Obecnie zgodnie z zapisem ww. programu lekowego 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. Zleceniodawca wnioskuje o analogiczne zmiany w zapisie programu lekowego dotyczące pacjentów z hemofilią A. Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie uwzględniono oprócz pacjentów pediatrycznych również populację pacjentów z zakresu wiekowego 18 – 26 lat.

Wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących prognozowanej wielkości populacji w Polsce na 2014 rok i lata 2016-2017, a także danych epidemiologicznych na temat częstości występowania hemofilii A w Polsce.

Natomiast wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane Narodowego Centrum Krwi (NCK) dotyczące liczby chorych (<18 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii A w Polsce oraz dane na temat liczby pacjentów stosujących koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego (dane NFZ, konsultacje eksperckie z [redacted]).

W tabeli (Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej) poniżej przedstawiono etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej, której dokonał wnioskodawca.

Perspektywa

Ze względu na sposób finansowania wnioskowanej technologii (lek dostępny w ramach programu lekowego) analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego NovoEight, przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016-2017). Przyjęcie powyższego horyzontu

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego NovoEight (styczeń 2016 r.) oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczącym wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat.

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym oraz nowym:

- scenariusz „istniejący” (lata 2016-2017), zakładający brak wprowadzenia do wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych turoktokogu alfa i brak refundacji wnioskowanego produktu leczniczego;
- scenariusz nowy (lata 2016-2017) zakładający, iż od stycznia 2016 roku produkt leczniczy NovoEight znajdzie się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Wnioskowana technologia zostanie zakwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante (zgodnie z art. 15 Ustawy o refundacji). Z uwagi na fakt, iż o udostępnieniu leku pacjentom w ramach ww. programu 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 rozważono dwa warianty scenariusza nowego:
 - Wariant I - złożona przez podmiot odpowiedzialny oferta została wybrana jako najkorzystniejsza w ww. postępowaniu, a zatem produkt leczniczy NovoEight będzie stosowany przez pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego i będzie wydawany pacjentom bezpłatnie.
 - Wariant II - złożona przez podmiot odpowiedzialny oferta nie została wybrana jako najkorzystniejsza w ww. postępowaniu, a zatem produkt leczniczy NovoEight nie będzie stosowany przez pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego.

W analizie scenariuszy skrajnych rozważono zmianę następujących parametrów:

1) scenariusz minimalny:

- wielkość populacji docelowej wyznaczona w oparciu o dane na temat przewidywanej całkowitej liczby pacjentów stosujących czynnik VIII rekombinowany minimum II generacji w połowie 2014 i w połowie 2016 roku zaczerpnięte ze specyfikacji istotnych warunków zamówienia (postępowania znak: ZZP-123/14)

2) scenariusz maksymalny:

- wielkość populacji docelowej wyznaczona w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną linię trendu tj. regresję liniową tworzącą prognozę udziału pacjentów < 18 r.ż. stosujących rFVIII minimum II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wśród chorych < 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A w Polsce.

Przedstawiono wydatki na NovoEight ponoszone w populacji pacjentów do ukończenia 18. roku życia, gdyż nowo włączani pacjenci z ciężką postacią hemofilii A, kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień z zastosowaniem rFVIII min. II generacji w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” stanowić będą wyłącznie chłopcy przed ukończeniem 2 r.ż.

Wyznaczono wydatki związane z finansowaniem produktu leczniczego NovoEight w ramach wywołania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z ciężką postacią hemofilii A powikłanej nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) przeciwko turoktokogowi alfa uwzględniając częstość obecności inhibitora o wysokim mianie i wielkość populacji docelowej, która będzie stosować produkt leczniczy NovoEight w pierwotnej profilaktyce krwawień.

W analizie uwzględniono częstość obecności inhibitora powodującego wyłączenie pacjenta z programu pierwotnej profilaktyki krwawień wpływające na roczne zużycie rFVIII minimum II generacji przypadające na pacjenta stosującego pierwotną profilaktykę krwawień.

Wyznaczono roczny koszt profilaktyki pierwotnej prowadzonej u pacjenta z populacji docelowej z udziałem produktu leczniczego NovoEight / Advate. Uwzględniono przy tym 2 warianty cenowe tj. „ceny z Obwieszczenia” i „ceny z przetargów”.

Koszty

W ramach scenariusza nowego niniejszej analizy uwzględniono dwie opcje cenowe produktu leczniczego NovoEight:



Biorąc pod uwagę fakt, że produkt NovoEight nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych, przedstawiono tylko koszty dotyczące wyłącznie scenariusza nowego zakładającego, że technologia zostanie zakwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante i poziomu odpłatności: bezpłatnie.

Dla każdego z wnioskowanych opakowań obliczono cenę zbytu netto, urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku oraz urzędową marżę hurtową (5% urzędowej ceny zbytu).

W związku z tym, że analiza ogłoszeń o wynikach postępowań o udzielenie zamówień publicznych przeprowadzonych w trybie przetargów nieograniczonych na dostawy czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego (minimum II generacji) z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii wykazała, że za najkorzystniejszą ofertę na koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji uznawano produktu leczniczy Advate, dlatego też rozważono również koszty produktu leczniczego Advate.

Tabela 50. Zestawienie rocznych kosztów stosowania produktu leczniczego NovoEight i Advate w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień stosowanej przez pacjenta z populacji docelowej

Rok, którego dotyczy analiza	Odpłatność NFZ/ j.m. [PLN]		Zużycie rFVIII w profilaktyce pierwotnej [j.m./pacjent/rok]	Roczny koszt profilaktyki pierwotnej/pacjent z populacji docelowej [PLN]	
	NovoEight	Advate		NovoEight	Advate
„ceny z Obwieszczenia”					
2014 (stan aktualny)	nd	3,04	82 971	nd	252 532,60
2016			95 627		291 053,79
2017			103 343		314 539,71
„ceny z przetargów”					
2014 (stan aktualny)	nd	1,97	82 971	nd	163 086,99
2016			95 627		187 964,19
2017			103 343		203 131,53

*przy założeniu scenariusza „nowego”

Biorąc pod uwagę wyznaczoną liczbę pacjentów z nowopowstałym krążącym inhibitorem w latach 2016-2017 objętych ITI z udziałem produktu leczniczego NovoEight zużycie turoktokogu alfa przypadające na pacjenta objętego ITI oraz przedstawione opcje cenowe produktu leczniczego NovoEight, oszacowano wydatki ponoszone na finansowanie produktu leczniczego NovoEight w ramach wywołania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z ciężką postacią hemofilii A powikłanej nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem).

Tabela 51. Wydatki Wnioskodawcy ponoszone na finansowanie produktu leczniczego NovoEight w ramach ITI

Rok, którego dotyczą wydatki	Wydatki na produkt leczniczy NovoEight® w ramach ITI [PLN]		
	Pacjenci, u których rozpoczęto ITI w 2016 roku	Pacjenci, u których rozpoczęto ITI w 2017 roku	Sumaryczne wydatki/rok
„Cena z Obwieszczenia”			
2016			

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Rok, którego dotyczą wydatki	Wydatki na produkt leczniczy NovoEight® w ramach ITI [PLN]		
	Pacjenci, u których rozpoczęto ITI w 2016 roku	Pacjenci, u których rozpoczęto ITI w 2017 roku	Sumaryczne wydatki/rok
2017			
2018			
2019			
Sumaryczne wydatki/ITI/ pacjenci z nowopowstałym inhibitorem			
„Cena z przetargów”			
2016			
2017			
2018			
2019			
Sumaryczne wydatki/ITI/ pacjenci z nowopowstałym inhibitorem			

Wyznaczono także wydatki ponoszone na finansowanie produktu leczniczego NovoSeven, który w przypadku wystąpienia krwawień będzie zapewniany (zgodnie z proponowanym przez Wnioskodawcę RSS) pacjentom z nowopowstałym inhibitorem przeciwko turoktokogowi alfa.

Tabela 52. Wydatki Wnioskodawcy ponoszone na finansowanie produktu leczniczego NovoSeven w ramach ITI

Rok, którego dotyczą wydatki	Wydatki na produkt leczniczy NovoSeven w ramach ITI [PLN]		
	Pacjenci, u których rozpoczęto ITI w 2016 roku	Pacjenci, u których rozpoczęto ITI w 2017 roku	Sumaryczne wydatki/rok
2016			
2017			
2018			
2019			
Sumaryczne wydatki/krwawienia w ITI/pacjenci z nowopowstałym inhibitorem			

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

5.3 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W celu wyznaczenia wielkości populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (w stanie aktualnym tj. w roku 2014 oraz w latach 2016-2017) posłużono się najbardziej aktualnymi danymi na temat częstości występowania hemofilii A w Polsce zamieszczonymi na portalu Orphanet poświęconym chorobom rzadkim i lekom sierocym oraz zaczerpniętą z „Prognozy ludności na lata 2014 – 2050” wielkością populacji osób w Polsce w roku 2014 i latach 2016-2017. Przyjęto przy tym, że wspomniana częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosząca 7 przypadków/100 tysięcy osób utrzyma się na jednakowym poziomie w kolejnych latach horyzontu analizy. Powyższe założenia zostały dobrze uzasadnione.

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego								
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Dwuletni horyzont czasowy (lata 2016–2017).								
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK									
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Wnioskodawca porównał skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza „istniejącego” zakładającego brak refundacji wnioskowanego produktu leczniczego i scenariusza nowego zakładającego jego refundację.</p> <p>Z uwagi na fakt, iż o udostępnieniu leku pacjentom w ramach ww. programu decyduje wynik postępowania o udzielenie zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie przetargu rozważono dwa warianty scenariusza nowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wariant I - złożona przez podmiot odpowiedzialny oferta została wybrana jako najkorzystniejsza w ww. postępowaniu, a zatem produkt leczniczy NovoEight będzie stosowany przez pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego, Wariant II - złożona przez podmiot odpowiedzialny oferta nie została wybrana jako najkorzystniejsza w ww. postępowaniu, a zatem produkt leczniczy NovoEight nie będzie stosowany przez pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego. 								
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator dla terapii NovoEight przyjęto Advate.								
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	<p>Do aktualnego programu lekowego „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” kwalifikowane są dzieci do ukończenia 18 r.ż. Według danych NFZ średnia wieku pacjentów stosujących Rfviii W 2014 roku wyniosła 4 lata. W związku z tym wnioskowany program będzie miał faktyczne zastosowanie w przyszłości, w chwili ukończenia przez obecnie leczonych pacjentów 18 r.ż., gdyż rozszerza populację pacjentów z hemofilią A o wiek 18-26 r.ż.</p> <p><u>Dane NFZ</u> Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A, przyjmujących w latach 2010-2014 czynniki krzepnięcia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (D66, D67)” – dane z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego, raport z dnia 14 maja br.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>2012</th> <th>2013</th> <th>2014</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów z hemofilią A, stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w pierwotnej profilaktyce krwawień, w ramach programu lekowego</td> <td>30</td> <td>46</td> <td>59</td> </tr> </tbody> </table> <p>Biorąc pod uwagę założenia analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy i proponowany RSS – [redacted] [redacted] liczba pacjentów wskazana przez NFZ nie wpłynie na koszty inkrementalne wykazane w AW.</p>	Parametr	2012	2013	2014	Liczba pacjentów z hemofilią A, stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w pierwotnej profilaktyce krwawień, w ramach programu lekowego	30	46	59
Parametr	2012	2013	2014							
Liczba pacjentów z hemofilią A, stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w pierwotnej profilaktyce krwawień, w ramach programu lekowego	30	46	59							

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		Ponadto założenia Wnioskodawcy zawarte w analizie wpływu na budżet odnośnie: średniej wieku pacjentów nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi, średniej wieku pacjentów stosujących rFVIII, a także średniej masy ciała pacjentów stosujących rFVIII i liczby pacjentów stosujących rFVIII z hemofilią A, u których stwierdzono obecność inhibitora są zbieżne z danymi NFZ – patrz Załącznik 7. AWA
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	W niniejszej analizie wnioskuje się o zakwalifikowanie produktu leczniczego NovoEight® do istniejącej grupy limitowej „1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante.”
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	Nie dotyczy.
Czy stwierdzono inne błędy w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	-
Czy stwierdzono błędy w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	-

5.4 Wyniki analizy wpływu na budżet

5.4.3 Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Stan aktualny -2014: 2 692 2016: 2 686 2017: 2 682
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Stan aktualny -2014: 56 2016: 71 2017: 77
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Liczebność populacji, u której wnioskowana terapia jest stosowana wynosi 5 chorych*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Stan aktualny -2014: 0 2016: 0 2017: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Stan aktualny -2014: 56 (min: 47, max: 53) 2016: 71 (min: 59, max: 84) 2017: 77 (min: 64, max: 100)

*chorzy stosujący turoctocog alfa w ramach badań klinicznych, nie uwzględnieni w kalkulacjach dla stanu aktualnego, gdyż koszty związane ze stosowaniem u nich produktu leczniczego NovoEight nie są ponoszone przez NFZ

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym liczba osób stosująca produkt leczniczy NovoEight wynosi 5 chorych w ramach

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

badań klinicznych. W analizie HTA w kalkulacjach kosztów w stanie aktualnym (rok 2014) nie uwzględniono ww. chorych, gdyż wydatki związane z zastosowaniem u nich produktu leczniczego NovoEight nie są ponoszone przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

W ramach scenariusza istniejącego założono brak wprowadzenia do wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych turoktokogu alfa (NovoEight) i brak refundacji wnioskowanego produktu. W związku z powyższym, podobnie jak w stanie aktualnym, w scenariuszu istniejącym analizy przyjęto pokrycie zapotrzebowania populacji docelowej na rFVIII min. II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego wyłącznie przez produkt leczniczy Advate.

Tabela 55. Udziały w rynku rFVIII min. II generacji stosowanych w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego – stan aktualny, scenariusz istniejący

Terapia	Rok 2014 – stan aktualny	Scenariusz istniejący	
		Rok 2016	Rok 2017
NovoEight	0%	0%	0%
Advate	100%	100%	100%

Produkt leczniczy NovoEight nie jest obecnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego programu lekowego. W scenariuszu istniejącym, prognozowane wydatki z perspektywy płatnika publicznego związane ze stosowaniem leku NovoEight wynoszą 0zł.

Scenariusz nowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia) W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane całkowite wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji stosowanych w populacji docelowej, przy założeniu, że uwzględniona przez podmiot odpowiedzialny oferta została wybrana jako najkorzystniejsza (wariant I) w postępowaniu o udzielenie zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie przetargu, a także przy założeniu, że złożona przez podmiot odpowiedzialny oferta nie została wybrana jako najkorzystniejsza (wariant II).

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy z perspektywy płatnika [zł]

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy” – wariant I		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN], wariant I		Scenariusz „nowy” – wariant II		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN] wariant II	
		2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
„Ceny z Obwieszczenia”											
NovoEight (turoktokog alfa)	0	0	0	+	+	+	+	-	-	-	-
Advate (oktokog alfa)	14 120 972	20 618 938	24 198 653	-	-	-	-	+	+	-	-
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	14 120 972	20 618 938	24 198 653	-	-	-	-	+	+	-	-
Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-	-	17,4%	-	+	-	-	-	+	-	-
„Ceny z przetargów”											
NovoEight (turoktokog alfa)	0	0	0	+	+	+	+	-	-	-	-
Advate (oktokog alfa)	9 119 404	13 315 827	15 627 628	-	-	-	-	+	+	-	-
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	9 119 404	13 315 827	15 627 628	-	-	-	-	+	+	-	-
Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-	-	17,4%	-	+	-	-	-	+	-	-

W przypadku umieszczenia produktu leczniczego NovoEight w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny bezpłatnie

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

w ramach programu lekowego) i przy założeniu, że uwzględniona przez podmiot odpowiedzialny oferta została wybrana jako najkorzystniejsza w postępowaniu 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 (wariant I scenariusza nowego), a także przy założeniu, że uwzględniona przez podmiot odpowiedzialny oferta nie została wybrana jako najkorzystniejsza – roczne wydatki budżetu NFZ na koncentraty rekombinowanego czynnika VIII min. II generacji stosowane w pierwotnej profilaktyce krwawień u włączonych do ww. programu lekowego nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) [redacted]. Powyższy wniosek dotyczy analizy przeprowadzonej przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia” jak i analizy rozważającej „ceny z przetargów”.

Scenariusze skrajne

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzono w horyzoncie 2 lat przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego. Podobnie jak w przypadku analizy podstawowej w analizie scenariuszy skrajnych oddzielnie rozważono wariant I i II scenariusza nowego oraz opcje cenowe rozważanych technologii medycznych („ceny z Obwieszczenia” i „ceny z przetargów”).

Podobnie jak w przypadku analizy podstawowej dla założeń przyjętych w scenariuszach skrajnych wydatki [redacted]. Powyższy wniosek dotyczy zarówno analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia” jak i analizy rozważającej „ceny z przetargów”. – tabele 57 i 58.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet scenariuszy skrajnych przy uwzględnieniu wariantu I scenariusza nowego [zł]

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy” – wariant I		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
„Ceny z Obwieszczenia”						
Scenariusz minimalny						
NovoEight® (turoktokog alfa)	0	0	T	T	[redacted]	[redacted]
Advate® (oktokog alfa)	17 304 551	20 247 928	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	17 304 551	20 247 928	T	T	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny						
NovoEight® (turoktokog alfa)	0	0	T	T	[redacted]	[redacted]
Advate® (oktokog alfa)	24 389 978	31 434 497	I	I	[redacted]	[redacted]
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	24 389 978	31 434 497	T	T	[redacted]	[redacted]
„Ceny z przetargów”						
Scenariusz minimalny						
NovoEight® (turoktokog alfa)	0	0	T	T	[redacted]	[redacted]
Advate® (oktokog alfa)	11 175 378	13 076 227	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	11 175 378	13 076 227	T	T	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny						
NovoEight® (turoktokog alfa)	0	0	T	T	[redacted]	[redacted]
Advate® (oktokog alfa)	15 751 186	20 300 576	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	15 751 186	20 300 576	T	T	[redacted]	[redacted]

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i uwzględnieniu wariantu I scenariusza nowego roczne wydatki NFZ na koncentraty rFVIII min. II generacji w populacji docelowej w porównaniu do rocznych wydatków uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze:

przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia”:

[Redacted]

przy uwzględnieniu „cen z przetargów”:

[Redacted]

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym i uwzględnieniu wariantu I scenariusza nowego roczne wydatki NFZ na koncentraty rFVIII min. II generacji w populacji docelowej w porównaniu do rocznych wydatków uzyskanych w analizie podstawowej są większe:

przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia”:

[Redacted]

przy uwzględnieniu „cen z przetargów”:

[Redacted]

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet scenariuszy skrajnych przy uwzględnieniu wariantu II scenariusza nowego [zł]

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy” – wariant I		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
„Ceny z Obwieszczenia”						
Scenariusz minimalny						
NovoEight® (turoctocog alfa)	0	0	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Advate® (oktocog alfa)	17 304 551	20 247 928	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	17 304 551	20 247 928	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz maksymalny						
NovoEight® (turoctocog alfa)	0	0	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Advate® (oktocog alfa)	24 389 978	31 434 497	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	24 389 978	31 434 497	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
„Ceny z przetargów”						
Scenariusz minimalny						
NovoEight® (turoctocog alfa)	0	0	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Advate® (oktocog alfa)	11 175 378	13 076 227	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	11 175 378	13 076 227	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz maksymalny						
NovoEight® (turoctocog alfa)	0	0	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Advate® (oktocog alfa)	15 751 186	20 300 576	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	15 751 186	20 300 576	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i uwzględnieniu wariantu II scenariusza nowego roczne wydatki NFZ na koncentraty rFVIII min. II generacji w populacji docelowej w porównaniu do rocznych

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

wydatków uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze:

przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia”:

[redacted]

przy uwzględnieniu „cen z przetargów”:

[redacted]

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym i uwzględnieniu wariantu II scenariusza nowego roczne wydatki NFZ na koncentraty rekombinowanego czynnika VIII min. II generacji w populacji docelowej w porównaniu do rocznych wydatków uzyskanych w analizie podstawowej są większe:

przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia”:

[redacted]

przy uwzględnieniu „cen z przetargów”:

[redacted]

5.4.4 Obliczenia własne Agencji

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet zawierała wszystkie wymagane ustawowo i Rozporządzeniem elementy, nie zidentyfikowano także poważnych ograniczeń wynikających z przyjętych założeń analizy dotyczących szacunków wielkości populacji docelowej, przyjętych kategorii kosztowych założeń dotyczących leków obecnie stosowanych w ocenianym wskazaniu oraz kategorii dostępności refundacyjnej dla ocenianej interwencji wynikającej z zapisów art. 15 Ustawy o refundacji. Nie stwierdzono błędów w przyjętym przez wnioskodawcę algorytmie oceny wielkości populacji docelowej, który jest spójny z populacją przedstawioną w analizie klinicznej oraz ekonomicznej, nie zidentyfikowano także dodatkowych kategorii kosztowych nieuwzględnionych przez wnioskodawcę. W związku z tym, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.5 Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet NFZ wprowadzenia refundacji produktu leczniczego NovoEight w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67). Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią nowozdiagnozowani pacjenci ≤ 26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w oparciu o dane Narodowego Centrum Krwi (NCK) dotyczące liczby chorych (< 18 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii A w Polsce oraz dane na temat liczby pacjentów stosujących koncentraty rFVIII w ramach programu lekowego (dane NFZ, konsultacje eksperckie z [redacted]). Szacowana liczba pacjentów docelowych leczonych NovoEight wynosi w analizie podstawowej 71 w roku 2016, 77 w roku 2017. W scenariuszach skrajnych natomiast 59 w roku 2016 i 64 w 2017 (scenariusz minimalny) oraz 84 w roku 2016 i 100 w 2017 (scenariusz maksymalny).

Analiza wnioskodawcy wykazała, że w przypadku objęcia refundacją preparatu NovoEight roczne wydatki NFZ na koncentraty rFVIII min. II generacji stosowane w pierwotnej profilaktyce krwawień u włączonych do ww. programu lekowego nowozdiagnozowanych pacjentów ≤ 26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) [redacted]

[redacted]. W przypadku założeń przyjętych w scenariuszach skrajnych przy założeniu, [redacted]

[redacted]. Wniosek ten dotyczy zarówno analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia” jak i analizy rozważającej „ceny z przetargów”.

6 Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

7 Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji:

1. Zapisy uzgodnionego programu lekowego umożliwiają rozszerzenie populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi do 26 r.ż w pierwotnej profilaktyce krwawień.
2. W uzgodnionym programie lekowym wykluczona została wtórna profilaktyka krwawień.

8 Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedstawił Analizy racjonalizacyjnej.

9 Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.2 Rekomendacje kliniczne

W AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji dotyczących stosowania w praktyce klinicznej (rekomendacje kliniczne) NovoEight we wnioskowanym wskazaniu w bazach bibliograficznych, serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych oraz stronach agencji HTA. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych towarzystw naukowych dotyczące stosowania Produktu NovoEight we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast odnaleziono 2 opinie dotyczące stosowania produktu NovoEight.

Tabela 59. Opinie eksperckie dotyczące stosowania Produktu NovoEight

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Haemophilia-The official journal of the world of federation of haemophilia, 2014 [173]	Wpływ leczenia turoctocogiem alfa na poprawę jakości życia pacjentów z hemofilią A	Zastosowanie leczenia turoctocogiem alfa nie przyniosło pacjentom korzyści związanych z poprawą jakości życia, ale nie wpłynęło także na ich pogorszenie.
Department of Joint Surgery, Research Hospital of the Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan 2015 [174]	Zastosowanie turoctocogu alfa w leczeniu hemofilii A	Niezbędne są dalsze badania, aby potwierdzić skuteczność turoctocogu alfa. Turoctocog alfa jest preferowanym produktem w leczeniu hemofilii u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej koncentraty czynników krzepnięcia. Nie zaleca się stosowanie leku u chorych wcześniej nieleczonych koncentratami FVIII i po poważnych operacjach, aż dalsze dane, badania zostaną zebrane i opublikowane.

9.3 Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach instytucji HTA, odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania produktu NovoEight w leczeniu hemofilii A.

Tabela 60. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorité de Santé HAS Francja	Turoctocog alfa (NovoEight),	<u>Zalecenia:</u> NovoEight został dopuszczony w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (wrodzone zaburzenie krwawienia spowodowane brakiem czynnika

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
kwiecień 2014 (Francja) 2010 [54]	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 IU; 500 IU; 1000 IU; 1500 IU; 2000 IU; 3000 IU	krzepnięcia VIII). Lek został wprowadzony na listę leków do użytku szpitalnego <u>Uzasadnienie:</u> Hemofilia jest chorobą związaną z niedoborem czynnika VIII lub IX objawiającą się silnym krwawieniem. Hemofilia należy do chorób rzadkich dlatego też obciążenie dla zdrowia publicznego można uznać za niskie. Na podstawie bieżących danych nie jest możliwe oszacowanie wpływu leku NovoEight na chorobotwórczość i śmiertelność, a także wpływu na powstawanie inhibitora czynnika VIII. W związku z faktem, że inne formy terapii są już dostępne w leczeniu Hemofilii A, nie należy się spodziewać, że NovoEight będzie miały wpływ na zdrowie publiczne. <u>Ograniczenia:</u> Komisja oceniająca nie stwierdziła dodatkowej korzyści ze stosowania turoctokogu alfa w porównaniu z innymi koncentratami rekombinowanego lub osoczo pochodnego czynnika VIII.
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) Niemcy, kwiecień 2014	Turoctocog alfa (NovoEight), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 IU; 500 IU; 1000 IU; 1500 IU; 2000 IU; 3000 IU	<u>Zalecenia:</u> NovoEight został dopuszczony w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (wrodzone zaburzenie krwawienia spowodowane brakiem czynnika krzepnięcia VIII). <u>Uzasadnienie:</u> Nie stwierdzono dodatkowych korzyści mogących pochodzić z wprowadzenia produktu NovoEight na rynek, a także korzyści dla pacjenta. Ponadto nie zostały przedstawione wystarczające wyniki porównawcze mogące uzasadniać korzyści z przechowywania preparatu w temperaturach wyższych niż temperatura pokojowa. Podsumowując przedstawione wyniki dla NovoEight nie były wystarczające, aby ocenić dodatkową korzyść wynikającą z zastosowania NovoEight w stosunku do wyselekcjonowanego komparatora.
The Therapeutic Goods Administration (TGA) Australian Government Department of Health, maj 2014	Turoctocog alfa (NovoEight), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 IU; 500 IU; 1000 IU; 1500 IU; 2000 IU; 3000 IU	<u>Zalecenia:</u> NovoEight został dopuszczony w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (wrodzone zaburzenie krwawienia spowodowane brakiem czynnika krzepnięcia VIII) wliczając kontrolowanie i zapobieganie krwawieniom podczas zabiegów chirurgicznych <u>Uzasadnienie:</u> Nie ma powodów, aby zastosowanie leku NovoEight w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A nie zostało dopuszczone. <u>Ograniczenia:</u> Dostarczenie materiałów edukacyjnych do przeglądu dla Office of Product Review (OPR) przed wprowadzeniem turoctocogu alfa na rynek w Australii.

9.4 Podsumowanie przeglądu rekomendacji

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu NovoEight.

Tabela 61. Opinie kliniczne i rekomendacje refundacyjne dotyczące NovoEight (turoctocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytyw na	Pozytyw na z ograniczeniami	Negatyw na	
Rekomendacje kliniczne		Haemophilia-The official journal of the world of haemophilia, 2014		+		Zastosowanie leczenia turocociem alfa nie przyniosło pacjentom korzyści związanych z poprawą jakości życia, ale nie wpłynęło także na ich pogorszenie.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytyw na	Pozytyw na z ograniczeniami	Negatyw na	
	Japonia	Department of Joint Surgery, Research Hospital of the Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japonia 2015		+		Niezbędne są dalsze badania, aby potwierdzić skuteczność turoctocogu alfa. Turoctocog alfa jest preferowanym produktem w leczeniu hemofilii u pacjentów którzy otrzymywali wcześniej koncentraty czynników krzepnięcia. Nie zaleca się stosowanie leku u chorych wcześniej nieleczonych koncentratami FVIII i po poważnych operacjach, aż dalsze dane, badania zostaną zebrane i opublikowane.
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2014		+		Dostarczenie materiałów edukacyjnych do przeglądu dla Office of Product Review (OPR) przed wprowadzeniem turoctocogu alfa na rynek w Australii.
	Francja	HAS 2014		+		Nie stwierdzono dodatkowych korzyści mogących pochodzić z wprowadzenia produktu NovoEight na rynek, a także korzyści dla pacjenta. Ponadto nie zostały przedstawione wystarczające wyniki porównacze mogące uzasadniać korzyści z przechowywania preparatu w temperaturach wyższych niż temperatura pokojowa. Podsumowując przedstawione wyniki dla NovoEight nie były wystarczające, aby ocenić dodatkową korzyść wynikającą z zastosowania NovoEight w stosunku do wyselekcjonowanego komparatora. Lek został wprowadzony na listę leków do użytku szpitalnego.
	Niemcy	IQWiG 2014		+		Nie stwierdzono dodatkowych korzyści mogących pochodzić z wprowadzenia produktu NovoEight na rynek, a także korzyści dla pacjenta. Ponadto nie zostały przedstawione wystarczające wyniki porównacze mogące uzasadniać korzyści z przechowywania preparatu w temperaturach wyższych niż temperatura pokojowa. Podsumowując przedstawione wyniki dla NovoEight nie były wystarczające, aby ocenić dodatkową korzyść wynikającą z zastosowania NovoEight w stosunku do wyselekcjonowanego komparatora.

10 Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 62. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Rejestracja (tak/nie)	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty dzielenia ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	TAK	100%	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	NIE
Belgia	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Bułgaria	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Cypr	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Czechy	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Dania	TAK	TAK	100%	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	NIE

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Kraj	Rejestracja (tak/nie)	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty dzielenia ryzyka (tak/nie)
Estonia	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Finlandia	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Francja	TAK	TAK	100%	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	NIE
Grecja	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Hiszpania	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Holandia	TAK	TAK	100%	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	NIE
Irlandia	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Islandia	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Litwa	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Luksemburg	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Liechtenstein	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Łotwa	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Malta	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Niemcy	TAK	TAK	100%	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	NIE
Norwegia	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Portugalia	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Rumunia	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Słowacja	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Słowenia	TAK	TAK	0%	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy
Szwajcaria	TAK	TAK	100%	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	NIE
Szwecja	TAK	TAK	100%	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	NIE
Węgry	TAK	TAK	0%	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy
Wielka Brytania	NIE	NIE	-	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy
Włochy	TAK	TAK	100%	Zgodnie z charakterystyką	NIE



„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Kraj	Rejestracja (tak/nie)	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty dzielenia ryzyka (tak/nie)
				produktu leczniczego	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt NovoEight jest dostępny na rynku w 10 spośród 30 krajów UE i EFTA (Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu) i w 8 z nich finansowany ze środków publicznych ze 100% odpłatnością (Austria, Dania, Francja, Holandia, Niemcy, Szwarcaria, Szwecja, Włochy). Na Słoweni i Węgrzech jest dostępny na rynku, ale nierefundowany. Rozpatrywany lek jest zarejestrowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Węgry) jednakże nie jest refundowany, a w 5 pozostałych (Estonia, Łotwa Czechy, Litwa, Słowacja,) nie jest dopuszczony do obrotu (a więc nie jest również finansowany ze środków publicznych). W żadnym z ww. krajów nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

11 Opinie ekspertów

Tabela 63. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego NovoEight (turoctocog alfa) w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>NovoEight jest koncentratem czynnika VIII krzepnięcia III generacji, co oznacza, że w procesie produkcyjnym ani w produkcji końcowym nie występują ludzkie/zwierzęce białka osoczopochodne.</p> <p>Dzięki temu preparat ten jest w najwyższym stopniu bezpieczny pod względem możliwości przeniesienia czynników zakaźnych.</p> <p>W zbiorowej pamięci społeczności chorych na hemofilię wciąż żyją wspomnienia masowych zakażeń pacjentów wirusami ludzkiego niedoboru odporności (HIV) oraz zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV) wskutek leczenia koncentratami osoczopochodnymi czynników krzepnięcia przed 1992 rokiem. W niektórych krajach blisko 100% populacji chorych na hemofilię uległo zakażeniom. Dzięki wprowadzonym późniejszym środkom bezpieczeństwa, zakażenia udało się wyeliminować, jednak stosowane dziś metody inaktywacji i usuwania wirusów w procesie produkcyjnym mają ograniczoną skuteczność wobec małych wirusów bezotczokowych takich jak PARV4 i B19 czy prionów wywołujących ludzki wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba. PARV4 został opisany dopiero w 2005 roku; na szczęście zakażenie tym wirusem nie wywołuje istotnych klinicznie objawów. Nie można też wykluczyć pojawienia się nowych nieznanych obecnie czynników zakaźnych.</p>	-	<p>Należę do pokolenia pacjentów z hemofilią, którzy osobiście doświadczyli największej katastrofy w historii leczenia tej choroby. Widziałem cierpienie wielu kolegów, którzy przedwcześnie zmarli wskutek powikłań zakażenia wirusami wątroby C i/lub B oraz HIV. Nie sposób wycenić cierpienia rodzin, które w ten sposób straciły swoich bliskich.</p> <p>Dlatego uważam, że jeśli istnieje możliwość zmniejszenia ryzyka ponownego doświadczenia tamtych wydarzeń, pacjenci z hemofilią i ich rodziny zasługują na to, aby z niego skorzystać, nawet jeśli dziś ryzyko to jest niewielkie.</p> <p>Za kilka miesięcy w Europie pojawią się kolejne rekombinowane czynniki krzepnięcia, a w kolejnych latach dostępne będą rekombinowane czynniki VIII o wydłużonym czasie działania. Wraz z pojawieniem się nowych leków, cena czynnika NovoEight spadnie.</p>
	<p>Turoctocog alfa, NovoEight jest preparatem rekombinowanym 3 generacji, skuteczny w profilaktyce i leczeniu krwawień, jak również w zabiegach chirurgicznych.</p>	Nie mam argumentów przeciw	<p>NovoEight w badaniach klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i dzieci wykazał wysoką skuteczność porównywalną z dotychczasowym koncentratem 3 generacji stosowanym w świecie jak również u dzieci w Polsce. Preparat jest bezpieczny, co wykazały liczne badania kliniczne u dorosłych i dzieci. Badania u wcześniej nieleczonych pacjentów są w toku, co pozwoli na uzyskanie dobrych informacji u najmłodszych dzieci.</p> <p>Dotychczas nie stwierdzono wstępnie inhibitorów wskutek stosowania tego preparatu.</p> <p>Preparat może być stosowany we wskazaniu podanym na początku formularza.</p>
<p>Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz Konsultant Krajowy w dziedzinie Hematologii</p>	<p>Za stosowaniem rekombinowanego czynnika VIII w profilaktyce pierwotnej krwawieniom w hemofilii A przemawiają względy bezpieczeństwa dla biorcy. Pomimo stosowanych procedur inaktywacji wirusów w preparatach osoczopochodnych, koncentraty rekombinowanych czynników</p>	Nie znam takich przyczyn	Przedmiotowa technologia winna być finansowana ze środków publicznych.

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	krzepnięcia są uważane za bezpieczniejsze z uwagi na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych, w tym czynników dotąd nie opisanych. Przedłużenie okresu leczenia profilaktycznego do 26 roku życia przedłuża ochronę chorego na hemofilię A przed wylewami spontanicznymi.		

12 Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego **NovoEight**, 2000 IU, 1500 IU, 1000 IU, 500 IU, 250 IU (**turoctocog alfa**) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, natomiast deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA, Wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka.

Problem zdrowotny

Hemofilia A - wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (cz. VIII) w osoczu. Kod ICD-10: D.66 (Dziedziczny niedobór czynnika VIII).

Rozpoznanie hemofilii A opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, przy czym stopień niedoboru związany jest z nasileniem krwawień. W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika w osoczu wyróżnia się 3 postacie hemofilii:

- ciężką – aktywność cz. VIII $<0,01$ j.m./ml ($<1\%$ normy), samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych;
- umiarkowaną – aktywność cz. VIII umiarkowana $0,01 - 0,05$ j.m./ml ($1-5\%$ normy)], krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych;
- łagodną – aktywność cz. VIII łagodna $>0,05 - <0,50$ j.m./ml ($>5-50\%$ normy), nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.

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.

Inhibitor, czyli krążący antykoagulant czynnika VIII (przeciwciało przeciwko cz. VIII), pojawia się u części pacjentów jako poważne powikłanie leczenia standardowego (substytucyjnego) umiarkowanej i ciężkiej hemofilii.

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn. Częstość występowania w Polsce wynosi 7/100 tys. Hemofilią A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków.

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 cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne); liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane); 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę oraz leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla NovoEight wskazał preparat Advate, który podobnie jak preparat NovoEight należy do grupy rekombinowanych czynników krzepnięcia III generacji, uzasadniając, że ramach obowiązującego programu lekowego, w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi finansowane są koncentraty rekombinowanego czynnika VIII, co najmniej II generacji. Ponadto uzyskane dane z lat 2013 – 2014 r. wskazały, iż wszystkie ogłoszone przetargi na dostawę rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji wyłoniły jako autora najkorzystniejszej oferty firmę Baxter, producenta produktu leczniczego Advate.

W celu potwierdzenia słuszności wyboru właściwego komparatora dla terapii produktem NovoEight we wnioskowanym wskazaniu, Agencja przeprowadziła przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej. Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią A, należą liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne) oraz liofilizowane koncentraty cz. VIII

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane). Przy czym rekombinowane koncentraty czynnika VIII w większości rekomendacji są produktem z wyboru dla pacjentów wcześniej nieleczonych produktami rekombinowanymi bądź osoczopochodnymi,

Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak badań typu head to head bezpośrednio porównujących efekty leczenia preparatem NovoEight i Advate w analizie głównej zaprezentowano wyniki pracy oceniającej parametry farmakokinetyczne obu preparatów. Jest to badanie wielośrodkowe, bez randomizacji typu open-label, w którym 23 pacjentów płci męskiej w wieku 13-54 lat. otrzymało pojedyncze dawki obu porównywanych interwencji z 4-dniowym okresem wash-out.

Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie Wnioskodawcy głównie pochodzą z 3 badań klinicznych: GuardianTM1, GuardianTM3 oraz GuardianTM2 (faza extention do GuardianTM1 i GuardiaTM3), 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. Badanie z zastosowaniem turoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nieleczonych wcześniej z zastosowaniem czynnika VIII znajduje się aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów (GuardianTM4, NCT01493778). Populację pacjentów włączonych do badania GuardianTM3 stanowiły dzieci w wieku <12 lat. Do badania GuardianTM1 natomiast włączono chorych z przedziału wiekowego 12 – 65 lat. Wymienione badania to prospektywne próby kliniczne typu single-arm. W badaniach GuardianTM1, GuardianTM3 turoktokogu alfa stosowany był w ramach profilaktyki i leczenia krwawień oraz profilaktyki okołoperacyjnej u pacjentów wymagających zabiegu chirurgicznego. W badaniach oceniano następujące punkty końcowe: 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, farmakokinetykę (IR, AUC, t1/2, CL) a także bezpieczeństwo (obecność inhibitora czynnika VIII, AEs, SAEs, ocena parametrów laboratoryjnych oraz na podstawie badania lekarskiego).

Sukces terapeutyczny zdefiniowany, jako wystąpienie doskonałej lub dobrej odpowiedzi na leczenie preparatem NovoEight osiągnięto w przypadku 92,1% krwawień w populacji pacjentów w wieku < 12 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 (>78%) udało się opanować przy pomocy pojedynczej infuzji leku. Ze względu na fakt, że w populacji pacjentów włączonych do badań z zastosowaniem preparatu NovoEight nie wystąpił inhibitor nie była możliwa ocena skuteczności produktu w indukcji tolerancji immunologicznej.

Dodatkowo w analizie zaprezentowano 14 badań klinicznych, w których produkt leczniczy Advate stosowano u pacjentów z hemofilią A.

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 Advat. Uogólniając efektywność kliniczna obu porównywanych preparatów wydaje się być porównywalna.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono danych nt. skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie Wnioskodawcy ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie badań włączonych do analizy skuteczności.

Martinowitz 2011

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. Opublikowane wyniki dotyczą bezpieczeństwa stosowania obu preparatów po podaniu pojedynczej dawki. 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.

W poniższych badaniach bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniano w oparciu o utratę z badania, wystąpienie inhibitora czynnika VIII, zdarzenia niepożądane ogółem i poszczególnego typu, ciężkie zdarzenia niepożądane.

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Guardian™3

- 3 pacjentów utracono po rozpoczęciu leczenia z użyciem turoktokogu alfa z powodu, 2 pacjentów utracono przed zakończeniem oceny parametrów farmakokinetycznych, w sumie utracono 5 pacjentów (7.7%).
- 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.
- badania podają, iż stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych był łagodny lub umiarkowany
- badaniu nie zarejestrowano przypadków zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Nie stwierdzono również niekorzystnego wpływu leku na wartość parametrów laboratoryjnych i wyniki badania fizykalnego.

Guardian™1

- 4 pacjentów (2.7%) utracono po rozpoczęciu leczenia
- nie zarejestrowano wystąpienia inhibitora
- łącznie zarejestrowano 225 zdarzeń niepożądanych u 100 pacjentów
- 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

Guardian™2

- w okresie okołoperacyjnym 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.

Wg ChPL NovoEight do najczęstszych działań niepożądanych turoctocogu należą: reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu podawania 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 prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wykonanej w rocznym horyzoncie czasowym w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólnej) przy uwzględnieniu zarówno „cen z Obwieszczenia” jak i „cen z przetargów”, wykazały, że zastosowanie produktu leczniczego NovoEight (turoktokog alfa) w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Advate (oktokog alfa)

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi zastosowanie produktu leczniczego NovoEight (turoktokog alfa) we wnioskowanym wskazaniu z perspektywy NFZ/wspólnej

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego NovoEight liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, w przypadku uwzględnienia „cen z Obwieszczenia”, natomiast w przypadku uwzględnienia „cen z przetargów”.

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania NovoEight vs Advate, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego NovoEight przy, której CUR dla NovoEight nie jest wyższy od CUR dla Advate, w przypadku uwzględnienia „cen z Obwieszczenia”, natomiast w przypadku uwzględnienia „cen z przetargów”.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet NFZ wprowadzenia refundacji produktu leczniczego NovoEight w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67). Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią nowozdiagnozowani pacjenci ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi (ludzкими). Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w oparciu o dane Narodowego Centrum Krwi (NCK) dotyczące liczby chorych (<18 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii A w Polsce

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

oraz dane na temat liczby pacjentów stosujących koncentraty rFVIII w ramach programu lekowego (dane NFZ, konsultacje eksperckie z [REDAKTOWANE]). Szacowana liczba pacjentów docelowych leczonych NovoEight wynosi w analizie podstawowej 71 w roku 2016, 77 w roku 2017. W scenariuszach skrajnych natomiast 59 w roku 2016 i 64 w 2017 (scenariusz minimalny) oraz 84 w roku 2016 i 100 w 2017 (scenariusz maksymalny).

Analiza wnioskodawcy wykazała, że w przypadku objęcia refundacją preparatu NovoEight roczne wydatki NFZ na koncentraty rFVIII min. II generacji stosowane w pierwotnej profilaktyce krwawień u włączonych do ww. programu lekowego nowozdiagnozowanych pacjentów ≤ 26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. W przypadku założeń przyjętych w scenariuszach skrajnych przy założeniu, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Wniosek ten dotyczy zarówno analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia” jak i analizy rozważającej „ceny z przetargów”.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag

Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych towarzystw naukowych dotyczących stosowania produktu NovoEight we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast odnaleziono 2 opinie eksperckie dotyczące stosowania produktu NovoEight w leczeniu doraźnym i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów w każdym wieku z hemofilią A. Haemophilia-The official journal of the world of federation of haemophilia, (2014) opublikował badania stwierdzające, że zastosowanie leczenia preparatem NovoEight nie przyniosło pacjentom korzyści związanych z poprawą jakości życia, ale nie wpłynęło także na ich pogorszenie. Natomiast Department of Joint Surgery, Research Hospital of the Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan (2015) stwierdził, iż niezbędne są dalsze badania, aby potwierdzić skuteczność preparatu NovoEight. Nie zaleca się stosowanie leku u chorych wcześniej nieleczonych koncentratami FVIII i po poważnych operacjach, aż dalsze dane, badania zostaną zebrane i opublikowane.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach instytucji HTA, odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania produktu NovoEight w leczeniu hemofilii A. Australian Government Department of Health dopuścił lek NovoEight w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A wliczając kontrolowanie i zapobieganie krwawieniom podczas zabiegów chirurgicznych uzasadniając, że nie znaleziono powodów, aby lek nie został dopuszczony. Niemiecka agencja IQWiG nie stwierdziła dodatkowych korzyści mogących pochodzić z wprowadzenia produktu NovoEight na rynek, a także korzyści dla pacjenta. Ponadto wspomniała, że Wnioskodawca nie przedstawił wystarczających wyników porównawczych mogących uzasadnić korzyści z przechowywania preparatu w temperaturach wyższych niż temperatura pokojowa. Według IQWiG przedstawione wyniki dla NovoEight nie były wystarczające, aby ocenić dodatkową korzyść wynikającą z zastosowania NovoEight w stosunku do wyselekcjonowanego komparatora, aczkolwiek NovoEight został dopuszczony w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (wrodzone zaburzenie krwawienia spowodowane brakiem czynnika krzepnięcia VIII). Francuska agencja HAS wprowadziła lek NovoEight na listę leków do użytku szpitalnego.

13 Źródła

Piśmiennictwo

1. Abbuehl B, Lissitchkov T, Dobaczewski G, et al. Interim analysis of phase III prospective multicenter study to evaluate the pharmacokinetics, immunogenicity, safety and efficacy of Immunate solvent detergent (Immunate S/D) in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2004; 10(suppl 3):5-13.
2. 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.
3. Adelaide Health Technology Assessment, University of Adelaide. Health Technology Assessment Unit, Australian Health Ministers' Advisory Council, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products [electronic resource] / [Adelaide Health Technology Assessment]. Barton, ACT : 2006. <http://www.nba.gov.au/pubs/pdf/fviii-gls-2006.pdf> (10.04.2015).
4. Aledort M, White II G, Rivar G. Ten-year follow-up of inhibitor induction in previously untreated patients (PUPs) on Recombinate. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004; (104):abstract 4004.
5. Auerswald G, Bade A, Johne J, et al. Prospective study of inhibitor incidence with continuous infusion of factor concentrates during and after surgical procedures in patients with haemophilia A, B, or von willebrand disease 775. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):524.
6. Axelsen F, Miners A,. Assesing the cost-effectiveness of primary prophylaxis for the treatment of severe haemophilia A. http://www.ispor.org/research_pdfs/36/pdffiles/PSY36.pdf (03.08.2012).
7. Bacon CL, Singleton E, Brady B, et al. 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(R)). *Haemophilia*. 2011; 17(3):407-411.
8. Bacon CL, Singleton EE, White B, et al. Low incidence of factor VIII inhibitor development in the Dublin haemophilia a population following FVIII product switch 726. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):521.
9. Battlea J, et al. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2008; 19(5): 333-340. http://www.hemofilia.com/archivos/914_recomendaciones-para-el-tratamineto-de-la-hemofilia-d-en-blood-coagulation-and-fibrinolysis.pdf (10.04.2015).
10. Baxter Healthcare Corporation. Prophylaxys study of recombinant factor VIII manufactured protein-free (rAHF-PFM) in patients with henophilia A. clinicaltrials.gov.
11. Blanchette V, Shapiro A, Liesner R, et al. Advate antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method (rAHF-PFM): pharmacokinetics, safety and efficacy in previously treated patients less than 6 years old. XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia.
12. 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.
13. 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.
14. Brackmann H, Abshire T, Scharrer I, et al. Safety and efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-SF) during home treatment of patients with severe hemophilia A. *World Federation of Hemophilia*. 1998.
15. Brackmann HH, Aygören E, Scharrer I, et al. Two years' experience with two recombinant factor VIII concentrates. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*. 1993; 4(3):421-424.
16. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood*. 1994; 83(9):2428-2435.
17. Chalmers E et. al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation Guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. BCSH 2011 <http://www.bcsghguidelines.com/documents/NeonatalGuidelineFinalNov2010.pdf> (03.08.2012).

18. Chandy M. Treatment options in the management of hemophilia in developing countries. World Federation of Hemophilia (WFH). Treatment of Hemophilia 2005; 37. <http://www1.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis and Treatment/TOH37 Treatment Dev Countries Add.pdf> (03.08.2012).
19. Charakterystyka produktu leczniczego Advate 250
20. Charakterystyka produktu leczniczego Immunate Baxter 250, 500, 1000 <http://www.swiat-zdrowia.pl/leki/immunate-baxter-7641> (dostęp w dn. 03.08.2012).
21. Charakterystyka produktu leczniczego Kogenate Bayer 250
22. Charakterystyka produktu leczniczego Octanate 100
23. Charakterystyka produktu leczniczego Octanate 50
24. Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight, turoctocog alfa, European Medicines Agency, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/002719/WC500157556.pdf.
25. Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight, Centrum Informacji o Leku, http://leki-informacje.pl/lek/epar/5167_novoeight.html (10.04.2015).
26. Takedani H, Hirose J, Turoctocog alfa: an evidence-based review of its potential in the treatment of hemophilia A. Drug design, development and therapy, 9, 2015.
27. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. J Thromb.Haemost. 2010; 8(1):83-89.
28. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy of secondary prophylactic versus on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia a with and without target joints 756. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009; 7(S2):1128.
29. 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.
30. Den U, Mauser-Bunschoten EP, Rosendaal G, et al. Efficacy assessment of a new clotting factor concentrate in haemophilia A patients, including prophylactic treatment. Haemophilia. 2009; 15(6):1215-1218.
31. Di PJ, Smith M, Mannucci P, et al. ReFacto(R) and Advate(R): a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in patients with hemophilia A. Transfusion. 2006; 46:11a.
32. Di PJ, 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.
33. Epstein JD, Li-Mcleod JM, Yarlal AS, et al. The relative burden of hemophilia on health related quality of life 759. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009; 7(S2):808-809.
34. Epstein JD, Li-Mcleod JM, Yarlal 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.
35. Epstein JD, Luu H, Yarlal AS, et al. The relative health-related quality of life burden of severe hemophilia A and the impact of target joint development 572. Blood. 2009; 114(22).
36. Erkki J.O. Soini. Advate is cost-effective investment in hemophilia A treatment when pathogens emerge. http://www.ispor.org/research_pdfs/25/pdffiles/PHM5.pdf (03.08.2012).
37. Erkki J.O. Soini. Positive Investment Interval ((PII)) and Payback Period ((PP)) offer different...A case of hemophilia A. http://www.ispor.org/research_pdfs/25/pdffiles/PHM15.pdf (03.08.2012).
38. Escuriola Ettinghausen C, Vdovin V, Zozulya N, et al. ITI with a VWF-stabilised FVIII concentrate in haemophilia A patients with inhibitors and a poor prognosis for ITI success: progress report on Octanate in the observational ObsITI study. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. 2011.
39. European Association for Haemophilia and associated Disorders. European principles of haemophilia care. EAHAD 2008. http://www.ehc.eu/fileadmin/EU_parliament_Event/02-2009-01-27/European_Haemophilia_Principles_of_Care_manifesto_01.pdf (03.08.2012).
40. Ewenstein BM, Reininger AJ. Re: low incidence of factor VIII inhibitors in PUPs during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate(R): interim report from an ongoing prospective clinical study. Haemophilia. 2011; 17(5):e847-e848.
41. Fukutake K, Arai M, Inaba H, et al. A multi-center post-marketing surveillance study of recombinant factor VIII (recombinate) in previously treated patients with haemophilia A. 2005.
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. Giangrande PL. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). *Haemophilia*. 2002; 8 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):19-22.
46. Gomperts E, Ewenstein BM, O'Banion ME. Twelve month post licensure safety and efficacy data of Advate rFVIII PFM. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004; 104:abstract 3090.
47. 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.
48. Gringeri A, Monzini M, Tagariello G, et al. Occurrence of inhibitors in previously untreated or minimally treated patients with haemophilia A after exposure to a plasma-derived solvent-detergent factor VIII concentrate. *Haemophilia*. 2006; 12(2):128-132.
49. 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.
50. 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;
51. 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.
52. Gwiosda B, Szmurło D, Pochopień M, Nieszczyński G, Żerda I, Władysiuk M, Plisko R. Analiza wpływu na budżet. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Wersja 2.0. HTA Consulting. Kraków, styczeń 2012.
53. Haertel S, Zacharias C, Brackmann H, et al. Helixate Nexgen in the treatment of patients with hemophilia A: a long-term pharmacovigilance study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005;abstract 4091.
54. Haute Autorité de Santé. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves (en dehors des thrombopathies constitutionnelles). HAS 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/actulap_hemophilie_web.pdf (03.08.2012). http://medycynawiekurozwojowego.pl/pl/articles/item/18624/zasady_postepowania_wzakladaniu_cewnikow_centralnych_u_chorych_na_wrodzone_osoczowe_skazy_krwotoczne_doswiadczenia_wlasne
55. Jansen M, Klukowska A, Laguna P. Absence of inhibitor development in previously treated patients and a low inhibitor incidence in previously untreated haemophilia A patients treated with Octanate. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
56. Ji-Yeon K. Economic evaluation of recombinant factor VIII products in treatment of haemophilia A in Korea.
57. Keeling, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to Treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) Guideline approved by The British Committee for Standards in Haematology. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2008.01695.x/pdf> (03.08.2012).
58. Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(12):2576-2581.
59. Khair K, Baker K, Henderson L, et al. Octanate™ for immune tolerance in three children with resistant inhibitors: a single centre experience. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
60. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, et al. 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; 17(3):412-421.
61. Klukowska A, Komrska V, Jansen M, et al. Low incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate(R): interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia*. 2011; 17(3):399-406.
62. Klukowska A, Laguna P, Belyanskaya L, et al. Octanate shows low inhibitor incidence in treatment of previously untreated patients with haemophilia A 173. *Haemophilia*. 2011; 17(2):356.

63. Klukowska A, Laguna P, Jansen M. Low inhibitor incidence in previously untreated haemophilia A patients treated with octanate 684. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):373.
64. Klukowska A, Laguna P, Komrska V, et al. Low inhibitor incidence in previously untreated hemophilia A patients (PUPs) treated with Octanate(registered trademark) 356. *Haemophilia*. 2010; 16:37.
65. Klukowska A, Laguna P, Rawicz M. Zasady postępowania w zakładaniu cewników centralnych u chorych na wrodzone osoczowe skazy krwotoczne – doświadczenia własne. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2008, XII, 4, cz.II; 1126-1229. (dostęp w dn. 03.08.2012).
66. 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.
67. Luboshitz J, Lubetsky A, Maas Enriquez M, et al. Clinical evaluation of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII during surgery. *Haemophilia*. 2006; 12(suppl 2).
68. Lusher JM, Kreuz W, Gazengel C, et al. Inhibitor formation monitoring in paediatric patients with severe hemophilia A receiving a second-generation of rFVIII concentrate formulated with sucrose. *Disorders of coagulation or fibrinolysis*. 1999.
69. Luu H, Kriukov A, Stephens D, et al. The safety and efficacy of ADVATE [Antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (rAHF-PFM)] in routine clinical practice: results from post-authorization safety surveillance (PASS) in PUPs and PTPs following product switch. *Hemophilia 2008 World Congress*.
70. Pochopień M, Żerda I, Niesyczyński G, Gwiosda B. Analiza ekonomiczna. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Wersja 2.0. HTA Consulting. Kraków, styczeń 2012.
71. Martinowitz U, Brenner B, Hoffmann R, et al. Pharmacokinetic evaluation, safety and efficacy of Octanate, a new double virus inactivated factor VIII concentrate. *Annals of hematology*. 2000; 79 Suppl 1:A77.
72. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2009; 15(3):676-685.
73. Matsushita T, Hanabusa H, Fukutake K, et al. Prospective advate immune tolerance registry (PAIR) in JPNese hemophilia a patients with inhibitors: An interim report. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:469.
74. Michael Richards et al. 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. *British Journal of Haematology*, 2010;149: 498-507. (03.08.2012).
75. Miesbach W, Krekeler S, Alesci S. Efficacy and safety of Kogenate(registered trademark) Bayer in patients with haemophilia A during surgical procedures 379. *Haemophilia*. 2010; 16:38.
76. Ministerstwo Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej: Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011. Ujednolicony tekst Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011. Warszawa, wersja zaktualizowana na dzień 1 czerwca 2010 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b3&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&mt=&my=246&ma=015251> (dostęp w dn. 03.08.2012).
77. Ministerstwo Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej: Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Warszawa, wersja zaktualizowana na dzień 22 grudnia 2011r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/narodowy_program_leczenia_hom_22122011.pdf (dostęp w dn. 03.08.2012).
78. Mulcahy R, Walsh M, Scully MF. Retrospective audit of a continuous infusion protocol for haemophilia A at a single haemophilia treatment centre. *Haemophilia*. 2005; 11(3):208-215.
79. 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.
80. National Hemophilia Foundation. Medical and Scientific Advisory Council. Masac recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. NHF, Masac 2011 <http://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/230Tables2014-09.pdf> (09.04.2015).
81. Negrier C, Lienhart A, Meunier S, et al. Surgeries in patients with haemophilia a performed with a continuous infusion of Recombinate. XVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2001;abstract P2568.

82. Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, et al. Clinical efficacy and safety of Advate antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method (rAHF-PFM) for management of hemostasis. XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia.
83. 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.
84. Nemes L, Lissitchkov T, Dobaczewski G, et al. 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 Haematologica.* 2008; 119(2):89-97.
85. Nemes L, Lissitchkov T, Klukowska A, et al. Evaluation of pharmacokinetics, efficacy and safety of Immunate solvent detergent in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2007; 13(1):9-11.
86. Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, et al. 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; 16(6):866-877.
87. 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.
88. 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.
89. 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 378. *Haemophilia.* 2010; 16:36.
90. 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.
91. Pismo z Narodowego Centrum Krwi z dn. 23.07.2012, znak NCK-WPZ/1515/94-MZ/RJ/12, zawierające dane dotyczące liczebności populacji chorych na hemofilię do 18 r.ż.
92. Pismo z Narodowego Funduszu Zdrowia z dn. 23.07.2012, znak NFZ/CF/DGL/2012/075/0498/W/18369/ALA, zawierające dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem D66 i D67 oraz koszty refundacji substancji czynnych stosowanych u chorych na hemofilię A i B.
93. Powell JS, Nugent DJ, Harrison JA, et al. Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A. *J Thromb.Haemost.* 2008; 6(2):277-283.
94. Prescrire. Facteur VIII recombinant. *La Revue Prescrire Juillet/Août 1995;15(153): 497-500.* <http://www.prescrire.org/fr/> (03.08.2012).
95. 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.
96. Rocino A, Papa ML, Salerno E, et al. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-responding inhibitors to factor VIII: experience at a single institution. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2001; 7(1):33-38.
97. Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, et al. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica.* 2006; 91(4):558-561.
98. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, et al. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII : incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thrombosis and Haemostasis.* 1998; 80(5):779-783.
99. Rothschild C, Scharrer I, Brackmann HH, et al. European data of a clinical trial with a sucrose formulated recombinant factor VIII in previously treated haemophilia A patients. *Haemophilia.* 2002; 8 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):10-14.
100. Rubinger M, Lillicrap 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.
101. Saez A, Bosh N, Boadas N, et al. Pharmacokinetics and acute tolerance of a double virus inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Haemophilia.* 1999; 5(4):260-265.
102. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100(degrees)C heat after lyophilization 2220. *Transfusion.* 1997; 37(5):517-522.

103. Scharrer I, Brackmann HH, Sultan Y, et al. Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2000; 6(6):614-618.
104. Scharrer I. Experience with KOGENATE Bayer in surgical procedures. *Haemophilia*. 2002; 8 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):15-18.
105. Hoppe JD, Scriba PC, Kluter H. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 4th revised edition updated: 27.09.2011, *Transfus Med Hemother*. 2011 38(1): 71. (09.04.2015). http://www.bundesaeztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-englisch_07032011.pdf
106. Shapiro AD, Santagostino E, Epstein JD, et al. Significant improvement in health-related quality of life with prophylaxis in severe hemophilia A: Results from the rAHF-PFM randomized, controlled prophylaxis study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:827.
107. 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.
108. 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.
109. Skarżyńska-Duk J, Gomułka-Piłat A, Gwiosda B, Maciąg J, Mucha A, Pochopień M, Stożek A, Ryś P Analiza kliniczna. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A. Wersja 1.00. HTA Consulting. Kraków, styczeń 2012.
110. Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, et al. Evaluation of liposomal dose in recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes for the treatment of patients with severe haemophilia A. *Thromb. Haemost.* 2008; 100(3):429-434.
111. Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, et al. Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes. *Blood*. 2006; 108(12):3668-3673.
112. Spotts G, Luu H, Stephens D, et al. Prospective Advate immune tolerance induction registry (PAIR): Collecting real-world experience with plasma/albumin-free recombinant FVIII 733. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):524.
113. Spotts G, Luu H, Wu L, et al. Prospective Advate immune tolerance induction registry (PAIR): An update 392. *Haemophilia*. 2010; 16:78.
114. Spotts GD, Luu H, Yamamoto L, et al. Prospective ADVATE immune tolerance induction registry (PAIR): Results of an interim analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:965-966.
115. Svirin P, Vdovin V, Shiller E, et al. Interim results of immune tolerance induction in children with an inhibitory form of hemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
116. Szczeklik A, et al. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.
117. Tagariello G, Davoli PG, Gajo GB, et al. Safety and efficacy of high-purity concentrates in haemophiliac patients undergoing surgery by continuous infusion 2029. *Haemophilia*. 1999; 5(6):426-430.
118. Tagliaferri A, Rivolta G, Coppola A, et al. Prophylaxis versus on-demand therapy through economic report (P.O.T.T.E.R.) study 740. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):819.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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):1-158.

125. Tang M, Wierup P, Terp K, et al. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009; 15(1):101-107.
126. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2004; 10(5):428-437.
127. 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.
128. Valentino LA, Recht M, Dipaola J, et al. Experience with a third generation recombinant factor VIII concentrate (Advate) for immune tolerance induction in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2009; 15(3):718-726.
129. Valentino LA, Recht M, Dipaola J, et al. Experience with a third generation recombinant factor VIII concentrate (Advate) for immune tolerance induction in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
130. Vdovin V, Svirin P, Shiller E, et al. Immune tolerance therapy (ITI) in children with FVIII inhibitors: Progress report. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:581.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. White GC 2nd, Courter S, Bray GL, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997; 77(4):660-667.
135. The Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical Practice Guidelines, RCHM 2015. http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Haemophilia/ (13.04.2015).
136. 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. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39 (3): 537-564 <http://pthit.pl/> (dostęp w dn. 03.08.2012).
137. 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. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39 (3): 565-579 <http://pthit.pl/> (dostęp w dn. 08.03.2012).
138. Wong WY, Mamonov V, Hellman A, et al. Prophylaxis in hemophilia A: A multicenter, open-label, randomized, phase 4 clinical study of antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (RAHF-PFM). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:809-810.
139. Yang R, Zhao Y, Sun J, et al. Safety and efficacy of plasma/albumin-free recombinant factor VIII for the treatment of previously treated patients with hemophilia A in China: A 6 month compassionate use study 377. *Haemophilia*. 2010; 16:32-33.
140. Yang R, Zhao Y, Sun J, et al. Safety and efficacy of recombinant factor VIII for the treatment of previously treated patients with hemophilia A in China. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(suppl 2):1-1204.
141. Yoshioka A, Fukutake K, Arai M, et al. A multi-center post-marketing surveillance study of recombinant factor VIII (recombinate) in previously treated patients with haemophilia A. 2004.
142. Yoshioka A, Shima M, Fukutake K, et al. Safety and efficacy of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (rFVIII-FS) in patients with haemophilia A: a long-term, multicentre clinical study in Japan. *Haemophilia*. 2001; 7(3):242-249.
143. 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.

144. Young JH, Liu HC, Hsueh EJ, et al. Efficacy and safety evaluation of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Taiwanese patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2009; 15(4):968-970.
145. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 20 lutego 2015 r. http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf (dostęp w dn. 09.04.2015).
146. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. <http://nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (dostęp w dn. 03.08.2012).
147. Zhang L, Zhao Y, Sun J, et al. 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; 17(2):191-195.
148. Zhang L, Zhao Y, Sun J, et al. Six-month clinical observation on safety and efficacy of a full-length recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011; 17(3):538-541.
149. Zozulya N, Plyushch O, Vdovin V, et al. Immune tolerance induction with Octanate (registered trademark) in haemophilia A patients with inhibitors and a poor prognosis: Progress report on an ongoing prospective data collection 326. *Haemophilia*. 2010; 16:41.
150. Zozulya N, Plyushch O. Cost effectiveness analysis for Octanate (registered trademark) in ITI in comparison to NovoSeven (registered trademark) in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: Russian experience 390. *Haemophilia*. 2010; 16:40-41.
151. Zozulya NI. Treatment of haemophilia A patients with inhibitors and a poor prognosis: ITI with octanate (registered trademark) 762. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1127-1128.
152. Gaboulaud V, Parquet A, Tahiri C, et al. Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort. *British Journal of Haematology*. 2002; 116(2):383-389.
153. Soucie JM, Siwak EB, Hooper WC, et al. Human parvovirus B19 in young male patients with hemophilia A: associations with treatment product exposure and joint range-of-motion limitation. *Transfusion*. 2004; 44(8):1179-1185.
154. Public statement. EMEA completes the review of the recombinant factor VIII products and inhibitor development. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500011389.pdf (dostęp w dn. 10.8.2012).
155. FDA: Summary of basics for Approval. Advate. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM093516.pdf> (dostęp w dn. 10.8.2012).
156. FDA: Recombinate. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM200911.pdf> (dostęp w dn. 10.8.2012).
157. FDA: Kogenate-FS. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM214752.pdf> (dostęp w dn. 10.8.2012).
158. Post-Approval Pediatric Adverse Event Review: Kogenate-FS. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM216302.pdf> (dostęp w dn. 10.8.2012).
159. Berntorp E, et al. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease. A Systematic Review. Swedish Council on Health Technology Assessment 2011.
160. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AKC. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B (Review). *The Cochrane Collaboration* 2011.
161. Lloyd Jones M, et al. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 464-520.
162. Franchini M, et al. 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.

163. Iorio A, et al. 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* 2010; 8: 1256–65.
164. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018.
165. Kreuz W 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: 457-467.
166. Rothschild C et al.: French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost* 1998; 80: 779-83.
167. Chalmers EA et al.: Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13: 149-55.
168. Windyga J et al.: Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol Pol* 2008; 39: 537-564.
169. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013, 19(1):e1-47.
170. Srivastava A1, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al., Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013, 19(1):e1-47.
171. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014, 167(3):304-26.
172. Łętowska M, Dobaczewski G, Jaworski J, Klukowska A. Sprawozdanie z IV Konferencji „Innowacje w hemostazie” pod patronatem Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Stowarzyszenia na rzecz Leczenia Ciężkich Krwotoków oraz Fundacji „Skazy krwotoczne i zakrzepica. Kazimierz Dolny, 7–8 października 2010 r.
173. E. SANTAGOSTINO, S. R. LENTZ, A. K. BUSK, A. REGNAULT and A. IORIO, *Haemophilia* (2014), 20, 527–534.
174. Takedani H, Hirose J, Turoctocog alfa: an evidence-based review of its potential in the treatment of hemophilia A. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9:1767-1772.
175. Franchini M, Coppola A, Molinari AC, et al. Forum on: the role of recombinant factor VIII in children with severe haemophilia, A. *Haemophilia* 2009; 1-9.
176. Klukowska A, Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem. *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42, Nr 3, str. 415–424.
177. Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, Santagostino E, Morfini M; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus*. 2014, 12(4):575-98.
178. European Medicines Agency. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. EMA/589429/2013.

	Factor 8[tiab] OR Coagulation Factor VIII[tiab] OR Thromboplastinogen[tiab] OR Blood Coagulation Factor VIII[tiab] OR Factor VIII C[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 antihemophilia factor[tiab] OR antihemophilic factor VIII[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])))	
#13	Search (Factor VIII[Mesh]) OR ((Factor VIII[tiab] OR Factor 8[tiab] OR Coagulation Factor VIII[tiab] OR Thromboplastinogen[tiab] OR Blood Coagulation Factor VIII[tiab] OR Factor VIII C[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])))	21917
#12	Search Factor VIII[Mesh]	14600
#11	Search (Factor VIII[tiab] OR Factor 8[tiab] OR Coagulation Factor VIII[tiab] OR Thromboplastinogen[tiab] OR Blood Coagulation Factor VIII[tiab] OR Factor VIII C[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])))	16338
#10	Search (((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 8[tiab] OR Recombinant human factor VIII protein[tiab] OR Recombinant human factor 8 protein[tiab] OR Recombinant antihemophilic human factor 8[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 8[tiab] OR recombinant blood clotting factor VIII[tiab]))) OR "recombinant factor VIII N8" [Supplementary Concept] OR ((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])))	333
#9	Search (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])))	74
#8	Search "recombinant factor VIII N8" [Supplementary Concept]	11
#7	Search (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 8[tiab] OR Recombinant human factor VIII protein[tiab] OR Recombinant human factor 8 protein[tiab] OR Recombinant antihemophilic human factor 8[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 8[tiab] OR recombinant blood clotting factor VIII[tiab])))	294
#6	Search ("Hemophilia A"[Mesh]) OR ((Hemophilia[tiab] OR haemophilia[tiab] OR hemophilias[tiab] OR haemophilias[tiab] OR antihemophilic factor deficiency, congenital[tiab] OR blood clotting factor 8 deficiency[tiab] OR clotting factor VIII deficiency[tiab] OR clotting factor 8 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 8 deficiency[tiab] OR congenital blood clotting factor VIII deficiency[tiab] OR congenital clotting factor 8 deficiency[tiab] OR	21974

	factor VIII deficiency[tiab] OR Factor 8 deficiency[tiab] OR Factor 8 Deficiency, Congenital[tiab] OR Factor VIII Deficiency, Congenital[tiab] OR Deficiency, Factor VIII[tiab] OR ahf deficiency[tiab] OR ahg deficiency[tiab]))	
#5	Search (antihemophilic factor deficiency, congenital[tiab] OR blood clotting factor 8 deficiency[tiab] OR blood clotting factor VIII deficiency[tiab] OR clotting factor 8 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 8 deficiency[tiab] OR congenital blood clotting factor VIII deficiency[tiab] OR congenital clotting factor 8 deficiency[tiab] OR factor VIII deficiency[tiab] OR Factor 8 deficiency[tiab] OR Factor 8 Deficiency, Congenital[tiab] OR Factor VIII Deficiency, Congenital[tiab] OR Deficiency, Factor VIII[tiab] OR ahf deficiency[tiab] OR ahg deficiency[tiab])	355
#4	Search (Hemophilia[tiab] OR haemophilia[tiab] OR hemophilias[tiab] OR haemophilias[tiab])	15419
#3	Search "Hemophilia A"[Mesh]	17703

Tabela 2. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerynda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2015.05.19)

# ▲	Searches	Results
1	exp hemophilia A/	12042
2	(Hemophilia or haemophilia or hemophilias or haemophilias).ti,ab,kw.	18784
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 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.	341
4	1 or 2 or 3	21092
5	(antihemophilic factor VIII complex or human coagulation factor VIII or recombinant antihemophilic factor or recombinant coagulation factor VIII 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.	874
6	exp recombinant blood clotting factor 8/	2811
7	(Turoctocog alfa or Turoctocog alfa pegol or Turoctocog alpha or Turoctocog alpha pegol or NovoEight or Advate or Octocog alfa or Octocog alpha).mp. or advate rahf-pfm.ti,ab. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	530
8	5 or 6 or 7	3207
9	(Factor VIII or Factor 8 or Coagulation Factor VIII or Thromboplastinogen or Blood Coagulation Factor VIII or Factor VIII C 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.	16167
10	exp blood clotting factor 8/	15202
11	exp blood clotting factor 8 concentrate/	2268
12	9 or 10 or 11	22815
13	8 or 12	23755
14	4 and 13	9563

Tabela 3. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2015.05.19)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees	268
#2	Hemophilia ORhaemophilia or hemophilias or haemophilias:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	637
#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,kw (Word variations have been searched)	689
#4	#1 or #2 or #3	1304
#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,kw (Word variations have been searched)	1226
#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):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#7	#5 or #6	1232
#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):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39347
#9	MeSH descriptor: [Factor VIII] explode all trees	274
#10	#8 or #9	39347
#11	#7 or #10	39359
#12	#4 and #11	960

Zal. 6.Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 20 lutego 2015 r. – Leki dostępne w ramach programu lekowego) [145]

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 250 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990224302	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	839,70	881,69	759,78	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 1000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990224340	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3 603,96	3 784,16	3 039,12	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 1500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990224357	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5 038,20	5 290,11	4 558,68	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990224333	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1 679,40	1 763,37	1 519,56	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 2000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990697441	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3 603,96	3 784,16	3 039,12	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 3000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990697458	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	10 076,40	10 580,22	9 117,36	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 250 j.m.	1 fiol. (+amp-strz. +łączn k fiol.)	5909990020775	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	734,40	771,12	759,78	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 500 j.m.	1 fiol. (+amp-strz. +łączn k fiol.)	5909990020782	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1 468,80	1 542,24	1 519,56	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 1000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz. +łączn k fiol.)	5909990020799	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2 894,48	3 039,12	3 039,12	Zapobieganie krwawieniom u	bezpłatne	0 zł

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

	sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 1000 j.m.	fiol.)		humanus recombinante				pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)		
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 2000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+łączn k fiol.)	5909990635153	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	788,80	6078,24	6078,24	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 3000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+łączn k fiol.)	5909990816361	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	8 683,20	9 117,36	8 683,20	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Recombinante 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol.proszku+ fiol.rozp.+ urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990083398	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2 898,72	3 043,66	3 039,12	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Recombinante 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol.proszku+ fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736997	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2 898,72	3 043,66	3 039,12	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Recombinante 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku+ fiol. rozp. + urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736973	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	724,68	760,91	759,78	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Recombinante 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol.proszku+ fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2	5909990083343	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	724,68	760,91	759,78	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

		waciki + 2 plastry								
Octocog alfa	Recombinat 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990083350	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinat	1 449,36	1 521,83	1 519,56	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Recombinat 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736980	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinat	1 449,36	1 521,83	1 519,56	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 250 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 amp.	5909990825301	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	510,30	535,82	535,82	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 500 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 amp.	5909990825332	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1 020,60	1 071,63	1 071,63	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m.	1 fiol.liof. (+ rozp.)	5909990928057	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	2 467,07	2 590,42	2 143,26	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 250, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 250 j.m.	1 fiol.liof. (+ rozp.)	5909990928033	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	616,77	647,61	535,82	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	1 fiol.liof. (+ rozp.)	5909990928040	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1 233,53	1 295,21	1 071,63	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do	1 fiol.s.subs. (+ 1 rozp.+ 1zest.)	5909990573615	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1 423,44	1 494,61	1 494,61	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A	bezpłatne	0 zł

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

	sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol.							do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)		
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 250 IU FVIII/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiol.	1 fiol.s.subs. (+ 1 rozp.+ 1zest.)	5909990573554	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	355,86	373,65	373,65	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 500 IU FVIII/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiol.	1 fiol.s.subs. (+ 1 rozp.+ 1zest.)	5909990573561		711,72	747,31	747,31	Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (icd-10 d 66)	bezpłatne	0 zł

Zal. 7. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów z hemofilią A stosujących rFVIII, u których stwierdzono obecność inhibitora, średniej wieku pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A iB (ICD-10 D66, D67), średniej wieku pacjentów nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A iB (ICD-10 D66, D67), a także średniej masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A iB (ICD-10 D66, D67)

Tabela 64. Liczba pacjentów z hemofilią A stosujących rFVIII, u których stwierdzono obecność inhibitora

	2010	2011	2012	2013	2014
Liczba pacjentów z hemofilią A stosujących rFVIII, u których stwierdzono obecność inhibitora	Brak danych	Brak danych	2	5	2

Tabela 65. Średnia wieku pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A iB (ICD-10 D66, D67)

	2010	2011	2012	2013	2014
Średnia wieku pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego	Brak danych	1,50	2,83	3,50	4,00

Tabela 66. Średnia wieku pacjentów nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A iB (ICD-10 D66, D67)

	2010	2011	2012	2013	2014

„Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia”

Średnia wieku pacjentów nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi w ramach programu lekowego	1	0,5	1,4	1,1	1,1
--	---	-----	-----	-----	-----

Tabela 67. Średnia masa ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A iB (ICD-10 D66, D67)

	2010	2011	2012	2013	2014
Średnia wieku pacjentów nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi w ramach programu lekowego	11	11,1	12,62	13,86	14,55