



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**rurioktokog alfa pegol we wskazaniu:
zapobieganie krwawieniom u dzieci poniżej 12 r.ż.
z hemofilią A (ICD-10 D 66)
w ramach programu lekowego B.15**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.37.2023

Data ukończenia: 05.10.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (nie dotyczy).

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna (nie dotyczy).

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

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

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ABR	roczny wskaźnik krwawień (ang. annualised bleeds rate)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AjBR	roczna częstość krwawień do stawów (ang. annualised joint bleeding rate)
AsBR	roczna częstość spontanicznych krwawień (ang. annualised spontaneous bleeding rate)
BSH	British Society for Haematology
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
cz.	czynnik
EDs	liczba dni kalendarzowych, w których pacjent był leczony
EHL	wydłużony okres półtrwania (ang. extended half life)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FVIII	czynnik VIII krzepnięcia krwi (ang. factor VIII)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. Hepatitis B Virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C Virus)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
HRQoL	jakość życia oparta na zdrowiu (ang. health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI, ang. Immune Tolerance Induction)
i.v.	dożylnie podanie leku (ang. intraarterialis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 poz. 230)
LY	lata życia (ang. life years)
MASAC	Medical and Scientific Advisory Council
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPLH	Narodowy Program Leczenia Hemofilii
NSLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
PedsQL	Kwestionariusz oceny jakości życia w populacji pediatrycznej (ang. Pediatric Quality of Life Inventory)
PEG	glikol polietylenowy
PK	Parametry farmakokinetyczne
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTOiHD	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

SHL	standardowy okres półtrwania (ang. standard half-life)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UKHCDO	United Kingdom Haemophilia Centres Doctors' Organisation
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
VWF	czynnik von Willebranda (ang. von Willebrand Factor)
WFH	Światowa Federacja Hemofilii (ang. The World Federation of Hemophilia)
Wytyczne AOTMiT	wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZZP	Zakład Zamówień Publicznych
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	8
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	14
4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
4.1.1. Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Adynovi	15
4.1.2. EMA - Plan badań pediatrycznych.....	16
4.1.3. Rejestracja w USA – FDA.....	16
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią	18
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	18
5. Opinie ekspertów klinicznych	19
6. Rekomendacje kliniczne	21
7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	31
8. Wskazanie dowodów naukowych	32
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	32
8.2. Opis badań włączonych do analizy	33
8.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	33
8.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	36
8.3.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania prospektywne.....	36
8.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa - badania retrospektywne	44
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	47
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	47
9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	47
10. Kluczowe informacje i wnioski	50
11. Źródła.....	55
12. Załączniki.....	56
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	56
12.2. Wykaz leków zawierających czynniki VIII finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania [Obwieszczenie MZ]	57

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

08.09.2023

PLR2.4506.3.2023.WM

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności zmian w treści programu lekowego:

- B.15. - Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67).

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, pismem znak PLR2.4506.3.2023.WM (data wpływu do AOTMiT: 08.09.2023 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych oraz wydanie stanowiska Prezesa Agencji dot. zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.15. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)

oraz wpływu proponowanych zmian na obciążenie budżetu płatnika publicznego (wskazano, iż ww. materiały analityczne należy przygotować do dnia 10 października 2023 r.).

Jednocześnie, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach zlecono Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie zmiany ww. programu lekowego, w terminie wynikającym ustawy o refundacji, przy przyjęciu jako termin wpływu zlecenia daty 10 października 2023 r.

W załączeniu przekazany został proponowany, nowy zapis ww. programu lekowego B.15., pismo Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej uzasadniające zaproponowane zmiany oraz dane dot. liczebności populacji pacjentów.

Dodatkowo MZ poinformował Agencję, iż 8 października 2021 r. (rekomendacja nr 117/2021) Agencja zakończyła ocenę ww. programu lekowego w zakresie zastosowania w nim leku Adynovi (rurioktokog alfa pegol) oraz zwrócono się z prośbą o odniesienie się w materiałach analitycznych do oceny populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.15.

Zasadność proponowanych zmian została w niniejszym raporcie oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), opinie ekspertów klinicznych oraz przeprowadzony przegląd systematyczny. Zmiany liczebności populacji zostały oparte o dane otrzymane wraz ze zleceniem MZ i dane NFZ.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Zgodnie z załączonym do Zlecenia MZ projektem programu lekowego oceniana zmiana polega na zniesieniu limitu wiekowego ograniczającego dostęp do leku i dopuszczeniu stosowania ruriotokogu alfa pegol w całej populacji pediatrycznej (tj. od pierwszego dnia życia) z hemofilią A objętych profilaktyką w ramach programu B.15. Zgodnie z opisem obecnie funkcjonującego programu lekowego ruriotokogu alfa pegol można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia – zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Adynovi (ruriotokogu alfa pegol). Tym samym proponowana zmiana w opisie programu lekowego B.15., polegająca na umożliwieniu stosowania ruriotokogu alfa pegol u dzieci poniżej 12 roku życia jest zmianą niezgodną ze wskazaniem rejestracyjnym (tzw. dopuszczenie możliwości stosowania leku off label).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe propozycje zmiany zapisów do programu lekowego B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Tabela 1. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

Lp.	Aktualna treść programu lekowego	Proponowana treść programu lekowego
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy		
1	<p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień 1.1 Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX - osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu (rurioctocog alfa pegol – można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia).</p>	<p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień 1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX - osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu (rurioctocog alfa pegol – można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia).</p>
2	<p>1.2 Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu (rurioctocog alfa pegol – można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia).</p>	<p>1.2 Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu (rurioctocog alfa pegol – można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia).</p>

W tabeli przekreślenie oznacza usunięcie zapisu. Pogrubioną czcionką wyróżniono wprowadzone zmiany.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII

Niedobór czynnika VIII (z upośledzeniem czynności).

Hemofilia: BNO (bliżej nieokreślona), A, klasyczna. Nie obejmuje: niedobór czynnika VIII z uszkodzeniem naczyń (D68.0).¹

Definicja

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

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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

Powikłania

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

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

Leczenie

Zalecenia ogólne:

1. Chory na hemofilię powinien być zaopatrzony w informacje na temat rozpoznania, postępowania w sytuacjach nagłych oraz dane kontaktowe lekarza prowadzącego. Chorzy powinni podejmować aktywność fizyczną, ale unikać urazów. Chorzy powinni być pod opieką ośrodka leczenia hemofilii.

2. Nie należy stosować leków upośledzających czynność płytek krwi, w tym większości NSLPZ, zwłaszcza kwasu acetylosalicylowego. Do leczenia bólu (np. w przypadku krwawienia dostawowego) stosuje się paracetamol, wybiórcze inhibitory COX-2 i opioidy. W wyjątkowych sytuacjach, po indywidualnej ocenie ryzyka krwawienia i ryzyka zakrzepicy dopuszcza się stosowanie leków przeciwplatek, a nawet antykoagulantów, pod warunkiem utrzymywania aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego powyżej określonego poziomu. W profilaktyce ŻChZZ należy rozważyć metody mechaniczne.

3. Należy unikać wstrzyknięć i.m., jeśli aktywność cz. VIII wynosi <1% normy. Jeśli jest to możliwe, szczepionki powinno się podawać s.c.

4. Przed powikłaniami choroby chroni leczenie profilaktyczne niżej, zalecane u każdego chorego na ciężką hemofilię (oraz u chorych na umiarkowaną hemofilię z ciężkim fenotypem). Powinno być

¹http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1807,dziedziczny_niedobor_czynnika_viii [dostęp: 17.05.2023 r.]

ono zindywidualizowane w zależności od przebiegu krwawień, stanu stawów, farmakokinetyki osobniczej oraz preferencji pacjenta.

5. Leczenie większości krwawień i profilaktykę przeszkolony chory może prowadzić samodzielnie w warunkach domowych. Po wystąpieniu krwawienia dostawowego w celu zmniejszenia bólu: odciążenie stawu, okłady z lodu (zdaniem niektórych ekspertów stosowanie okładów z lodu może nasilić krwawienie), unieruchomienie bandażem uciskowym, uniesienie kończyny. W przypadku chorego z krwawieniem niepoddającym się leczeniu w warunkach domowych, zagrażającym życiu, wiążącym się z silnym bólem bądź dużym urazem, a zwłaszcza z krwawieniem w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub jamy brzusznej konieczna jest hospitalizacja.

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

Leczenie farmakologiczne:

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

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

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

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

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

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

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

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

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

Liczba pacjentów i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

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

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66	1 520	1 620	1 516	1 558	1 604
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	2,64	2,46	1,83	2,90	3,10
Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66	638	694	638	649	717
w tym pacjenci <12 r.ż.	455	488	447	444	482
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	30,89	34,72	31,05	28,69	24,79
w tym pacjenci <12 r.ż.	19,30	20,46	17,16	17,64	12,36
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66	2 139	2 299	2 136	2 191	2 309
Łączna suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	33,53	37,18	32,88	31,59	27,89

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

Zgonie z danymi NFZ w programie B.15., w ramach którego leczone są dzieci z ciężką postacią hemofilii A, który włączono w latach 2018-2022 leczonych jest od 319 do 362 pacjentów w skali roku, co wiązało się z kosztami łącznymi na poziomie od 25,83 mln PLN do 31,88 mln PLN. Na podstawie otrzymanych danych można wskazać, że od 2021 roku wszyscy pacjenci leczeni w programie przeszli na leczenie rekombinowanymi czynnikami VIII, a także, iż główną składową kosztów w programie są koszty czynników krzepnięcia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia w ramach programu lekowego B.15

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
SUMA WARTOŚCI SPRAWOZDANYCH DLA PACJENTÓW Z ROZPOZNANIEM ICD-10 D66 [MLN PLN]					
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	1,03	1,06	1,06	1,05	1,65
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	0,15	0,12	0,13	0,13	0,18
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	0,10	0,08	0,09	0,02	0,05
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	0,03	0,02	0,02	0,04	0,04
LECZENIE W WARUNKACH DOMOWYCH					
Liczba pacjentów	257	294	301	301	317
Suma krotność sprawozdana	2 440	3 122	3 104	3 206	3 377
Suma wartość sprawozdana [PLN]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
FACTOR VIII COAGULATIONIS HUMANUS					
Liczba pacjentów	181	172	156	-	-
Suma krotność sprawozdana [mln j.m.]	41,33	46,59	12,18	-	-
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	16,51	18,62	4,84	-	-
FACTOR VIII COAGULATIONIS HUMANUS RECOMBINATE					
Liczba pacjentów	129	158	334	338	353
w tym pacjenci <12 r.ż.	129	157	225	226	230
Suma krotność sprawozdana [mln j.m.]	12,20	15,20	48,35	72,14	74,07
w tym pacjenci <12 r.ż.	12,18	15,00	25,44	32,88	31,41
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	10,85	11,98	22,24	24,58	19,62
w tym pacjenci <12 r.ż.	10,83	11,82	13,04	14,46	8,79

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
WARTOŚCI ŁĄCZNIE					
Liczba pacjentów leczonych w programie z rozpoznaniem ICD 10 D 66	319	334	350	348	362
w tym pacjenci <12 r.ż.	247	239	241	234	238
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	28,67	31,88	28,38	25,83	21,56
w tym pacjenci <12 r.ż.	17,68	18,29	14,96	15,26	9,99

Według raportu refundacyjnego NFZ za styczeń–lipiec 2023 r. w programie stosowane były produkty lecznicze Advate (oktokog alfa) oraz NovoEight (turoktokog alfa)².

Informacje na temat liczebności populacji przekazane wraz ze Zleceniem MZ

Zgodnie z danymi przekazanymi Agencji razem ze Zleceniem MZ liczba pacjentów z hemofilią A leczonych w programie lekowym B.15. od stycznia 2024 wynosi 317 (pacjentów dodatkowo może pojawić się do końca roku 5-7 pacjentów), w tym:

- liczba pacjentów z hemofilią A wcześniej leczonych czynnikiem osoczopochodnym od 1 stycznia 2024 wynosi 95 pacjentów, w tym:
 - 83 pacjentów powyżej 12 r.ż.;
 - 12 pacjentów poniżej 12 r.ż. - w tym 3, którzy rocznikowo w 2024 będą mieli 12 lat.
- liczba pacjentów z hemofilią A otrzymujący czynnikiem VIII rekombinowanym min. II generacji na dzień dzisiejszy wynosi 222 pacjentów (do końca roku może przybyć 5-7 pacjentów), w tym:
 - 43 pacjentów powyżej 12 r.ż.;
 - 179 pacjentów poniżej 12 r.ż. w tym 11 pacjentów, którzy w 2024 r. rocznikowo będą mieli 12 lat;
 - może pojawić się do końca roku 5-7 nowych pacjentów.

Podsumowując, liczba pacjentów:

- z hemofilią A powyżej 12 r.ż. wynosi – 129 osób;
- z hemofilią A, którzy rocznikowo w 2024 r. będą mieli 12 lat wynosi 14 osób;
- z hemofilią A poniżej 12 r.ż. wynosi 174 osób.

Eksperti kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Do zakończenia prac nad raportem otrzymano opinię od trzech ekspertów klinicznych, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

² <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8479.html> [dostęp: 04.10.2023 r.]

Tabela 4. Liczebność populacji w ocenie ekspertów klinicznych

Wskazanie	Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których byłby stosowany treprostynil po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dzieci (od 1. dnia życia do 12 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii A Leczone w ramach modułu 1.1 programu: Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.	Prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	HA - 52	1-3 <i>Tylko uchodźcy z Ukrainy</i>	100%	Na podstawie SMPT
	Prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	HA - 52	2-3 <i>(przede wszystkim uchodźcy z Ukrainy)</i>	100%	Na podstawie Systemu SMPT
	Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	HA - 52	1-3 <i>Tylko uchodźcy z Ukrainy</i>	100%	Na podstawie SMPT
Dzieci (od 1. dnia życia do 12 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii A Leczone w ramach modułu 1.2 programu: Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia.	Prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	HA - 201	5-10	100%	Na podstawie SMPT
	Prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	HA - 201	10-15	100%	Na podstawie Systemu SMPT
	Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	HA - 201	5-10	100%	Na podstawie SMPT

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Adynovi zawierającego rurioktokog alfa pegol

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	B02BD02 (leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII)
Substancja czynna	rurioktokog alfa pegol Rurioktokog alfa pegol (PEGylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) to białko zawierające 2 332 aminokwasy o masie cząsteczkowej około 280 kDa, sprzężone z glikolem polietylenowym (PEG) o masie 20 kDa. Jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w linii komórek jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO).
Zarejestrowane wskazania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).
Zakres wskazań objętych refundacją	W ramach programu lekowego: <ul style="list-style-type: none"> „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” Zgodnie z zapisami programu rurioktokog alfa pegol – można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia.
Dawkowanie	<i>Leczenie dorażne</i> Wymaganą dawkę czynnika VIII oblicza się w oparciu o dane empiryczne, zgodnie z którymi 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest ustalana przy użyciu następującego wzoru: Wymagana liczba jednostek międzynarodowych (j.m.) = masa ciała (kg) x żądany wzrost FVIII (%) x 0,5. Dawka i częstość podawania powinny zawsze być ustalone zależnie od skuteczności klinicznej w określonym przypadku. <i>Profilaktyka</i> W długotrwałej profilaktyce zalecana dawka wynosi od 40 do 50 j.m. leku ADYNOVI na kilogram masy ciała podawanych dwa razy w tygodniu co 3 do 4 dni. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia. <i>Dzieci i młodzież</i> Dawkowanie w leczeniu dorażnym u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Stosowanie produktu leczniczego w profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Aktualne dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 12 lat przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL Adynovi. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL Adynovi). Leczenie produktem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii. <i>Pacjenci uprzednio nieleczeni</i> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ADYNOVI u uprzednio nieleczonych pacjentów. Dane nie są dostępne.
Droga podania	Podanie dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kompleks czynnika VIII/czynnika von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po podaniu pacjentowi z hemofilią czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda w krwiobiegu pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może powstać skrzep. Rurioktokog alfa pegol jest pegylovanym, rekombinowanym ludzkim czynnikiem VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Rurioktokog alfa pegol to kowalencyjny koniugat oktokoгу alfa, składającego się z 2 332 aminokwasów z glikolem polietylenowym (PEG) (m.c. 20 kDa). Aktywność terapeutyczna rurioktokog alfa pegol pochodzi od oktokoгу alfa, który jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Oktokog alfa zostaje następnie kowalencyjnie sprzężony z odczynnikiem PEG. Reszta PEG jest sprzężona z produktem leczniczym oktokoгу alfa w celu zwiększenia okresu półtrwania w osoczu.
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018 r., EMA. Lek objęty dodatkowym monitorowaniem.
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu. Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: Badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. PASS): W celu zbadania potencjalnych skutków gromadzenia się glikolu polietylenowego (PEG) w śplocie naczyńówkowym mózgu i w innych tkankach/narządach podmiot odpowiedzialny powinien wykonać badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia zgodnie z ustalonym protokołem i przedłożyć jego wyn ki. [Termin: Q3/Q4 2030]</p>
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Adynovi, Obwieszczenie MZ, EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adynovi> [dostęp: 27.09.2023 r.]

4.1.1. Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Adynovi

W ChPL Adynovi przedstawiono informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa rurioktokogu alfa pegol u pacjentów w wieku poniżej 12 lat. Najważniejsze informacje przedstawiono poniżej.

Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Obserwowanym przypadkiem nadwrażliwości była łagodna, przemijająca i nienasilona wysypka u 2-letniego pacjenta, u którego wysypka wystąpiła wcześniej w trakcie stosowania produktu leczniczego Adynovi.

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci powinny być takie same, jak u pacjentów dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Adynovi oceniano u 38 uczestników w wieku <6 lat i u 34 uczestników w wieku od 6 do <12 lat z sumaryczną liczbą odpowiednio 2880 i 2975 dni ekspozycji. Wartość średnia (SD) wieku wynosiła odpowiednio 3,3 (1,55) i 8,1 (1,92) lat.

Właściwości farmakodynamiczne

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Immunogenność

Z trwającego badania z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych w wieku <6 lat z ciężką hemofilią typu A otrzymano wstępne zgłoszenia dotyczące 9 przypadków wytwarzania inhibitora czynnika krzepnięcia VIII związanego z leczeniem produktem leczniczym ADYNOVI.

Dzieci w wieku <12 lat

W badaniu pediatrycznym produkt otrzymywało łącznie 66 pacjentów uprzednio leczonych z ciężką hemofilią A (32 uczestników w wieku <6 lat i 34 uczestników w wieku od 6 do <12 lat). W ramach leczenia profilaktycznego produkt leczniczy Adynovi stosowano w dawce od 40 do 60 j.m./kg mc. dwa razy na tydzień. Średnia wartość (SD) dawki wynosiła 54,3 (6,3) j.m./kg mc., a mediana częstości infuzji na tydzień wynosiła 1,87. W liczącej 65 uczestników populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania mediana ogólnego wskaźnika ABR wynosiła 2,0 (IQR: 3,9), a mediany ABR dla krwawień samoistnych i krwawień do stawów wynosiły 0 (IQR: 1,9). Spośród 65 uczestników w grupie leczenia profilaktycznego u 24 uczestników (37%) nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, u 47 uczestników (72%) nie wystąpiły epizody krwawienia do stawów, a u 43 uczestników (66%) nie wystąpiły epizody krwawienia samoistnego.

Spośród 70 epizodów krwawienia obserwowanych w trakcie badania pediatrycznego w 82,9% przypadków do opanowania krwawienia wystarczyła 1 infuzja, a w 91,4% — 1 lub 2 infuzje. W przypadku 63 spośród 70 epizodów krwawienia (90,0%) odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Adynovi oceniono jako znakomitą (całkowite złagodzenie bólu i ustąpienie obiektywnych objawów krwawienia po jednej infuzji) lub dobrą (wyraźne złagodzenie bólu i (lub) poprawa w zakresie objawów krwawienia po jednej infuzji).

Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży

Parametry farmakokinetyczne obliczone w grupie 39 uczestników w wieku poniżej 18 lat (analiza populacji objętej zamiarem leczenia) są dostępne dla 14 dzieci (od 2 do poniżej 6 lat), 17 dzieci starszych (od 6 do poniżej 12 lat) i 8 uczestników w wieku młodzieńczym (od 12 do <18 lat). Okres półtrwania w populacji dzieci i młodzieży był wydłużony od 1,3- do 1,5-krotnie, zarówno w przypadku zastosowania jednostopniowego testu wykrzepiania, jak i testu chromogennego. U dzieci w wieku poniżej 12 lat średni klirens (w oparciu o masę ciała) produktu leczniczego Adynovi był wyższy, a średni okres półtrwania był krótszy niż u dorosłych.

U dzieci w wieku poniżej 12 lat może być wymagana wyższa dawka produktu leczniczego.

4.1.2. EMA - Plan badań pediatrycznych

Na stronie EMA odnaleziono informacje dotyczące planu badań pediatrycznych³ (ang. Paediatric Investigation Plan, PIP), którym został objęty produkt leczniczy Adynovi. Plan obejmuje populację pacjentów pediatrycznych od urodzenia do 18 roku życia. Przewidywana data zakończenia planu badań pediatrycznych to październik 2024 roku. W ramach planu ocenie poddanych zostanie 5 badań klinicznych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Badania objęte planem badań pediatrycznych

Numer badania	Opis metodyki
Badanie nr 1	Randomizowane, otwarte, 2-ramienne badanie z udziałem dorosłych i młodzieży, wcześniej leczonych pacjentów (ang. previously treated patients, PTPs) płci męskiej z ciężką hemofilią A, mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i parametrów farmakokinetycznych (PK) pegylowanego rekombinowanego czynnika VIII (BAX 855) w profilaktyce i leczeniu krwawień.
Badanie nr 2	Otwarte, jednoramienne badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu BAX 855 u dorosłych i dzieci PTPs płci męskiej, z ciężką hemofilią A, poddawanych planowym poważnym lub mniejszym pilnym zabiegom chirurgicznym, stomatologicznym lub innym inwazyjnym procedurom.
Badanie nr 3	Otwarte, jednoramienne badanie z udziałem pediatrycznych PTP w wieku poniżej 12 lat z ciężką hemofilią A mające na celu ocenę bezpieczeństwa, immunogenności, skuteczności i parametrów PK BAX 855 w profilaktyce krwawień.
Badanie nr 3	Otwarte, randomizowane, jednoramienne badanie mające na celu ocenę bezpieczeństwa, w tym immunogenności i skuteczności BAX 855 u wcześniej nieleczonych pacjentów (ang. previously untreated patients, PUP) w wieku poniżej 6 lat z ciężką hemofilią A.
Badanie nr 5	Prospektywne, otwarte badanie mające na celu dalszą ocenę bezpieczeństwa, w tym długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności BAX 855 do stosowania profilaktycznego, w tym u dzieci i dorosłych PTP z ciężką hemofilią A z innych badań BAX 855 i pacjentów nieleczonych wcześniej BAX 855.

4.1.3. Rejestracja w USA – FDA

Razem z Zleceniem MZ przekazano Agencji pismo Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej uzasadniające zaproponowane zmiany. W piśmie Konsultant m.in. wskazał, że populację rejestracyjną dla tego leku dopuszczoną przez FDA stanowią wszyscy pacjenci z hemofilią A niezależnie od wieku. Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dot. rejestracji produktu leczniczego Adynovate (rurioktokog alfa pegol) przez FDA.

Pierwotna rejestracja produktu leczniczego Adynovate w USA nastąpiła w 2015 roku, we wskazaniu: „Leczenie i kontrola epizodów krwawień u młodzieży i dorosłych w wieku 12 lat i starszych chorych na hemofilię A. Rutynowa profilaktyka w celu zmniejszenia częstości epizodów krwawień u młodzieży i dorosłych w wieku 12 lat i starszych chorych na hemofilię A.”.

³ Paediatric Investigation Plan https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0302/2021-ema-decision-11-august-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf [dostęp: 27.09.2023 r.]

Zgodnie z obecnie aktualnym (stan na 08/2023) dokumentem zawierającym najważniejsze informacje dotyczące stosowania leku – HPI⁴ (ang. Highlights of prescribing information) lek Adynovate jest wskazany do stosowania u dzieci i dorosłych z hemofilią A:

- w leczeniu na żądanie i kontroli epizodów krwawień;
- postępowaniu okołoperacyjnym;
- rutynowej profilaktyce mającej na celu zmniejszenie częstości epizodów krwawień.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dot. stosowania Adynovate (rurioktokogu alfa pegol) u dzieci w wieku poniżej 12 r.ż. zawarte w HPI Adynovate.

Dawkowanie – rutynowa profilaktyka

Dzieciom (<12 lat) należy podawać lek w dawce 55 j.m./kg dwa razy w tygodniu, maksymalnie 70 j.m./kg.

Stosowanie leku w poszczególnych populacjach

Populacja pediatryczna

Badania bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzono u 91 wcześniej leczonych pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 roku do <18 lat, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu Adynovate w ramach rutynowej profilaktyki, leczenia epizodów krwawień na żądanie lub postępowania w okresie okołoperacyjnym. Do badania bezpieczeństwa i skuteczności leku u dorosłych i młodzieży włączono młodzież w wieku od 12 do <18 lat (n=25), a do badania pediatrycznego włączono pacjentów w wieku <12 lat (n=66). Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Adynovate w rutynowej profilaktyce i leczeniu epizodów krwawień były porównywalne u dzieci i dorosłych. Badania farmakokinetyczne u dzieci (<12 lat) wykazały większy klirens, krótszy okres półtrwania i niższy inkrementalny odzysk czynnika VIII w porównaniu z dorosłymi. Ponieważ wykazano, że klirens (w przeliczeniu na kg masy ciała) jest większy u dzieci (< 12 lat), w tej populacji może być konieczne dostosowanie dawki lub częstsze dawkowanie w przeliczeniu na kg masy ciała.

Badanie kliniczne dotyczące rutynowej profilaktyki z udziałem dzieci (<12 lat)

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu ADYNOVATE oceniano w sumie u 73 pediatrycznych PTP chorych na ciężką hemofilię A, spośród których 66 pacjentów (32 pacjentów w wieku < 6 lat i 34 pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat) otrzymywało dawkowanie w oddzielnym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży. Schemat profilaktyczny obejmował 40 do 60 j.m./kg masy ciała produktu Adynovate dwa razy w tygodniu, przy średniej (SD) dawce 51,1 j.m./kg (5,5). Mediana [średnia] całkowitego ABR wyniosła 2,0 [3,61] dla 66 pacjentów w leczonej populacji, a mediana [średniego] ABR dla epizodów krwawień spontanicznych i krwawień do stawów wyniosła 0 [odpowiednio 1,18 i 1,12]. Spośród 66 pacjentów leczonych profilaktycznie u 25 (38%) nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, u 44 (67%) nie wystąpiły epizody samoistnego krwawienia, a u 48 (73%) nie wystąpiły żadne epizody krwawienia do stawów.

Spośród 70 epizodów krwawień zaobserwowanych podczas badania z udziałem dzieci i młodzieży 82,9% udało się opanować za pomocą 1 wlewu, a 91,4% za pomocą 1 lub 2 wlewów. Kontrola krwawienia została oceniona jako doskonała lub dobra w 63 z 70 (90%) epizodów krwawienia. Definicje „doskonały” i „dobry” w badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie uległy zmianie w porównaniu z prowadzonym wcześniej badaniem klinicznym dotyczącym profilaktyki u młodzieży i dorosłych.

W przedłużonym badaniu z udziałem pacjentów dorosłych i dzieci oceniano bezpieczeństwo i skuteczność schematu leczenia profilaktycznego u 216 wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A. Większość pacjentów ukończyła badanie z udziałem dorosłych i młodzieży lub badanie przeprowadzone u dzieci. Podobną skuteczność odnotowano w badaniu fazy przedłużonej.

⁴ HPI Adynovate: <https://www.fda.gov/media/94470/download?attachment> [dostęp: 28.09.2023 r.]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią

Produkt leczniczy Adynovi, były przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu populacji pediatrycznej w 2021 roku. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Rekomendacje Agencji dotyczące ocenianych technologii

Nr i data wydania	Ocena Agencji
Adynovi (rurioctocog alfa pegolum)	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2021 z dnia 4 października 2021 roku⁵	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum).
Rekomendacja nr 117/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa AOTMiT⁶	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adynovi (rurioctocogum alfa pegolum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” na zaproponowanych warunkach.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r., technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). Często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, jest nią najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care, BSC) lub technologie o skuteczności placebo.

Według wytycznych klinicznych u pacjentów z ciężką hemofilią A należy prowadzić terapię profilaktyczną, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom, które jest finansowane w Polsce. W opinii Agencji za komparator należy uznać obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.15. czynniki VIII (osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane oraz o przedłużonym działaniu). Według raportu refundacyjnego NFZ za styczeń–lipiec 2023 r. w programie rzeczywiście stosowane były produkty lecznicze Advate (otokog alfa) oraz NovoEight (turoktokog alfa).

⁵https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/108/SRP/U_45_262_04102021_s_117_Adynovi_rurioctocogum_alfa_pegolum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

⁶https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/108/REK/2021_10_08_BP_RP_nr_117_2021_Adynovi_publicacja_REOPTR.pdf [dostęp: 07.06.2023 r.]

5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac analitycznych otrzymano 3 opinie eksperckie od: prof. dr hab. n. med. Jana Romana Styczyńskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Pawła Łaguny Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz prof. dr hab. n. med. Walentyny Balwierz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej ws. zmian w ocenianym programie lekowym B.15. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe odpowiedzi ekspertów dotyczące zasadności wprowadzenia proponowanych zmian w programie lekowym. Kolejno przedstawiono odpowiedzi na szczegółowe pytania zadane przez analityków Agencji. Należy podkreślić, że w formularzu do ekspertów pominięto konieczność przedstawienia opinii na temat zmian o charakterze porządkującym/formalnym.

Tabela 8. Opinie eksperckie dotyczące zasadności wprowadzenia proponowanych zmian do programu lekowego

Lp.	prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej		prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej		Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
	Zmiana zasadna TAK/NIE	Uzasadnienie	Zmiana zasadna TAK/NIE	Uzasadnienie	Zmiana zasadna TAK/NIE	Uzasadnienie
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy						
1.	TAK	„Koncentraty czynników krzepnięcia rekombinowane o przedłużonym działaniu mogą być stosowane od 1 dnia życia.”	TAK	„Koncentraty czynników krzepnięcia rekombinowane o przedłużonym działaniu mogą być stosowane od 1 dnia życia.”	TAK	„Koncentraty czynników krzepnięcia rekombinowane o przedłużonym działaniu mogą być stosowane od 1 dnia życia.”
2.	TAK	„Koncentraty czynników krzepnięcia rekombinowane o przedłużonym działaniu mogą być stosowane od 1 dnia życia.”	TAK	„Koncentraty czynników krzepnięcia rekombinowane o przedłużonym działaniu mogą być stosowane od 1 dnia życia.”	TAK	„Koncentraty czynników krzepnięcia rekombinowane o przedłużonym działaniu mogą być stosowane od 1 dnia życia.”

Eksperti jednogłośnie uznali czynniki rekombinowane za najtańszą technologię aktualnie stosowaną w ocenianym wskazaniu. Jako technologię najskuteczniejszą aktualnie stosowaną w ocenianym wskazaniu eksperci wskazali emicizumab.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	Dzieci (od 1. dnia życia do 12 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii A Leczone w ramach modułu 1.1 programu	
	czynniki rekombinowane (wszyscy, poza przyjmującymi emicizumab / -)	czynnik rekombinowany (wszyscy, poza przyjmującymi emicizumab / -)
	czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (- / większość)	czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (- / większość)
	emicizumab (w Polsce łącznie 23 dzieci w wieku do 18 lat otrzymuje emicizumab / -)	emicizumab (w Polsce łącznie 23 dzieci w wieku do 18 lat otrzymuje emicizumab / -)

Dzieci (od 1. dnia życia do 12 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii A Leczone w ramach modułu 1.2 programu	
czynniki rekombinowane (wszyscy, poza przyjmującymi emicizumab / -)	czynniki rekombinowane (wszyscy, poza przyjmującymi emicizumab / -)
czynniki rekombinowane o przedłużonym działaniu (- / większość)	czynniki rekombinowane o przedłużonym działaniu (- / większość)
emicizumab (w Polsce łącznie 23 dzieci w wieku do 18 lat otrzymuje emicizumab / -)	emicizumab (w Polsce łącznie 23 dzieci w wieku do 18 lat otrzymuje emicizumab / -)

Tabela 10. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	„Łaguna i wsp. Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Przegląd Pediatriczny; 2022, 51(1).”	„Łaguna i wsp. Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Przegląd Pediatriczny; 2022, 51(1).”	„Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Przegląd Pediatriczny No 1 / 2022”
Inne uwagi	Brak uwag dot. rurioktokogu alfa pegol.	Brak uwag dot. rurioktokogu alfa pegol.	-

6. Rekomendacje kliniczne

W celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dot. postępowania w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A w dniach 25-26.09.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Agency for Healthcare Research and Quality, <https://www.ahrq.gov/>;
- Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, <https://www.ahcdo.org.au/>;
- British Society for Haematology, <https://b-s-h.org.uk/>;
- European Association for Haemophilia and Allied Disorders, <https://www.eahad.org/>;
- European Haemophilia Consortium, <https://www.ehc.eu/>;
- European Haemophilia Network, <https://www.euhanet.org/>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- Haemophilia Foundation Australia, <https://www.haemophilia.org.au/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Nordic Hemophilia Council, <https://www.nordhemophilia.org/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, <https://pthit.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <https://ptohd.pl/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>.
- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, <https://www.ukhcd.org/guidelines/>;
- World Federation of Hemophilia, <https://wfh.org/>.
- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „haemophilia”, „hemophilia”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus” lub „hemofilia”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

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

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 6 dokumentów, w których omówiono leczenie chorych na hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII oraz z obecnością inhibitorów: wytyczne polskie (PTHiT 2016, PTOiHD 2022), wytyczne światowe (WFH 2020), amerykańskie (MASAC 2022) oraz brytyjskie (BSH 2020, UKHCDO 2016). W pracach PTOiHD 2022 oraz BSH 2020 przedstawiono zalecenia dot. leczenia hemofilii w populacji pediatrycznej, natomiast w treści pozostałych publikacji nie wskazywano na konkretną populację, do której odnosiły się wytyczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

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

- ✓ koncentraty FVIII i FIX wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczopochodne czynniki krzepnięcia),
- ✓ koncentraty FVIII i FIX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (rekombinowane czynniki krzepnięcia),
- ✓ **koncentraty FVIII i FIX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (extended half-life; EHL)**,
- ✓ 1-deamino-8-D-arginino wazopresyna (DDAVP), czyli desmopresyna,
- ✓ leki wspomagające: kwas traneksamowy (tranexamic acid; TXA) i miejscowe środki hemostatyczne.

Podstawą nowoczesnego leczenia hemofilii jest długoterminowa profilaktyka krwawień, rozpoczęta w pierwszych latach życia. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że w porównaniu z leczeniem według zasady „na żądanie”, długoterminowa profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką hemofilią A z zastosowaniem rFVIII prowadzi do zmniejszenia częstości krwawień, ograniczenia rozwoju artropatii oraz podniesienia jakości życia zależnej od zdrowia.

Wyróżnia się cztery podstawowe modele długoterminowej profilaktyki w hemofilii A: model szwedzki, model holenderski, model kanadyjski i amerykański

1) W modelu szwedzkim profilaktykę rozpoczyna się na przełomie 1. i 2. roku życia przed wystąpieniem pierwszego istotnego klinicznie krwawienia.

2) W modelu holenderskim średni wiek rozpoczęcia profilaktyki wyniósł 3,9 roku.

o Wytyczne odnośnie do wyboru koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych stosowanych w leczeniu chorych na hemofilię A:

- W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów.
- Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.
- W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda.
- Lekiem hemostatycznym z wyboru w leczeniu krwawień u chorych na łagodną hemofilię A jest desmopresyna. Jeśli odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca lub występują przeciwwskazania do stosowania desmopresyny, lub pojawiają się działania niepożądane po jej zastosowaniu, włącza się leczenie substytucyjne.
- Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone (zawiera FVIII i FIX) i krioprecypitat (zawiera FVIII, ale nie zawiera FIX) nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne.
- W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo.
- W 2014 roku w USA, Kanadzie, Australii i Japonii zarejestrowano dwa **koncentraty o przedłużonym czasie półtrwania**: 1) rFVIII połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (recombinant factor VIII fusion to FcIG; rFVIII-Fc, efmoroctocogum alfa) oraz 2) rekombinowany czynnik IX połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G. Zarejestrowanie obu leków było poprzedzone intensywnymi badaniami klinicznymi, w których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo obydwu koncentratów w profilaktyce i leczeniu krwawień u młodocianych i dorosłych chorych na hemofilię A i B, uprzednio leczonych koncentratami czynników krzepnięcia.

Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samodzielnemu krwawieniu do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje różnych form leczenia substytucyjnego w hemofilii:

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

^{*}długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku;

^{**}duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe.

- o Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A:
 - U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień.
 - U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A, u którego nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej.

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U każdego chorego na ciężką hemofilię A z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzyczłonowej profilaktyki krwawień. • U części pacjentów objętych długoterminową profilaktyką krwawień, u których nie występują żadne samoistne krwawienia i których fenotyp krwotoczny określa się jako łagodny, można rozważyć zakończenie regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej. U pacjentów takich należy stosować okresową profilaktykę krwawień w sytuacjach zwiększonej aktywności fizycznej, kiedy ryzyko wystąpienia krwawień zwiększa się. • Jeśli po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają się krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Powrót do długoterminowej profilaktyki jest szczególnie wskazany, gdy krwawienia uniemożliwiają kontynuowanie edukacji lub podjęcie pracy zawodowej. • Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII i FIX w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii A: podawanie FVIII w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień, U części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część pacjentów będzie wymagała większych dawek lub ich częstszego podawania. • Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia). • Jeśli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia (breakthrough bleeding), należy rozważyć zmianę schematu profilaktyki (np. zmniejszenie odstępów między wstrzyknięciami) albo zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia, np. przed okresami zwiększonej aktywności fizycznej. • Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u pacjentów nieobjętych profilaktyką. Częste krwawienia w trakcie długoterminowej profilaktyki świadczą o braku skuteczności zastosowanej formy terapii i są wskazaniem do modyfikacji schematu profilaktycznego. Dodatkowo, należy w takiej sytuacji upewnić się, że nie doszło do pojawienia się inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia. • Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta. Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów. • Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FVIII lub FIX, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii. • W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci powinni być poddawani regularnym (nie rzadziej niż co 6–12 miesięcy) badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. • Z chwilą wprowadzenia do leczenia w Polsce koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu, Grupa ds. Hemostazy PTHiT ogłosi swoje stanowisko w sprawie ich wykorzystania w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A i B. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie występuje.</i></p>
<p>PTOiHD 2022 (Polska)</p>	<p>Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A</p> <p>Wielodyscyplinarną, kompleksową opiekę nad dziećmi chorymi na hemofilię prowadzi w Polsce 15 ośrodków leczenia wrodzonych skaz krwotocznych, zlokalizowanych najczęściej przy klinikach hematologii i onkologii dziecięcej.</p> <p>o Podstawy opieki nad dziećmi z wrodzonymi osoczymi skazami krwotocznymi:</p> <p>Podstawowym elementem opieki nad dziećmi z hemofilią A w profilaktyce i w leczeniu krwawień jest uzupełnianie niedoboru brakującego czynnika krzepnięcia. Ogólne zasady postępowania substytucyjnego sprowadzają się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyboru odpowiedniego preparatu, • ustalenia właściwej dawki, tak aby po przetoczeniu aktywność brakującego czynnika w osoczu biorcy wzrosła do granic zapewniających hemostazę, • powtarzania przetoczeń w odpowiednich odstępach czasu. <p>o Ogólne zasady postępowania terapeutycznego w hemofilii A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII lub IX, preparaty omijające, takie jak aPCC i rFVIIa, oraz emicizumab. • W ciężkiej postaci hemofilii postępowaniem z wyboru jest profilaktyczne, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom. • Według aktualnego programu NFZ rozróżnia się pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień. Pierwotna profilaktyka krwawień dotyczy dzieci z nowym rozpoznaniem ciężkiej postaci hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikiem krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. r.ż. Wtórna profilaktykę krwawień prowadzi się u dzieci chorych na hemofilię A od 1. dnia życia do ukończenia 18. r.ż., po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów.

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Postępowanie u dzieci z ciężką postacią hemofilii A: <ul style="list-style-type: none"> • Standardem postępowania w tej grupie pacjentów jest spersonalizowana profilaktyka oparta na wyniku indywidualnej analizy farmakokinetyki czynnika krzepnięcia stosowanego u danego pacjenta. Ten sposób postępowania pozwala na zrealizowanie podstawowego celu profilaktyki, którym jest umożliwienie chorym na hemofilię prowadzenia zdrowego trybu życia i aktywności fizycznej o jakości porównywalnej z ludźmi zdrowymi. W Polsce ramy takiego postępowania wyznacza Terapeutyczny Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia „Profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B” – załącznik B.15. Program zezwala w profilaktyce pierwotnej i wtórnej na stosowanie dawki do 700 j./kg m.c./28 dni w zależności od wyników indywidualnej analizy farmakokinetyki brakującego czynnika krzepnięcia oraz od aktualnej aktywności ruchowej chorego dziecka. • Należy pamiętać, że w przypadku wystąpienia krwawienia u pacjenta w trakcie profilaktyki interwencyjnie należy stosować ten sam preparat VIII czynnika krzepnięcia co w profilaktyce. ○ Postępowanie u dzieci z umiarkowaną i łagodną postacią hemofilii A: <ul style="list-style-type: none"> • Standardem postępowania jest leczenie krwawień na żądanie. Prowadzenie profilaktyki krwawień możliwe jest także u chorych z umiarkowaną postacią hemofilii A, ale wyłącznie w szczególnych przypadkach i za zgodą Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w „Programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. • Zasady dawkowania czynników osoczowych u dzieci chorych na hemofilię A: Na podstawie doświadczeń w stosowaniu koncentratów czynników stwierdzono, że u pacjentów z hemofilią A po przetoczeniu 1 jednostki czynnika VIII na 1 kg m.c. aktywność VIII:C zwiększa się przeciętnie o 2% normy. Przy obliczaniu dawki można się posłużyć więc wzorem: Dawka czynnika VIII (liczba jednostek czynnika VIII) = masa ciała (kg) × pożądany wzrost aktywności cz. VIII (% normy) × 0,5. ○ Profilaktyka za pomocą czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania: <ul style="list-style-type: none"> • W profilaktyce z zastosowaniem SHL (ang. standard half-life) trzeba pamiętać, że najmłodszy chory z hemofilią A wymagają wstrzyknięć dożylnych koncentratu nawet co drugi dzień. Tym samym dla pacjentów bardzo istotny jest dostęp do naczyń obwodowych, co szczególnie u najmłodszych i ich opiekunów jest bardzo obciążające. Leczenie to może się wiązać z poczuciem utraty wolności, niezależności i ograniczenia istotnych aktywności, co wpływa na niską ocenę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. health-related quality of life – HRQoL). Odpowiedzią na te niedogodności było wytworzenie koncentratów o wydłużonym czasie półtrwania (ang. extended plasma half-life products – EHL). Jest to grupa preparatów rekombinowanych czynników krzepnięcia (ang. recombinant clotting factor – rCF), których czas półtrwania (T1/2) wydłużono co najmniej 1,3-krotnie w porównaniu z koncentratami SHL. • W opublikowanych badaniach klinicznych oraz doświadczeniach z codziennej praktyki udowodniono podobną skuteczność rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu w zapobieganiu i leczeniu krwawień oraz profilaktyce okołozabiegowej, a także bezpieczeństwo EHL w porównaniu z dłuższymi stosowanymi SHL. Warto jednak zaznaczyć, że Europejska Agencja Leków nie dopuściła do stosowania u dzieci < 12. r.ż. wszystkich pegylowanych preparatów o wydłużonym czasie półtrwania obecnie zarejestrowanych dla dorosłych (w tym ruriotog alfa pegol: Adynovi). • Przechodząc z profilaktyki SHL na profilaktykę EHL, zazwyczaj zmniejsza się częstość dawkowania czynnika VIII z 3 do 2 razy w tygodniu. • Pełna realizacja nowo zdefiniowanych celów leczenia profilaktycznego EHL, z uwagi na wydłużony czas półtrwania oraz wyższe trough level, stanowi bardzo dobry wybór, choć jak dotychczas niedostępny dla polskich dzieci. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
WFH 2020 (światowe)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia hemofilii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z hemofilią A o ciężkim fenotypie (należy zauważyć, że może to obejmować pacjentów z umiarkowaną hemofilią o ciężkim fenotypie), WFH zaleca profilaktykę przez cały czas, ale profilaktyka powinna być zindywidualizowana, biorąc pod uwagę fenotyp krwawienia u pacjenta, stan stawów, indywidualną farmakokinetykę oraz samoocenę i preferencje pacjenta. • W przypadku pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A, WFH zaleca wczesne rozpoczęcie profilaktyki z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia (standardowy lub wydłużony okres półtrwania FVIII) lub inny(e) środek(ki) hemostatyczny(e), najlepiej przed 3 rokiem życia, w celu zapobiegania samoistnemu i przełomowemu krwawieniu, w tym krwawieniu do stawów. • W przypadku pacjentów z ciężką hemofilią o fenotypie A, zwłaszcza dzieci, WFH zaleca regularną, długoterminową profilaktykę jako standard postępowania w celu zapobiegania wylewom krwi do stawów, krwawieniom spontanicznym oraz przełomowym oraz w celu utrzymania zdrowego układu mięśniowo-szkieletowego i poprawy jakości życia. Gdy profilaktyka nie jest możliwa, terapia epizodyczna jest niezbędnym leczeniem ostrych krwotoków, ale nie zapobiega długotrwałemu uszkodzeniu stawów • W przypadku pacjentów z ciężką hemofilią A, stosujących koncentraty EHL FVIII, WFH zaleca profilaktykę za pomocą koncentratów czynnika krzepnięcia EHL, aby zapobiec krwawieniom stawowym oraz samoistnym i przełomowym krwawieniom oraz zachować funkcję stawów. <p>○ Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka polega na dożylnym podawaniu koncentratu czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu.

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniom stawów, co powinno być celem terapii, i pozwala zachować prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego (poziom 2). • U pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami, szczególnie do tych samych stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę przez 4 do 8 tygodni, żeby przerwać cykl krwawień. Może być to połączone z intensywną fizjoterapią lub synowiortezą. • Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednakże zmniejsza częstotliwość krwawień i może spowolnić progresję choroby stawów i poprawić jakość życia. <p>○ Sposób podania i schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie istnieją dwa protokoły profilaktyczne, dla których dostępne są dane długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Protokół z Malmö: 25–40 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A. ✓ Protokół z Utrechtu: 15–30 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A. • Czasami nawet na obszarze jednego kraju wykorzystywane są różne protokoły podawania czynn ka. Nadal istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu. • Protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia. • Jedną z możliwości leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego. • Leczenie profilaktyczne najlepiej stosować rano, aby zabezpieczyć okresy największej aktywności pacjenta. • Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest wskazane przed podjęciem aktywności o zwiększonym ryzyku urazu (poziom 4). <p>○ Leki hemostatyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do leczenia hemofilii i innych dziedzicznych skaz krwotocznych WFH zdecydowanie zaleca stosowanie koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia, a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza (poziom 5). • WFH nie sugeruje preferowania koncentratów rekombinowanych wobec koncentratów uzyskiwanych z osocza. Wybór między tymi klasami produktu musi być dokonany zgodnie z lokalnymi kryteriami. • Koncentraty czynnika VIII są w hemofilii A lekami z wyboru. Dawkowanie/ podawanie: W przypadku braku inh bitora, każda jednostka czynnika VIII na kilogram masy ciała podana we wlewie dożylnym podnosi poziom czynnika VIII w osoczu o około 2 j.m./dl. (poziom 4). Okres półtrwania czynnika VIII wynosi około 8–12 godzin. Poziom czynnika u pacjenta należy zmierzyć 15 minut po infuzji, aby zweryfikować obliczoną dawkę (poziom 4). Czynnik VIII powinien być podawany w powolnym wlewie dożylnym z szybkością nieprzekraczającą 3 ml na minutę u dorosłych i 100 jednostek na minutę u małych dzieci, lub według zaleceń podanych w ulotce produktu (poziom 5). Wlew ciągły pozwala unknąć wahań poziomu czynnika i jest uważany przez niektórych za korzystniejszy i wygodniejszy. Jednakże pacjenci muszą być często monitorowani z powodu możliwości awarii pompy (poziom 3). Wlew ciągły może prowadzić do redukcji całkowitej ilości zużywanych koncentratów czynnika krzepnięcia i może być bardziej opłacalny u pacjentów z ciężką hemofilią. To porównanie opłacalności może zależeć od dawek użytych do wlewów ciągłych i do wlewów bolusów koncentratu. Dawkę do wlewu ciągłego ustala się w oparciu o częste badania poziomu czynnika oraz wyliczony klirens. • Pacjenci z hemofilią, którzy przechodzą z koncentratów czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania na koncentraty czynników krzepnięcia o wydłużonym okresie półtrwania, zwykle wymagają zmniejszenia częstości dawkowania, ale produkty EHL można również stosować w celu utrzymania wyższych poziomów minimalnych w celu optymalizacji profilaktyki. <p>○ Inne produkty osoczopochodne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WFH popiera preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. Powodem są obawy związane z ich jakością i bezpieczeństwem pacjentów. Jednakże WFH zdaje sobie sprawę, że są one nadal często stosowane w wielu krajach na świecie, gdzie są jedynymi osiągalnymi i dostępnymi finansowo opcjami leczenia (poziom 5). • Krioprecypitat i świeżo mrożone osocze nie są poddawane procedurom inaktywacji wirusów (takim jak podgrzewanie i traktowanie detergentami), co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych. Przy wielokrotnych infuzjach ryzyko jest istotne. • W leczeniu hemofilii A krioprecypitat jest lekiem preferowanym w stosunku do świeżo mrożonego osocza (poziom 4). • Świeżo mrożone osocze – ze względu na obawy związane z jego jakością oraz bezpieczeństwem stosowania nie zaleca się podawania osocza, jeżeli dostępne są inne możliwości leczenia (poziom 4). • Krioprecypitat – ze względu na obawy dotyczące jakości krioprecypitatu i bezpieczeństwa pacjentów, jego stosowanie w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych nie jest zalecane i może być uzasadnione tylko w sytuacjach, kiedy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne (poziom 4). <p>○ Inne opcje farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wielu przypadkach duże zastosowanie mogą mieć inne leki, takie jak: desmopresyna, kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> <u>Poziomy dowodów naukowych (według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011):</u></p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Poziom 1 rekomendacja</i> wydana w oparciu o systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku; • <i>Poziom 2 rekomendacja</i> wydana w oparciu o badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem; • <i>Poziom 3 rekomendacja</i> wydana w oparciu o nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne; • <i>Poziom 4 rekomendacja</i> wydana w oparciu o serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi. <p><i>Siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano.</i></p> <p><i>WFH nie popiera żadnego konkretnego produktu leczniczego ani producenta; wszelkie odniesienia do nazwy produktu nie stanowią poparcia ze strony WFH.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Jedynym źródłem finansowania tych wytycznych była WFH.</i></p>
<p>MASAC 2022 (USA)</p>	<p><u>Dokument MASAC 267 – Zalecenia MASAC dotyczące profilaktyki hemofilii A z inhibitorami i bez nich</u></p> <p>W związku z wykazanymi korzyściami z profilaktyki rozpoczętej w młodym wieku u osób z hemofilią A, MASAC zaleca, aby profilaktyka była uważana za standardową terapię dla osób z ciężką postacią hemofilii A lub B (czynnik VIII lub czynnik IX <1%), w tym z inhibitorami. Leczenie profilaktyczne można również rozważyć w przypadku hemofilii umiarkowanej i łagodnej z ciężkim fenotypem. Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć wcześniej (przed wystąpieniem częstych krwawień).</p> <p>Światowa Federacja Hemofilii podaje szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki, które popiera MASAC. W szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktykę należy rozpocząć we wczesnym wieku, najlepiej przed ukończeniem 3 roku życia i przed drugim krwawieniem do stawu; można rozważyć profilaktykę w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, aby zmniejszyć częstość występowania krwotoku śródczaszkowego. • Profilaktyka powinna być zindywidualizowana (poprzez dostosowanie dawki i/lub częstotliwości podania) i wystarczająca do zapobiegania wszystkim krwawieniom przez cały czas. • Opcje profilaktyki obejmują standardowy czynnik osoczo pochodny, czynnik rekombinowany o standardowym okresie półtrwania; czynnik rekombinowany o przedłużonym okresie półtrwania i substytucję beczynnikiemową. <p>Profilaktyka czynnikowa:</p> <p>Istnieje kilka strategii profilaktyki uwzględniających wiek inicjacji, wybór produktu, częstość podawania i dostęp żylny. Wiek rozpoczęcia profilaktyki zależy również od przebiegu klinicznego, dostępu żylnego i celu leczenia. Optymalne wyniki są związane z młodym wiekiem inicjacji.</p> <p>Do profilaktyki hemofilii A bez inhibitorów dopuszczono kilka produktów zastępujących czynnik. Opcje obejmują zarówno wymianę czynnika pochodzenia osocznego, jak i rekombinowanego. Produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania. Jedynym zatwierdzonym produktem niebędącym substytutem czynnika jest emicizumab (humanizowane, bispecyficzne przeciwciało monoklonalne, zatwierdzone do profilaktyki u osób w każdym wieku z hemofilią A z inhibitorami lub bez inhibitorów). W niektórych przypadkach leki omijające mogą być stosowane profilaktycznie u pacjentów z inhibitorami, ale w przypadku pacjentów z hemofilią A i inhibitorami ta strategia jest mniej skuteczna niż profilaktyka emicizumabem.</p> <p>Istnieją różne strategie profilaktyki czynnikowej w zależności od dawki i częstości podawania, które można dostosować indywidualnie do pacjenta. Dawkowanie i częstość mogą być zindywidualizowane/dostosowane na podstawie badań farmakokinetycznych. Profilaktykę można rozpocząć od strategii zwiększania dawki, zaczynając od podania raz w tygodniu, a następnie zwiększając ją w razie potrzeby w zależności od częstości krwawień.</p> <p>Czynniki o standardowym okresie półtrwania w profilaktyce w hemofilii A podawane są 2-4 razy w tygodniu, podczas gdy czynniki o przedłużonym okresie półtrwania w profilaktyce są zwykle podawane 1-3 razy w tygodniu. Cele terapii obejmują minimalne poziomy czynnika wynoszące co najmniej 1% (>3-5% lub więcej, jeśli to możliwe) oraz minimalne samoistne krwawienie lub jego brak.</p> <p>Po rozpoczęciu profilaktyki może być konieczne kontynuowanie wybranej terapii przez całe życie. Powody przerwania profilaktyki obejmują: powstanie inhibitora podczas profilaktyki czynnikowej (brak odpowiedzi na czynnik VIII lub IX) oraz preferencje pacjenta za zgodą lekarza.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie przedstawiono</i></p> <p><i>Materiał udostępniony wyłącznie w celach informacyjnych. Narodowa Fundacja Hemofilii nie udziela porad lekarskich ani nie zajmuje się praktyką lekarską. Narodowa Fundacja Hemofilii w żadnym wypadku nie zaleca szczególnego leczenia dla określonych osób, a we wszystkich przypadkach zaleca konsultację z lekarzem lub lokalnym ośrodkiem leczenia przed podjęciem jakiegokolwiek leczenia.</i></p>
<p>BSH 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania profilaktycznej wymiany czynnika u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię A</u></p> <p>Podstawowym celem leczenia hemofilii jest zapobieganie krwawieniom; zwykle osiąga się to poprzez profilaktykę. W Wielkiej Brytanii profilaktykę rozpoczyna się w coraz młodszy wieku, a niektórzy dorośli, którzy nie stosowali profilaktyki jako dziecko, rozpoczynają profilaktykę w późniejszym życiu, aby zachować funkcje układu mięśniowo-szkieletowego.</p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Profilaktyka pierwotna: rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, najpóźniej przed drugim krwawieniem do stawu lub w wieku 3 lat, przy braku udokumentowanej choroby stawów.</p> <p>Profilaktyka wtórna: rozpoczyna się po dwóch lub więcej krwawieniach do stawów, ale przed wystąpieniem potwierdzonej choroby stawów. Jest prawdopodobne, że te krwawienia spowodowały subkliniczną, ale ustaloną, nieodwracalną chorobę stawów. Profilaktyka ma na celu ograniczenie konsekwencji tego uszkodzenia poprzez zapobieganie dalszemu krwawieniu, maksymalizację funkcji w perspektywie długoterminowej.</p> <p>Profilaktyka trzeciorzędowa: rozpoczyna się po wystąpieniu klinicznie/radiologicznie widocznej choroby stawów i ma na celu spowolnienie postępu choroby stawów, zmniejszenie bólu i utrzymanie jakości życia. Nie może jednak odwrócić ustalonej choroby stawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Rekomendacje dotyczące celu profilaktyki w postępowaniu z osobą chorą na hemofilią: <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie dzieci z ciężką hemofilią powinny otrzymać profilaktykę pierwotną (klasa 1A). • Profilaktykę pierwotną należy rozważyć u wszystkich dzieci z wyjściowym stężeniem czynnika krzepnięcia 1-3 j.m./dl. (klasa 2C). • Profilaktykę należy zaproponować każdemu choremu, u którego wystąpiło jedno lub więcej samoistnych krwawień do stawów (klasa 2C) lub u którego stwierdzono uszkodzenie stawów w wyniku wylewów krwi do stawów, czemu towarzyszy ciągle krwawienie (klasa 1B). ○ Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia pierwotnej profilaktyki u dzieci z ciężką hemofilią: <ul style="list-style-type: none"> • U osoby z ciężką hemofilią z wyjściowym poziomem czynnika krzepnięcia 1–3 j.m./dl profilaktykę pierwotną należy rozpocząć przed lub bezpośrednio po pierwszym krwawieniu do stawu. Zwykle będzie to miało miejsce w czasie chodzenia, w wieku około 12 miesięcy, a na pewno przed ukończeniem 24 miesięcy (klasa 2C). • Po wstępnym leczeniu samoistnego krwotoku śródczaszkowego należy rozpocząć profilaktykę i kontynuować ją długoterminowo (klasa 1C). ○ Rekomendacje dotyczące wyboru produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> • Wybór produktu zastępującego czynnik krzepnięcia musi być podejmowany wspólnie z osobą chorą na hemofilię i/lub jej rodzicem/opiekunem prawnym (klasa 1C). • Zamiana produktów zastępujących czynnik może być dokonana u pacjentów z ponad 150 dniami ekspozycji i bez wcześniejszego inhibitora (klasa 1C). • Rekombinowane produkty FVIII EHL należy stosować zgodnie z opublikowanymi wytycznymi UKHCDO i stosować tylko wtedy, gdy zapewniają one wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu ze standardowymi produktami o okresie półtrwania (klasa 1C). ○ Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia profilaktyki u dzieci: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktykę rozpoczętą ze zmniejszoną częstotliwością należy jak najszybciej rozszerzyć do profilaktyki pełnej natychmiast w przypadku jakiegokolwiek przełomowego wylewu krwi do stawu (klasa 1C). • Droga podania powinna być uzgodniona z rodzicem/opiekunem w zależności od łatwości dostępu żylnego, współpracy dziecka, możliwości technicznych i warunków socjalnych (klasa 2C). ○ Rekomendacje dotyczące wyboru najbardziej odpowiedniego schematu profilaktyki – farmakokinetyka: <ul style="list-style-type: none"> • Schemat profilaktyki nie powinien opierać się na docelowym maksymalnym i minimalnym stężeniu, ale powinien być dostosowany do zapobiegania krwawieniom u danej osoby w ramach jej zwykłego dziennego harmonogramu aktywności. W wielu przypadkach do osiągnięcia tego celu może być wymagane minimum >1 j.m./dl lub nawet >3 j.m./dl (klasa 2C). • Schemat profilaktyki powinien być zindywidualizowany, ustalony wspólnie z pacjentem i oparty na danych farmakokinetycznych, aktywności pacjenta i preferencjach pacjenta (klasa 2C). • W przypadku małych dzieci dawki należy zaokrąglić w górę do najbliższego rozmiaru fiołki, który zapobiega krwawieniu (klasa 2C). ○ Rekomendacje dotyczące czasu kontynuacji profilaktyki: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka przez całe życie powinna być standardem opieki i należy do niej zachęcać chorych. (klasa 1C). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – silna rekomendacja, autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości,</p> <p>2 – słaba rekomendacja, choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>C – niska, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</p> <p>B – umiarkowana, autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</p> <p>A – wysoka, autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BSH pokrył wydatki poniesione podczas pisania niniejszych wytycznych.</p>
UKHCDO 2016 (Wielka Brytania)	<p><u>Zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania w rutynowej praktyce klinicznej</u></p> <p>Przepisywanie koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania pacjentom wcześniej nieleczonym i leczonym minimalnie:</p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Sugerujemy, aby pacjentom wcześniej nieleczonym (PUP) zaproponować udział w badaniu, jeśli jest to możliwe, lub, do czasu uzyskania dalszych danych, rozpoczęcie leczenia produktem licencjonowanym dla PUP. • U pacjentów leczonych minimalnie w ciężkim stanie można rozważyć przejście na EHL-CFC (ang. coagulation factor concentrates - koncentraty czynników krzepnięcia) po 50 EDs. U pacjentów z umiarkowanym/lagodnym nasileniem można rozważyć zmianę leczenia po mniejszej liczbie EDs. • Pacjenci leczeni minimalnie powinni być badani na obecność inhibitora przed i po około 10 EDs po zmianie produktu. <p>Zmiana na koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przeprowadzić wstępną konsultację, aby realistycznie rozważyć potencjalne schematy z EHL-CFC. Pacjentów należy poinformować, że EHL-FVIII mogą nie pozwolić na zmniejszenie częstości infuzji u wszystkich osób. • Należy podać próbną dawkę EHL-CFC i uzyskać dane farmakokinetyczne w celu określenia zindywidualizowanego przyrostu odzysku i okresu półtrwania, tak aby można było zoptymalizować schemat leczenia. • Sugerujemy, aby pacjenci, u których w przeszłości był obecny inhibitor i odnotowano tolerancję na inhibitor w ciągu ostatniego roku, nie zmieniali CFC. • Po przejściu na EHL-CFC osoby powinny być obserwowane co 4 tygodnie, przez 3 miesiące, aby ocenić częstotliwość krwawień. Należy zmierzyć poziomy minimalne. Badanie przesiewowe na obecność inhibitorów należy wykonać po około 10 EDs i 3 miesiące po zmianie lub jeśli istnieją wskazania kliniczne. • Wszystkich pacjentów należy ocenić pod kątem skuteczności schematu w oparciu o roczny wskaźnik krwawień, przestrzeganie zaleceń, wygodę, punktację stawów i roczny koszt leczenia po 1 roku stosowania EHL-CFC. <p>Postępowanie w przypadku epizodów krwawienia za pomocą koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania w populacji dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opublikowane dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 12 lat są ograniczone. Oczekuje się danych dotyczących farmakokinetyki u małych dzieci z innymi czynnikami EHL-FVIII. Należy zachęcać rodziców do utrzymywania bliskiego kontaktu z ośrodkiem leczenia hemofilii w celu uzyskania porady dotyczącej postępowania w przypadku krwawień. Ciężkie krwawienia mogą wymagać dwóch infuzji EHL-FVIII pierwszego dnia. Ocena kliniczna i pomiar poziomów czynników mogą być korzystne, jeśli krwawienia nie ustąpią po dwóch infuzjach, w celu oceny ciężkości krwawienia i ustalenia optymalnego leczenia. Może być również wymagane badanie inhibitorów. • Leczenie epizodów krwawień u pacjentów przyjmujących EHL-CFC powinno opierać się na ciężkości krwawienia, stopniowej regeneracji, okresie półtrwania i wieku. • Pierwsza infuzja powinna podnieść FVIII do poziomu odpowiedniego dla rodzaju krwawienia, biorąc pod uwagę czas i dawkę poprzedniej infuzji. • Jeśli krwawienia nie ustąpią po dwóch infuzjach, pacjenci powinni omówić dalsze leczenie z ośrodkiem leczenia hemofilii. W celu optymalizacji postępowania może być wymagana ocena kliniczna, pomiar poziomów FVIII i testowanie inhibitorów. <p>Zarządzanie profilaktyką z EHL-CFC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy profilaktyczne z EHL-CFC powinny być dostosowane w oparciu o indywidualną farmakokinetykę i zindywidualizowane okoliczności. Dokładne rejestry infuzji i krwawień są ważne dla optymalizacji leczenia. • U niektórych pacjentów preferowaną opcją może być kontynuacja stosowania produktów o standardowym okresie półtrwania. • Docelowy ABR u dzieci wynosi zero. Ze względu na krótsze okresy półtrwania w tej grupie wiekowej jest mało prawdopodobne, aby schematy leczenia rzadsze niż co 3 lub 4 dni w przypadku hemofilii A zapewniły odpowiednią profilaktykę. Ponadto mogą być konieczne częstsze wlewy, zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 6 lat. • Po zmianie na EHL-CFC schematy profilaktyczne muszą być ściśle monitorowane (początkowo co najmniej raz w miesiącu), a jeśli ABR wzrośnie, schemat należy zweryfikować i w razie potrzeby dostosować lub przełączyć pacjenta z powrotem na produkt o standardowym okresie półtrwania. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>

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

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

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

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

Koncentraty rekombinowane FVIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (FVIII EHL) są produktami wymienianymi do zastosowania w profilaktyce krwawień w wytycznych PTOiHD 2022 skupiających się na postępowaniu z hemofilią A u dzieci i młodzieży. W wytycznych wskazuje się na udowodnioną w badaniach klinicznych podobną skuteczność i bezpieczeństwo EHL oraz zmniejszoną częstość dawkowania czynnika VIII z 3 do 2 razy w tygodniu w porównaniu z SHL.

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

W odnalezionych brytyjski wytycznych podkreślono, że produkty FVIII EHL należy stosować tylko wtedy, gdy zapewniają one wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu z SHL (BSH 2020). W innych brytyjskich wytycznych (UKHCDO 2016), w których skupiono się na zastosowaniu FVIII EHL w rutynowej praktyce klinicznej, podkreślono konieczność informowania pacjentów o tym, że FVIII EHL mogą nie pozwolić na zmniejszenie częstości infuzji u wszystkich osób oraz, że u niektórych pacjentów preferowaną opcją może być kontynuacja stosowania produktów SHL.

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

Wytyczne nie wskazują przy tym konkretnych i preferowanych produktów leczniczych będących FVIII EHL, które powinny być stosowane u pacjentów z hemofilią A, w tym nie odniesiono się bezpośrednio w wytycznych do terapii opartej na rurioktokogu alfa pegol – technologii medycznej będącej przedmiotem niniejszej analizy. Jedynie w wytycznych PTOiHD 2022 odnoszących się do populacji pediatrycznej podkreślono, że EMA nie dopuściła do stosowania u dzieci < 12. r.ż. wszystkich pegylowanych preparatów o wydłużonym czasie półtrwania obecnie zarejestrowanych dla dorosłych (w tym rurioktokogu alfa pegol: Adynovi).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe komentarze dot. oceny proponowanych zmian w programie lekowym B.15, dotyczących usunięcia zapisów związanych ze stosowaniem rurioktokogu alfa pegol u pacjentów ≥ 12 roku życia (dopuszczenie stosowania rurioktokogu alfa w całej populacji dzieci z hemofilią A objętych profilaktyką w ramach programu B.15.) na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych.

Tabela 12. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego na podstawie rekomendacji klinicznych

PTHIT 2016	PTOiHD 2022	WFH 2020	MASAC 2022	BSH 2020	UKHCDO 2016
<p>W wytycznych podkreślono, że podstawą nowoczesnego leczenia hemofilii jest długoterminowa profilaktyka krwawień, rozpoczęta w pierwszych latach życia <u>bez odniesienia się do określonej grupy leków hemostatycznych rekomendowanych u chorych na hemofilię</u> (w tym <u>czynników o wydłużonym okresie półtrwania, do których należy oceniana technologia medyczna</u>). Dodatkowo w wytycznych <u>nie wskazano wieku, w którym chorzy powinni rozpocząć długoterminową profilaktykę</u> (w wymienionym modelu szwedzkim profilaktykę rozpoczyna się na przełomie 1. i 2. r.ż. przed wystąpieniem pierwszego istotnego klinicznie krwawienia, natomiast w modelu holenderskim średni wiek rozpoczynania profilaktyki wyniósł 3,9 r.ż.</p>	<p>W wytycznych podkreślono, że Europejska Agencja Leków nie dopuściła do stosowania u dzieci < 12. r.ż. wszystkich <u>pegylowanych preparatów o wydłużonym czasie półtrwania</u> obecnie zarejestrowanych dla dorosłych (w tym <u>rurioctog alfa pegol: Advynovi/Advate</u>).</p>	<p>Wytyczne zalecają wczesne rozpoczęcie profilaktyki z użyciem <u>koncentratów czynników krzepnięcia</u> (w tym <u>czynników o wydłużonym okresie półtrwania, do których należy oceniana technologia medyczna</u>) najlepiej przed 3 r.ż.</p>	<p>Wytyczne zalecają wczesne rozpoczęcie profilaktyki, najlepiej <u>przed ukończeniem 3 r.ż.</u> i przed drugim krwawieniem do stawu; można także rozważyć profilaktykę <u>w ciągu pierwszych 6 mies.ż. bez odniesienia się do określonej grupy leków hemostatycznych rekomendowanych u chorych na hemofilię</u> (w tym <u>czynników o wydłużonym okresie półtrwania, do których należy oceniana technologia medyczna</u>).</p>	<p>Wytyczne zalecają rozpoczęcie pierwotnej profilaktyki we wczesnym dzieciństwie, najpóźniej przed drugim krwawieniem do stawu (zwykle będzie to miało miejsce <u>w wieku około 12 mies., a na pewno przed ukończeniem 24 mies.</u>) lub w 3 r.ż. <u>bez odniesienia się do określonej grupy leków hemostatycznych rekomendowanych u chorych na hemofilię</u> (w tym <u>czynników o wydłużonym okresie półtrwania, do których należy oceniana technologia medyczna</u>).</p>	<p>W wytycznych podkreślono, że dane dotyczące leczenia epizodów krwawienia za pomocą <u>koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania, do których należy oceniana technologia medyczna</u> w populacji <u>dzieci w wieku poniżej 12 r.ż.</u> są ograniczone.</p>

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ruriotokogu alfa pegol w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 12 r.ż. z ciężką hemofilią A, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 28.09.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: adynovi, adynovate ruriotocog alfa pegol.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. omawianego problemu zdrowotnego. Jedynie na stronie PHARMAC⁷ odnaleziono informację, iż produkt leczniczy Adynovate (ruriotokog alfa pegol) jest finansowany w leczeniu hemofilii A u dzieci i dorosłych, bez ograniczeń dot. wieku – zgodnie z lokalną rejestracją produktu leczniczego⁸.

⁷ [https://schedule.pharmac.govt.nz/HMLOnline.php?osq=Ruriotocog%20alfa%20pegol%20\[Recombinant%20factor%20VIII\]](https://schedule.pharmac.govt.nz/HMLOnline.php?osq=Ruriotocog%20alfa%20pegol%20[Recombinant%20factor%20VIII])

[dostęp: 28.09.2023 r.]

⁸ <https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/a/adynovateinj.pdf> [dostęp: 28.09.2023 r.]

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rurioktokogu alfa pegol u dzieci poniżej 12 r.ż. z ciężką hemofilia A (zgodnie z proponowaną zmianą dotychczasowego opisu programu lekowego B.15.).

Wyszukiwanie przeprowadzono 27.09.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Ovid oraz Cochrane Library. Zastosowano najczulszą możliwą strategią uwzględniającą jedynie hasła związane z daną interwencją (strategie opisane w załączniku 11.1).

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

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dzieci poniżej 12 r.ż. z ciężką hemofilia A	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Adynovi (rurioktokog alfa pegol) W ramach profilaktyki krwawień, zgodnie z modułem 1 programu lekowego B.15.	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.15. koncentraty czynnika VIII (osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane oraz o przedłużonym działaniu) - rzeczywiście w Polsce stosowane są produkty lecznicze Advate (oktokog alfa) oraz NovoEight (turoktokog alfa).	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Dot. częstości krwawień (m.in. krwawienia ogółem, krwawienia wymagające leczenia czynniami krzepnięcia, krwawienia spontaniczne, krwawienia w obrębie stawów i krwawień do wybranych stawów) • hospitalizacje; • powikłania krwawień; • śmiertelność; • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • profil bezpieczeństwa, w tym powstawanie neutralizujących przeciwciał; • dot. zużycia leku, częstości podań. 	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne; • Badania RCT. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań niższej jakości – zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w wytycznych AOTMiT z 2016 r.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim. W przypadku nieodnalezienia badań spełniających powyższe kryteria, włączano badania dotyczące szerszej populacji.	-

8.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zgodnych z kryteriami włączenia i wykluczenia badań do analizy.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 badania prospektywne oraz 2 badania retrospektywne, w których opisano wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa rurioktokogu alfa pegol u pacjentów pediatrycznych poniżej 12 r.ż. cierpiących na hemofilię A. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Opis badań włączonych do analizy:

- **Sidonio 2023** - praca, w której przedstawiono śródkresowe wyniki (ang. interim results) prospektywnego, wieloośrodkowego, otwartego badania fazy 3 oceniającego immunogenność, bezpieczeństwo i skuteczność rurioktokogu alfa pegol u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A;
- **Chowdary 2020** – publikacja, w której przedstawiono długoterminowe wyniki bezpieczeństwa i skuteczności z otwartego, prospektywnego, wieloośrodkowego badania fazy 3b, kontynuacji badania rurioktokogu alfa pegol w profilaktyce u wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A;
- **Mullins 2017** – praca, w której opublikowano wyniki prospektywnego, niekontrolowanego, wieloośrodkowego, otwartego badania III fazy oceniającego immunogenność, parametry farmakokinetyczne, skuteczność, bezpieczeństwo i HRQoL preparatu BAX 855 (rurioktokog alfa pegol) u dzieci i młodzieży, wcześniej leczonych, z ciężką hemofilią A;
- **Wu 2022** – publikację, w której opisano wyniki retrospektywnej analizy danych z bazy USA, gdzie porównano rzeczywiste dawki i zużycie dwóch produktów rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania u pacjentów z hemofilią A;
- **Aledort 2020** – pracę, gdzie przedstawiono wyniki retrospektywnego badanie obserwacyjnego dotyczącego zastosowania rurioktokogu alfa pegol w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych.

Warto wskazać, iż prace prospektywne Chowdary 2020, Mullins 2017 oraz retrospektywna Aledort 2020 zostały wskazane w piśmie Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej uzasadniające zaproponowane zmiany. Konsultant wskazał także na abstrakt Sidonio 2021, gdzie opisano wstępne wyniki wieloośrodkowego badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią (NCT02615691), którego wyniki analizy śródkresowej przedstawiono w pracy Sidonio 2023 wskazanej powyżej. Z powyższego powodu w niniejszym raporcie nie opisano abstraktu Sidonio 2021.

8.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Sidonio 2023 NCT02615691 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Takeda Development Center Americas, Inc., Lexington, MA, USA and Baxalta Innovations GmbH, Takeda company, Vienna, Austria	Typ badania: Trwające, prospektywne, niekontrolowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3 oceniające immunogenność, bezpieczeństwo i skuteczność rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania (EHL) rurioktokogu alfa pegol u ≥ 100 możliwych do oceny PUP (wcześniej nieleczeni pacjenci, ang. previously untreated patients) lub pacjentów z ≤ 2 dniami ekspozycji (EDs) przed badaniem przesiewowym, w wieku < 6 lat z ciężką hemofilią A. Randomizacja: Nie, badanie niekontrolowane. Zaślepienie: Nie, badanie otwarte.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek < 6 r.ż.; • ciężka hemofilia A (wyjściowe stężenie FVIII < 1 %). • ekspozycja ≤ 2 EDs na oktokog alfa (cząsteczka macierzysta), rurioktokog alfa lub transfuzję osocza (świeżo mrożone osocze) w dowolnym momencie przed badaniem przesiewowym; • brak przeciwciał hamujących FVIII wykrytych obecnie jak i historycznie w wywiadzie ($\geq 0,6$ BU/ml przy użyciu metody modyfikacja Nijmegen testu Bethesda). Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejszy kontakt z jakimkolwiek innym dostępnym na rynku koncentratem FVIII; • rozpoznanie jakichkolwiek wrodzonych/nabytych zaburzeń 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • Wystąpienie inhibitora czynnika VIII (FVIII). • Roczny współczynnik krwawień (ABR) na podstawie poszczególnych krwawień. Krwawienia sklasyfikowano jako spontaniczne (zdecydowanie niezwiązane z urazem) lub związane z urazem (zdecydowanie spowodowane urazem/traumą). • Ogólna skuteczność hemostatyczna po 24 godzinach od rozpoczęcia leczenia i po ustąpieniu krwawienia, przy czym pacjent lub opiekun oceniał nasilenie krwawień (mniejsze,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci otrzymują terapię na żądanie i (lub) leczenie profilaktyczne rurioktokogiem alfa pegol przez ≥ 100 dni kalendarzowych (≥ 100 EDs, definiowanych jako liczba dni kalendarzowych, w których pacjent był leczony) lub do czasu, gdy u pacjenta pojawi się potwierdzony inh bitor FVIII; dożylny rurioktokog alfa pegol w ramach <ul style="list-style-type: none"> profilaktyki: 25–50 j.m./kg, do 80 j.m./kg $\geq 1 \times$ tygodniowo i/lub terapii na żądanie: 10–50 j.m./kg, do 80 j.m./kg w zależności od nasilenia krwawienia; częstotliwość i dawkowanie leczenia zależały od sytuacji klinicznej każdego pacjenta i pozostawały w gestii badacza; pacjenci, którzy rozpoczęli badanie otrzymujący na żądanie rurioktokog alfa pegol, ostatecznie w trakcie badania przeszli na leczenie profilaktyczne; pacjenci, u których rozwinęły się inhibitory FVIII, a następnie zostali włączeni do ITI, otrzymywali albo leczenie dużymi dawkami 100-200 j.m./kg dożylnie rurioktokogu alfa pegol na dobę lub schemat małej dawki 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu, według uznania badacza. <p>Czas obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> rekrutacja do badania rozpoczęła się w listopadzie 2015 r., a aktywna rekrutacja została już zakończona. Ogólny pierwotny termin zakończenia badania szacowany jest na październik 2024 r.; pacjenci włączeni do badania odbywają wizyty studyjne na początku badania, po każdych 5 ± 1 ED do 20 ± 2 ED (wizyty 1-4), po kolejnych 10 ± 3 ED (wizyty 5 i 6) i przy 50–55 ED (wizyta 7), 75 ± 5 ED (wizyta 8); oraz wizyta na zakończenie badania w celu kontroli w dniach 100–110. Planowany czas trwania pierwszej części badania wynosi 5 lat (włączenie około 3 lat, leczenie około 2 lata, w zależności od rodzaju leczenia); do badania kwalifikują się pacjenci, u których rozwinęły się inhibitory FVIII o wysokim mianie ($>5,0$ BU/ml) lub inhibitory o niskim mianie ($\geq 0,6$ do $\leq 5,0$ BU/ml) oraz słabo kontrolowane krwawienie pomimo zwiększania dawek FVIII i/lub leków omijających w trakcie ITI. 	<p>hemostatycznych innych niż hemofilia A;</p> <ul style="list-style-type: none"> znana nadwrażliwość na białka myszy lub chomika, PEG lub Tween 80; aktualne lub niedawne (<30 dni) zażywanie innych leków PEGylowanych przed udziałem w badaniu; jednoczesne leczenie ogólnoustrojowymi lekami immunomodulującymi; ciężkie zaburzenia czynności nerek; aktualny udział w innych interwencyjnych badaniach klinicznych lub ≤ 30 dni przed rejestracją. <p>Liczba włączonych pacjentów: 80 Liczba pacjentów otrzymujących ≥ 1 dawkę rurioktokogu alfa pegol; 59</p> <p>Wiek, w którym doszło do świadomej zgody (miesiące), średnia (SD): 11,8 (8,2)</p> <p>W badaniu udział brali sami mężczyźni.</p>	<p>umiarkowane lub duże/zagrażające życiu) i ogólną odpowiedź na leczenie przy użyciu 4-punktowej skali skuteczności. Skuteczność została oceniona jako: doskonała (całkowite ustąpienie bólu i ustanie objektywnych oznak krwawienia po pojedynczej infuzji bez konieczności dodatkowego wlewu w celu opanowania krwawienia), dobra (wrażne złagodzenie bólu i (lub) poprawa objawów krwawienia po pojedynczej infuzji.</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba wlewów wymaganych do leczenia krwawień, spożycie rurioktokogu alfa pegol w dawce dostosowanej do masy ciała oraz skuteczność rurioktokogu alfa pegol w postępowaniu okołoperacyjnym. Bezpieczeństwo: rozwój przeciwciał wiążących IgG i IgM przeciwko FVIII, PEG-FVIII i PEG, zdarzenia niepożądane (AE) i poważne zdarzenia niepożądane (SAE). <p>Dodatkowe mierniki wyników u pacjentów, którzy otrzymali ITI z rurioktokogiem alfa pegol obejmują wskaźnik powodzenia ITI. Kategorie uznano za sukces (miano inhibitora utrzymujące się $<0,6$ BU/ml, FVIII IR $\geq 66\%$ wartości wyjściowej po 84–96 godzinach wymywania i okres półtrwania FVIII ≥ 6 godzin), częściowy sukces (dwa z wyżej wymienionych kryteriów musi zostać spełniony po 33 miesiącach leczenia ITI) lub niepowodzenie (niespełnienie jakichkolwiek kryteriów w ciągu 33 miesięcy leczenia ITI lub zmniejszenie miana inhibitora o $<20\%$ w stosunku do szczytowego miana inhibitora w dowolnym okresie 6 miesięcy po leczeniu ITI). Oceniono także odsetek częściowych powodzeń i niepowodzeń ITI, ABR oraz spożycie rurioktokogu alfa pegol w populacji ITI skorygowane o masę ciała.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Chowdary 2020 NCT01945593 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Baxalta US Inc., a Takeda company, Lexington, MA, USA; Baxalta Innovations GmbH, a Takeda company, Vienna, Austria</p>	<p>Typ badania: Prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy 3b przeprowadzone w 86 ośrodkach w 23 krajach dot. bezpieczeństwa i skuteczności kontynuacji leczenia ruriotokogiem alfa pegol w profilaktyce wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A.</p> <p>Randomizacja: Nie, badanie niekontrolowane.</p> <p>Zasłepienie: Nie, badanie otwarte.</p> <p>Interwencja: Ruriotokog alfa pegol stosowany w ramach profilaktyki 2 razy w tygodniu w stałej dawce 45 ± 5 j.m./kg dla pacjentów w wieku ≥ 12 lat lub 50 ± 10 j.m./kg dla pacjentów w wieku < 12 lat (dozwolone było dostosowanie dawki do $\leq 80 \pm 5$ j.m./kg) lub w schemacie dawkowania dostosowanego farmakokinetycznie ($\leq 80 \pm 5$ IU/kg) w celu utrzymania poziomów minimalnych czynnik VIII $\geq 3\%$ i poziomów szczytowych $\leq 200\%$.</p> <p>Czas obserwacji: Od października 2013 r. do marca 2018 r.</p> <p>Udział pacjentów w badaniu miał być kontynuowany do momentu osiągnięcia ≥ 100 dni ekspozycji na ruriotokog alfa pegol we wszystkich badaniach.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ciężką hemofilią A (poziom czynnik VIII $< 1\%$); • Wiek ≤ 75 lat; • Ukończenie poprzednich badań z zastosowaniem ruriotokogu alfa pegol (NCT01599819, NCT01736475, NCT02210091, NCT02615691, NCT01913405, lub NCT0258596015); • Pacjenci skłonni do kontynuacji leczenia ruriotokogiem alfa pegol, otrzymujący leczenie osoczopochodnym lub rekombinowanym czynnikiem VIII przez ≥ 50 dni (pacjenci w wieku < 6 lat) lub ≥ 150 dni (pacjenci w wieku ≥ 6 lat); • Pacjenci z wynikiem ≥ 60 w skali Karnofsky'ego (pacjenci ≥ 16 lat). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeciwciała hamujące czynnik VIII $\geq 0,6$ jednostek Bethesda (BU) w modyfikacji Nijmegen test Bethesda przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie; • Genetyczne lub nabyte wady hemostatyczne inne niż hemofilia A; • Ciężka, przewlekła niewydolność wątroby; • Ciężka niewydolność nerek; • Doświadczenie zagrażające życiu lub krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • Stosowanie innych leków PEGylogowanych lub badanych produktów. <p>Badanie przerywano u pacjentów, u których wystąpił inhibitor o wysokim mianie (> 5 BU) lub inhibitor o niskim mianie ($0,6-5$ BU), którego nie można było opanować za pomocą badanego schematu profilaktyki.</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku < 6 lat: n=32; <p>Pacjenci w wieku ≥ 6 do < 12 lat: n=33.</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania potwierdzonego rozwoju przeciwciał hamujących czynnik VIII ($\geq 0,6$ BU w modyfikacji Nijmegen testu Bethesda, potwierdzone w 2 oddzielnych ocenach w odstępie ≤ 4 tygodni w centralnym laboratorium); • Roczny wskaźnik krwawień (ABR) dla wszystkich samoistnych krwawień. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowity ABR (wszystkie krwawienia samoistne i urazowe); • Długość odstępów pomiędzy krwawieniami; • Liczba wlewów potrzebna do leczenia krwawień; • Ogólna skuteczność hemostatyczna w 4 punktowej skali zgodnie z oceną pacjenta lub opiekuna po ustąpieniu krwawienia; • Skorygowane o masę ciała zużycie ruriotokogu alfa pegol w profilaktyce i leczeniu krwawień. <p>Immunogenność ruriotokogu alfa pegol mierzono poprzez wiązanie przeciwciał z czynnikiem VIII, ruriotokogiem alfa pegol i PEG.</p> <p>Zdarzenia niepożądane, podawanie ruriotokogu alfa pegol, epizody krwawienia i wyniki zgłaszane przez pacjentów rejestrowane były za pomocą elektronicznego dziennika pacjenta.</p> <p>Wyniki zgłaszane przez pacjentów oceniano za pomocą psychometrycznego zwalidowanego kwestionariusza Haemo-SYM specyficznego dla hemofilii (służącego do oceny krwawienia i nasilenia bólu). Do oceny jakości życia pacjentów w wieku < 14 lat wykorzystano pediatryczny kwestionariusz PedsQL.</p>
<p>Mullins 2017 NCT02210091 EUCTR: 2014-000742-30 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Baxalta US Inc. <u>Konflikt interesów:</u></p>	<p>Typ badania: Prospektywne, niekontrolowane, wieloośrodkowe (39 ośrodków), otwarte badanie III fazy oceniające immunogenność, parametry farmakokinetyczne (ang. pharmacokinetics, PK), skuteczność, bezpieczeństwo i HRQoL preparatu Adynovi (ruriotokog alfa pegol) u dzieci i młodzieży z wcześniej leczoną ciężką hemofilią A.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza ciężkiej hemofilii A; • wiek < 12 lat; • ≥ 50 dni ekspozycji na czynnik FVIII (ang. exposure days, ED) dla dzieci < 6 r.ż.; • ≥ 150 ED dla dzieci w wieku od 6 do < 12 lat; • brak historii i brak wykrywalnego miana inhibitorów FVIII podczas badań przesiewowych. 	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> • roczny wskaźnik krwawień (ABR); • liczba wlewów podanych w celu leczenia krwawienia i zużycie czynnik VIII dostosowane do masy ciała;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Przedstawiono konflikty interesów autorów.	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> rurioktokog-alfa pegol (Adynovi) <p>Uczestnicy badania mieli otrzymywać Adynovi w ramach profilaktyki krwawień dwa razy w tygodniu (w odstępach 3-4 dni) w dawce 50±10 j.m/ kg m.c.</p> <p>Docelowy poziom czynnik VIII określono na poziomie powyżej 1%.</p> <p>Dawkę określono uwzględniając wyższy klirens u dzieci. Dawkę można było zwiększać do 80 j.m/ kg m.c.</p> <p>Przed rozpoczęciem profilaktyki 14 pacjentów w każdym wieku miało otrzymać pojedyncze wlewy 60±5 j.m/ kg m.c. Advate (SHL) i Adynovi w celu określenia profilu PK Adynovi w porównaniu z Advate.</p> <p>Czas obserwacji:</p> <p>6 miesięcy (≥50 dni ekspozycji).</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na białka myszy lub chomika; inne wrodzone lub nabyte niedobory czynników krzepnięcia krwi. <p>Liczba pacjentów:</p> <p>73 pacjentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) w czasie oceniana za pomocą kwestionariusza PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), wizualnej analogowej skali bólu i kwestionariusza dot. aktywności fizycznej (Physical Activity Question Set) – punkty końcowe eksploracyjne. <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona częstość występowania inwazyjnych bitorów przeciwko FVIII (≥0,6 BU przy użyciu modyfikacji N jmegegen testu Bethesda, określona w centralnym laboratorium) – pierwszorzędowy punkt końcowy; występowanie przeciwciał wiążących FVIII, PEG-FVIII, PEG; obecność białek jajka chomaka chińskiego (CHO) (jako potencjalne zanieczyszczenia powstałe w procesie produkcyjnym); wystąpienie (poważnych) zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z Adynovi; wystąpienie zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z Adynovi; klinicznie istotne zmiany parametrów życiowych (tętno, oddychanie, ciśnienie krwi i temperatura ciała); kliniczne parametry laboratoryjne. <p>Inne</p> <ul style="list-style-type: none"> parametry farmakokinetyczne.

8.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

8.3.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania prospektywne

Sidonio 2023

Tę analizę okresową określoną w protokole przeprowadzono po tym, jak 50 pacjentów ukończyło ≥50 EDs (liczba dni kalendarzowych, w których pacjent był leczony) bez wytworzenia potwierdzonych inhibitorów rurioktokogu alfa pegol lub w jakimkolwiek momencie wytworzył się potwierdzony inhibitor FVIII.

Średnia (SD) całkowita wartość EDs dla rurioktokogu alfa pegol wyniosła 76,2 (42,4) dni. Spośród tych pacjentów 54 otrzymało profilaktykę za pomocą rurioktokogu alfa pegol i u tych pacjentów wystąpiło 3789 EDs przy średnim (SD) EDs dla profilaktyki rurioktokogu alfa pegol wynoszącym 70,2 (35,1) dni. 35 pacjentów otrzymało leczenie na żądanie i rurioktokog alfa pegol w celu leczenia krwawień (w tym pacjenci, którzy następnie przeszli na leczenie profilaktyczne).

W pierwszej części badania (przed wykryciem inhibitora FVIII i rozpoczęciem terapii ITI) wystąpiło 412 krwawień; 269 z tych krwawień (występujących u 47 pacjentów) leczono rurioktokogiem alfa pegol.

Pozostałe 143 krwawienia nie były leczone, ponieważ były to głównie powierzchowne krwawienia skórne. Spośród wszystkich leczonych krwawień 59/269 (21,9%) występujących u 18 pacjentów było samoistnych, 172/269 (63,9%) u 41 pacjentów było związanych z urazami, a 37/269 (13,8%) u 15 pacjentów miało nieznaną przyczynę. Nie podano klasyfikacji dla 1 krwawienia. W sumie u 22 pacjentów wystąpiło 59 krwawień do stawów. Spośród leczonych krwawień 139 miało niewielkie nasilenie, 107 umiarkowane i 22 duże. U pacjentów otrzymujących profilaktykę rurioktokogiem alfa pegol wystąpiło 247 krwawień, a u pacjentów leczonych na żądanie wystąpiło 165 krwawień.

Immunogenność

Spośród 59 pacjentów, 52 pacjentów zakwalifikowano do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego w zaplanowanej analizie okresowej. U 10 z tych pacjentów zgłoszono dodatnie miano inhibitorów anty-FVIII, co skutkowało częstością rozwoju inhibitora wynoszącą 0,19 (95% CI: 0,10; 0,33). Spośród tych 10 pacjentów 4 (40%) otrzymywało leczenie na żądanie, a 6 (60%) otrzymywało profilaktykę. Trzech z 10 pacjentów, u których wytworzyły się inhibitory FVIII, miało przed włączeniem do badania ekspozycję 2 EDs na oktokog alfa, a 1 pacjent miał 1 EDs na świeżo mrożone osocze. Średnie (SD) EDs do momentu potwierdzenia wytworzenia inhibitora wyniosło 8 (4) dni. Najwyższe miano inhibitora u pacjentów z wysokim mianem inhibitorów wahało się od 7,3 do 2004,1 BU/ml i od 1,1 do 4,0 BU/ml u pacjentów z niskim mianem inhibitorów.

Roczny współczynnik krwawień (ABR, ang. Annualized Bleeding Rate)

Całkowity ABR u pacjentów otrzymujących profilaktykę rurioktokogiem alfa pegol wyniósł 3,2 (95% CI: 2,0; 5,0) w porównaniu z 3,2 (95% CI: 1,6; 6,3) u pacjentów otrzymujących leczenie na żądanie. Roczna częstość krwawień do stawów wyniosła 0,3 (95% CI: 0,2; 0,6), częstość krwawień samoistnych 1,0 (95% CI: 0,4; 2,7), a częstość krwawień związanych z urazami wynosiła 2,1 (95% CI: 1,5; 2,9) u pacjentów otrzymujących profilaktykę w porównaniu z 0,8 (95% CI: 0,3; 2,1), 3,1 (95% CI: 1,0; 10,0) i 1,6 (95% CI: 1,1; 2,5) odpowiednio w przypadku osób korzystających z leczenia na żądanie.

Skuteczność hemostatyczna leczenia

Skuteczność oceniana przez pacjentów lub ich opiekunów najczęściej określano jako „doskonałą” lub „dobrą” po 24 godzinach (122/131 [93,1%]) i po ustąpieniu (161/170 [94,7%]) dla wszystkich krwawień. Pacjenci nie zgłaszali oceny skuteczności po 24 godzinach od pierwszego wlewu w przypadku 88/269 (32,7%) krwawień i 99/269 (36,8%) krwawień po ustąpieniu krwawienia. Ponadto w żadnym momencie nie oceniono 50 krwawień. Większość z tych niesklasyfikowanych krwawień wystąpiła u niewielkiej liczby pacjentów. Kolejnych 50 krwawień, które ustąpiły w ciągu 24 godzin po infuzji, oceniono jedynie jako ustąpienie krwawienia.

Konsumpcja

Większość krwawień leczono pojedynczym wlewem rurioktokogu alfa pegol (209/269 [77,7%]). Wymagane były dwie infuzje w przypadku 38 krwawień (14,1%), 3 w przypadku 16 krwawień (5,9%), 4 w przypadku 3 krwawień (1,1%) i > 4 w przypadku 2 krwawień (0,7%). Średnia (SD) średnia dawka na wlew stosowana w celu leczenia krwawienia wyniosła 45,7 (14,6) jm/kg.

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI, ang. Immune Tolerance Induction)

Spośród 10 pacjentów, u których w trakcie leczenia rurioktokogiem alfa pegol wytworzyły się inhibitory FVIII, 6 włączono do leczenia ITI. Spośród 4 pozostałych pacjentów niepoddawanych ITI, 2 z inhibitorami o wysokim mianie opuściło badanie i uznano, że ukończyli oni badanie zgodnie z protokołem.

Spośród 6 pacjentów włączonych do leczenia ITI, 5 otrzymało ≥ 1 dawkę rurioktokogu alfa pegol jako ITI. U pozostałego 1 pacjenta inhibitory rozwinęły się jedynie bezpośrednio przed datą odcięcia danych, w związku z czym nigdy nie otrzymał leczenia ITI i opuścił badanie. Niską dawkę ITI zastosowano u 3 pacjentów (2 pacjentów z wysokim mianem i 1 z niskim mianem inhibitorów), a 2 pacjentów otrzymało dużą dawkę (1 pacjent z wysokim mianem i 1 z niskim mianem inhibitorów). Po leczeniu ITI 1 pacjent został określony jako całkowity sukces. Pacjent ten miał wysokie miano inhibitorów FVIII i otrzymywał dużą dawkę rurioktokogu alfa pegol (100–200 j.m./kg dziennie). Pozostałych 4 pacjentów w momencie oceny skutków ubocznych nadal przechodziło ITI.

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. Adverse Events), poważne zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events)

W badaniu wystąpiły ogólnie 283 AEs (13 AEs uznano za związane z leczeniem, w tym: 9 SAEs związane z rozwojem inhibitora FVIII, 2 przypadki nadwrażliwości na lek, 1 wysypka, 1 zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej) zgłoszone u 52/59 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę rurioktokogu alfa pegol w pierwszej części

badania. Kolejnych 17 działań niepożądanych (1 uznano za związane z leczeniem) zgłoszono u 4/5 pacjentów, u których rozwinęły się inhibitory FVIII i którzy otrzymali ≥ 1 dawkę rurioktokogu alfa pegol z powodu ITI. U dwóch pacjentów wystąpiła nadwrażliwość na lek w pierwszej części badania, ale u żadnego pacjenta nie wystąpiła nadwrażliwość na lek podczas leczenia rurioktokogiem alfa pegol z powodu ITI. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń zakrzepowych na żadnym etapie badania.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa.

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie lub po pierwszej dawce rurioktokogu alfa pegol w grupie objętej analizą bezpieczeństwa oraz u pacjentów, którzy zostali następnie włączeni do leczenia ITI [Sidonio 2023]

Kategorie	Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę rurioktokogu alfa pegol		Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę rurioktokogu alfa pegol z powodu ITI	
	Pacjenci, n (%) (n = 59)	Liczba zdarzeń	Pacjenci, n (%) (n = 5)	Liczba zdarzeń
AEs	52 (88)	283	4 (80)	17
Wszystkie AEs związane ze stosowaniem leku (w tym SAEs)	12 (22)	13	1 (20)	1
SAEs	24 (41)	32	3c (60)	8
SAEs związane z lekiem	9 (17)	9	1 (2)	1
AEs prowadzące do przerwania stosowania leku	5 (9)	15	0 (0)	0
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	3 (5)	9	0 (0)	0
AEs związane z zakażeniem krwi pochodzącym z cewnika centralnego	1 (2)	2f	1 (20)	2
Najczęstsze poszczególne AEs				
Gorączka	22 (37)	47	–	–
Zakażenia górnych dróg oddechowych	13 (22)	17	2 (40)	2
Zapalenie nosogardzieli	10 (17)	16	–	–
Rozwój inhibitora czynnika VIII	10 (17)	10	–	–
Infekcja ucha	8 (14)	18	–	–
Kaszel	8 (14)	10	–	–
Infekcja wirusowa	6 (10)	7	–	–

Chowdary 2020

W badaniu łącznie 216 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę rurioktokogu alfa pegol, a 187 pacjentów ukończyło badanie (populacja ogółem). Większość pacjentów (206/216; 95,4%) brała udział w poprzednim badaniu z zastosowaniem badanej substancji ze średnią (SD) 57,0 (39,6) udokumentowanych dni wcześniejszej ekspozycji na rurioktokog alfa pegol. Średni (SD) okres obserwacji na pacjenta wynosił 2,2 (1,1) lat dla całej badanej populacji. Średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 22,8 lat. Historyczna średnia (SD) samoistnego ABR (na podstawie wszystkich samoistnych krwawień w ciągu 3-6 miesięcy przed włączeniem do badania) wynosiła 1,6 (4,8) u pacjentów, którzy otrzymali profilaktykę (n=191) i 28,1 (24,4) u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie na żądanie przed badaniem kontynuacyjnym (n=25).

Immunogenność

U żadnego z 204 ocenianych pacjentów w populacji ogólnej nie wystąpił potwierdzony inhibitor czynnika VIII w trakcie trwania badania. U jednego pacjenta (3-letniego chłopca), który otrzymywał rurioktokog alfa pegol 2 razy w tygodniu odnotowano pojedynczy wynik inhibitora czynnika VIII wynoszący 0,6 BU w teście Nijmegen po 740 dniach (211 dni ekspozycji) od pierwszej ekspozycji na rurioktokog alfa pegol. Po ponownym badaniu w celu potwierdzenia inhibitora czynnika VIII miano przeciwciał było ujemne ($< 0,4$ BU). Podczas całego okresu obserwacji wynoszącego 2,3 lat z 289 dniami ekspozycji na rurioktokog alfa pegol (badanie pediatryczne NCT02210091) pacjent ten nie doświadczył żadnych objawów klinicznych ani oznak zgodnych z rozwojem inhibitora.

Roczny współczynnik krwawień (ABR, ang. Annualized Bleeding Rate)

W średnim okresie obserwacji wynoszącym 2,2 lata na pacjenta, oszacowanie punktowe średniego samoistnego ABR (wszystkie samoistne krwawienia) przy stosowaniu rurioktokogu alfa pegol w ramach

profilaktyki 2 razy w tygodniu w populacji pacjentów poniżej 6 r.ż. (n=31) wyniósł 0,66 (95% CI: 0,39; 1,09) oraz 0,76 (95% CI: 0,44; 1,33) w populacji pacjentów w wieku ≥ 6 do < 12 lat (n=31). W przypadku schematu dawkowania dostosowanego farmakokinetycznie ABR w populacji pacjentów poniżej 6 r.ż. (n=4) wyniósł 0,92 (95% CI: 0,22; 3,79) oraz 0,87 (95% CI: 0,41; 1,88) w populacji pacjentów w wieku ≥ 6 do < 12 lat (n=6).

Całkowity roczny współczynnik krwawień (ABR, ang. Annualized Bleeding Rate)

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania punktowe średnich samoistnych, wspólnych i całkowitych ABR (przy użyciu uogólnionego modelu liniowego) dla populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.) przy stosowaniu rurioktokogu alfa pegol w ramach profilaktyki 2 razy w tygodniu.

Tabela 16. Oszacowania punktowe średnich samoistnych, wspólnych i całkowitych ABR dla populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.) przy stosowaniu rurioktokogu alfa pegol w ramach profilaktyki 2 razy w tygodniu [Chowdary 2020]

Punkt końcowy	Pacjenci poniżej 6 r.ż.	Pacjenci w wieku ≥ 6 do < 12 lat
Pacjenci otrzymujący profilaktykę 2 razy w tygodniu (n)	31	31
Samoistne krwawienia (n)	43	40
Samoistny ABR (oszacowanie punktowe) (95% CI)	0,66 (0,39; 1,09)	0,76 (0,44; 1,33)
Krwawienia do stawów (n)	14	46
Roczny wskaźnik krwawienia do stawów (AJBR) (oszacowanie punktowe) (95% CI)	0,18 (0,10; 0,33)	0,91 (0,47; 1,74)
Krwawienia (samoistne i urazowe) ogółem (n)	88	101
Całkowity ABR (oszacowanie punktowe) (95% CI)	1,52 (1,04; 2,23)	2,00 (1,32; 3,03)

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania punktowe średnich samoistnych, wspólnych i całkowitych ABR (przy użyciu uogólnionego modelu liniowego) dla populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.) w przypadku schematu dawkowania rurioktokogu alfa pegol dostosowanego farmakokinetycznie.

Tabela 17. Oszacowania punktowe średnich samoistnych, wspólnych i całkowitych ABR dla populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.) w przypadku schematu dawkowania rurioktokogu alfa pegol dostosowanego farmakokinetycznie [Chowdary 2020]

Punkt końcowy	Pacjenci poniżej 6 r.ż.	Pacjenci w wieku ≥ 6 do < 12 lat
Pacjenci otrzymujący profilaktykę dostosowaną farmakokinetycznie (n)	4	6
Samoistne krwawienia (n)	4	9
Samoistny ABR (oszacowanie punktowe) (95% CI)	0,92 (0,22; 3,79)	0,87 (0,41; 1,88)
Krwawienia do stawów (n)	2	20
Roczny wskaźnik krwawienia do stawów (AJBR) (oszacowanie punktowe) (95% CI)	0,53 (0,22; 1,24)	1,80 (1,47; 2,20)
Krwawienia (samoistne i urazowe) ogółem (n)	9	49
Całkowity ABR (oszacowanie punktowe) (95% CI)	2,44 (0,71; 8,36)	4,98 (3,15; 7,86)

Długość odstępów pomiędzy krwawieniami

Średni odstęp pomiędzy epizodami krwawienia w populacji ogółem wyniósł 6,48 miesiąca u pacjentów stosujących rurioktokog alfa pegol w ramach profilaktyki 2 razy w tygodniu i 4,03 miesiąca w przypadku schematu dawkowania dostosowanego farmakokinetycznie.

Liczba wlewów potrzebna do leczenia krwawień

Zdecydowana większość krwawień w populacji ogółem (89,3%) była leczona jednym lub dwoma wlewami. Ogółem do leczenia każdego krwawienia potrzebna była średnia (SD) wlewów wynosząca 1,4 (1,27) i mediana (95% CI) wynosząca 1,0 (1,3-1,5) infuzji do leczenia każdego epizodu krwawienia.

Skuteczność hemostatyczna

Ogólna skuteczność hemostatyczna została oceniona przez pacjentów lub ich opiekunów jako dobra lub doskonała w 88,5% wszystkich krwawień. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla ogólnej skuteczności hemostatycznej w populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.).

Tabela 18. Ogólna skuteczność hemostatyczna w populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.) [Chowdary 2020]

Ocena skuteczności hemostatycznej krwawień (n/%) (wśród wszystkich pacjentów)	Pacjenci poniżej 6 r.ż.	Pacjenci w wieku ≥ 6 do < 12 lat
Doskonała	37 (51,4)	74 (58,7)
Dobra	26 (36,1)	43 (34,1)
Słuzna	3 (4,2)	2 (1,6)
Żadna	0 (0)	0 (0)
Nie odnotowano	6 (8,3)	7 (5,6)
Infuzje stosowane w celu leczenia każdego krwawienia, mediana (zakres)	1,0 (0-10)	1,0 (0-5)

Zużycie

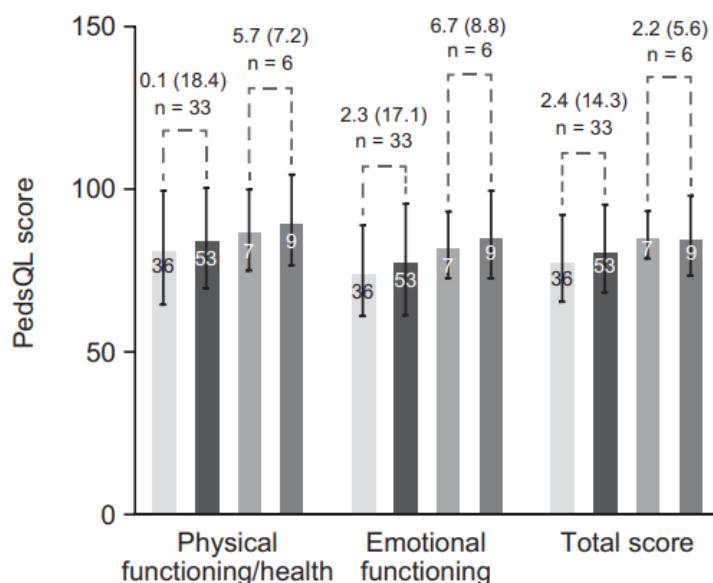
W poniższej tabeli przedstawiono średnie zużycie rurioktokogu alfa pegol w populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.) według schematu profilaktyki.

Tabela 19. Średnie zużycie rurioktokogu alfa pegol w populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.) według schematu profilaktyki [Chowdary 2020]

Punkt końcowy	Pacjenci poniżej 6 r.ż.	Pacjenci w wieku ≥ 6 do < 12 lat
Pacjenci otrzymujący profilaktykę łącznie		
Pacjenci otrzymujący profilaktykę łącznie (n)	32	33
Liczba infuzji na tydzień, średnia (SD)	1,83 (0,34)	1,81 (0,19)
Dawka na infuzję, j.m./kg, średnia (SD)	53,30 (7,57)	54,11 (8,22)
Średnia dawka roczna, IU/kg, średnia (SD)	5105,7 (1250,7)	5089,0 (967,7)
Pacjenci otrzymujący profilaktykę 2 razy w tygodniu		
Pacjenci otrzymujący profilaktykę 2 razy w tygodniu (n)	32	32
Liczba infuzji na tydzień, średnia (SD)	1,83 (0,33)	1,83 (0,12)
Dawka na infuzję, j.m./kg, średnia (SD)	53,92 (8,05)	52,47 (6,75)
Średnia dawka roczna, IU/kg, średnia (SD)	5167,1 (1352,2)	4988,2 (711,3)
Pacjenci otrzymujący profilaktykę dostosowaną farmakokinetycznie		
Pacjenci otrzymujący profilaktykę dostosowaną farmakokinetycznie (n)	4	6
Liczba infuzji na tydzień, średnia (SD)	2,54 (0,80)	1,77 (0,48)
Dawka na infuzję, j.m./kg, średnia (SD)	48,49 (10,25)	62,61 (10,73)
Średnia dawka roczna, IU/kg, średnia (SD)	6119,7 (985,4)	5770,0 (2042,8)

Jakość życia (zgłaszana przez pacjentów)

Pomimo, iż u większości dzieci (24/39, 61,5%) zaobserwowano klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku PedsQL od wartości początkowej do końca trwania badania, to nie zaobserwowano statystycznie istotnej poprawy w zakresie średniej poprawy całkowitego wyniku PedsQL ($p=0,0829$). Szczegóły przedstawia poniższa rycina.



Rycina 1. Uzyskane wyniki dot. jakości życia na podstawie kwestionariusza PedsQL [Chowdary 2020]

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. Adverse Events), poważne zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events)

W badaniu ogółem zgłoszono 838 zdarzeń niepożądanych u 174 (80,6%) pacjentów, z czego 20 zdarzeń niepożądanych u 11 (5,1%) pacjentów uznano za powiązane z leczeniem. Wszystkie działania niepożądane związane z leczeniem miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia związane z leczeniem. Zgłoszono wyłącznie 1 reakcję alergiczną/nadwrażliwości związaną z leczeniem (wykwity skórne). W populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.) nie odnotowano zgonu w trakcie badania.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane oraz poważne zdarzenia niepożądane w populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.) [Chowdary 2020]

Kategorie	Pacjenci poniżej 6 r.ż.		Pacjenci w wieku ≥ 6 do < 12 lat	
	Pacjenci, n (%)	Liczba zdarzeń	Pacjenci, n (%)	Liczba zdarzeń
AEs	26 (81,3)	181	29 (87,9)	12
AEs związane ze stosowaniem leku	1 (3,1)	2	1 (3,1)	1
SAEs	5 (15,6)	6	2 (6,1)	7
SAEs związane ze stosowaniem leku	0 (0)	0	0 (0)	0

Mullins 2017

Pacjenci

Do badania włączono 73 pacjentów, 66 pacjentów w 39 ośrodkach badawczych otrzymało dawkę leku: 32 pacjentów było w wieku < 6 lat (młodsza kohorta) i 34 pacjentów było w wieku od 6 do < 12 lat (starsza kohorta). Spośród 64 pacjentów, którzy ukończyli badanie, 62 pacjentów (po 31 w obydwu kohortach wiekowych) miało ≥ 50 ED na Adynovi.

Spośród 66 leczonych pacjentów 65 pacjentów (98,5%) stanowili chłopcy; 43 pacjentów (65,2%) było rasy białej. Średni wiek i mediana wieku wyniosły 6,0 lat. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka pacjentów [Mullins 2017]

Parameter	Age <6 (N = 32)	Age 6 to <12 (N = 34)	Total (N = 66)
Age (years)			
Mean (SD)	3.7 (1.2)	8.1 (1.9)	6.0 (2.7)
Median (min, max)	4.0 (1, 5)	8.0 (6, 11)	6.0 (1, 11)
Gender, n (%)			
Male	32 (100.0)	33 (97.1)	65 (98.5)
Female	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.5)
Race, n (%)			
Asian	10 (31.3)	7 (20.6)	17 (25.8)
Black Or African American	2 (6.3)	2 (5.9)	4 (6.1)
White	18 (56.3)	25 (73.5)	43 (65.2)
Other	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
Multiple	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
Weight (kg)			
Mean (SD)	17.3 (3.6)	29.6 (7.6)	23.6 (8.6)
Median (min, max)	16.9 (10.5, 25.6)	28.0 (18.0, 47.7)	22.0 (10.5, 47.7)
Prior Treatment, n (%)			
Prophylactic	32 (100.0)	29 (85.3)	61 (92.4)
On Demand	0 (0.0)	5 (14.7)	5 (7.6)
Number of Target Joints* at Screening, n (%)			
0	29 (90.6)	23 (67.6)	52 (78.8)
1	3 (9.4)	3 (8.8)	6 (9.1)
2	0 (0.0)	7 (20.6)	7 (10.6)
3	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.5)

Staw docelowy (and. target joint) definiuje się jako pojedynczy staw (kostka, kolano, biodro lub łokieć), w którym wystąpiły ≥ 3 epizody samoistnego krwawienia w dowolnym okresie 6 miesięcy.

Skuteczność

Pacjenci otrzymywali medianę (Q1; Q3) dawki wynoszącą 51,3 (47,4; 53,6) j.m. kg/m.c. Adynovi na infuzję, z medianą (Q1; Q3) częstością infuzji wynoszącą 1,9 (1,8; 1,9) na tydzień. Mediana (Q1; Q3) dawek i częstości dawkowania były podobne u pacjentów w wieku <6 lat (51,6 [48,1; 54,3] j.m. kg/m.c.; 1,9 [1,8; 1,9] wlewów na tydzień) i u pacjentów w wieku ≥ 6 do <12 lat (50,4 [47,1; 53,2] j.m. kg/m.c.; 1,9 [1,8; 1,9] infuzji na tydzień). Spośród 66 pacjentów leczonych 60 z nich (90,9%) nie wymagało profilaktycznego dostosowania dawki.

Estymacja punktowa (95% CI) dla całkowitego średniego wskaźnika ABR wyniosła 3,04 (2,21–4,19) z medianą wynoszącą 2,0. Wynik ten był niższy w młodszej kohorcie (2,37 [1,49–3,78]) niż w starszej kohorcie (3,75 [2,43–5,78]).

Krwawienia związane z urazami były głównymi składowymi całkowitego ABR, a estymacja punktowa (95% CI) dla średniej częstości występowania krwawień związanych z urazami wyniosła 2,09 (1,49–2,93; mediana: 1,8), tj. prawie dwukrotnie więcej niż estymacja punktowa średniego występowania spontanicznego ABR, które wyniosło 1,16 (0,74–1,83; mediana: 0). Estymacja punktowa (95% CI) dla średniego wskaźnika ABR do stawów wyniosła 1,10 (0,64–1,91; mediana: 0).

Tabela 22. Roczna częstość krwawień [Mullins 2017]

ABR	Variable	Statistic	Age <6	Age 6 to <12	Total
Total	Number of Subjects	<i>n</i>	32	34	66
	Bleeding Rate per Subject	Point Estimate for Mean	2.37	3.75	3.04
		95% CI for the Mean	1.49–3.78	2.43–5.78	2.21–4.19
		Median	2.0	2.0	2.0
	Q1, Q3	0.0, 3.9	0.0, 5.9	0.0, 3.9	
Injury-related Bleeds	Number of Subjects	<i>n</i>	32	34	66
	Bleeding Rate per Subject	Point Estimate for Mean	1.63	2.59	2.09
		95% CI for the Mean	0.99–2.68	1.64–4.08	1.49–2.93
		Median	0.8	2.0	1.8
	Q1, Q3	0, 2.0	0, 3.9	0, 3.8	
Spontaneous Bleeds	Number of Subjects	<i>n</i>	32	34	66
	Bleeding Rate per Subject	Point Estimate for Mean	1.02	1.32	1.16
		95% CI for the Mean	0.52–1.98	0.71–2.44	0.74–1.83
		Median	0	0	0
	Q1, Q3	0, 1.9	0, 1.9	0, 1.9	
Joint Bleeds	Number of Subjects	<i>n</i>	32	34	66
	Bleeding Rate per Subject	Point Estimate for Mean	0.86	1.36	1.10
		95% CI for the Mean	0.38–1.95	0.65–2.83	0.64–1.91
		Median	0	0	0
	Q1, Q3	0, 0	0, 1.9	0, 1.9	
Bleeds in Subjects with no Target Joints at Screening	Number of Subjects	<i>n</i>	29	23	52
	Bleeding Rate per Subject	Point Estimate for Mean	2.43	3.62	2.92
		95% CI for the Mean	1.47–4.00	2.08–6.30	2.02–4.24
		Median	2.0	1.9	2.0
	Q1, Q3	0, 3.8	0, 5.9	0, 3.9	
Bleeds in Subjects with Target Joints* at Screening	Number of Subjects	<i>n</i>	3	11	14
	Bleeding Rate per Subject	Point Estimate for Mean	1.80	4.04	3.54
		95% CI for the Mean	0.40–8.07	2.07–7.89	1.89–6.64
		Median	1.6	2.1	2.1
	Q1, Q3	0, 4.0	0, 5.9	0, 4.2	

ABR, annualized bleeding rate; CI, confidence interval; *n*, number of subjects in the relevant analysis set; Q1, first quartile; Q3, third quartile.

Point estimate and 95% CIs were obtained from a generalized linear model assuming a negative binomial distribution with logarithmic link function. The model includes the presence or absence of target joints and age category (<6 vs. ≥6 to <12) as covariates and the duration of the observation period as an offset.

W ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia profilaktycznego u 38% (25/66) pacjentów nie wystąpiło żadne krwawienie, przy czym odsetek ten wynosił 41% (13/32) w młodszej kohorcie i 35% (12/34) w starszej kohorcie pacjentów. Ogółem u 67% (44/66) pacjentów nie wystąpiło żadne samoistne krwawienie, a u 73% pacjentów (48/66) nie wystąpiło żadne krwawienie do stawów. Siedemdziesiąt krwawień, wszystkie o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, leczono Adynovi dawką (mediana (Q1; Q3)) wynoszącą 46,9 (28,4; 52,3) jm/kg m.c. na wlew.

Większość epizodów krwawień (82,9%; 58/70) leczono jednym wlewem, 8,6% (6/70) dwoma wlewami, a 8,6% (6/70) trzema lub większą liczbą wlewów.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Pacjenci doświadczyli znaczącej klinicznie poprawy HRQoL po 6 miesiącach profilaktyki stosowanej dwa razy w tygodniu za pomocą Adynovi, ze znaczącą poprawą zarówno w kategorii funkcjonowania psychospołecznego ($p = 0,0026$), jak i funkcjonowania fizycznego ($p < 0,0001$) w domenach kwestionariusza PedsQL. Poprawę w stosunku do wartości wyjściowych zaobserwowano we wszystkich domenach w obu kohortach wiekowych, chociaż w młodszej kohorcie zmiany nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Pacjenci zgłaszali również znaczną redukcję bólu ($P = 0,049$). Ogółem po 6 miesiącach stosowania profilaktyki za pomocą Adynovi wykazano istotny wzrost aktywności fizycznej ($P = 0,019$).

Zdarzenia niepożądane

Ogółem podczas 3 565 dni ekspozycji podano we wlewie 4 467 796 jm leku Adynovi. W trakcie badania zgłoszono ogółem 156 zdarzeń niepożądanych u 43 (65,2%) pacjentów. Cztery zdarzenia niepożądane u trzech pacjentów miały charakter poważny i obejmowały neutropenię z gorączką, pancytopenię, ostre zapalenie błony śluzowej żołądka i ból brzucha. Żadne z tych SAE nie było śmiertelne i żadne nie zostało uznane za powiązane z Adynovi. Wszystkie SAE ustąpiły po zakończeniu badania. U pacjenta ze skłonnością do alergii w wywiadzie zaobserwowano izolowane umiarkowane, nieciężkie AE w postaci pokrzywki. Zdarzenie to nie powtórzyło się podczas ciągłej ekspozycji na Adynovi i uznano, że nie ma związku z badanym leczeniem. Żaden pacjent nie przerwał stosowania Adynovi z powodu AE.

Immunogenność

U żadnego z 66 pacjentów nie rozwinęły się inhibitory przeciwko FVIII podczas badania. U czterdziestu pięciu pacjentów we wszystkich punktach czasowych uzyskano wynik negatywny na obecność przeciwciał wiążących. Szesnastu pacjentów uzyskało pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał wiążących przeciwko FVIII, PEG-FVIII lub PEG przed ekspozycją na Adynovi, ale wynik testu był negatywny podczas leczenia Adynovi. U pięciu pacjentów podczas leczenia Adynovi wytworzyły się przeciwciała IgG anty-PEG-FVIII.

8.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa - badania retrospektywne

Wu 2022

Przeprowadzone badanie było retrospektywną analizą danych dotyczących wydawania leków na receptę z amerykańskiej bazy danych aptek specjalistycznych i obejmowało ponad 2400 pacjentów chorych na hemofilię. Dane dotyczące realizacji recept zostały zebrane za okres od 1 stycznia 2015 r. do 31 grudnia 2018 r.

Do analizy włączono pacjentów, u których rozpoznano hemofilię A według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-9 o kodzie 286.0 lub ICD-10 o kodzie D66. Do badania włączono pacjentów z bazy danych, którzy mieli co najmniej dwa kolejne miesięczne zapisy dotyczące wydawania z apteki efmoroktokogu alfa lub rurioktokogu alfa pegol podawanych w celach profilaktycznych w okresie badania. Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli otrzymywali terapię indukcyjną tolerancji immunologicznej lub więcej niż jedną dawkę na dzień, ponieważ jest ona podawana pacjentom otrzymującym terapię indukcyjną tolerancji immunologicznej lub mogła wynikać z błędu w kodowaniu. W bazie danych nie uwzględniono pacjentów objętych leczeniem okołoperacyjnym.

W badaniu oceniono tygodniowe spożycie (j.m./kg) efmoroktokogu alfa lub rurioktokogu alfa pegol. Częstotliwość dawkowania oceniano na podstawie liczby i odsetka pacjentów, którzy przyjmowali dawkę profilaktyczną (1 raz w tygodniu, 2 razy w tygodniu, 3 razy w tygodniu, co 3 dni, co 4 dni, co 5 dni). Dane dotyczące infuzji rurioktokogu alfa pegol były dostępne od 2016 r. do 2018 r. W badaniu oceniono liczbę i odsetek zapisów dotyczących wydawania przez apteki dawek ≤ 50 i > 50 jm/kg.

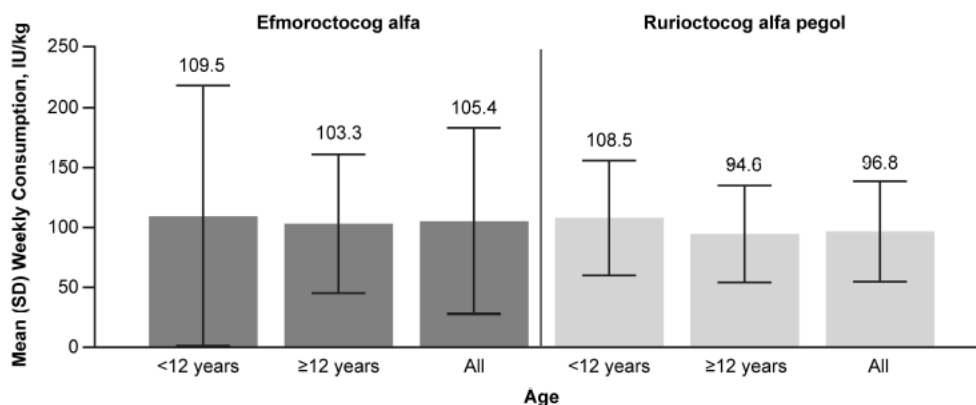
Do badania włączono ogółem 774 pacjentów (rurioktokog alfa pegol, n=268). Średni wiek (SD) pacjentów otrzymujących rurioktokog alfa pegol wynosił 26,3 (14,9) lat. Większy odsetek pacjentów w wieku od 0 do < 12 lat zaobserwowano w grupie otrzymującej efmoroktokog alfa w porównaniu z grupą otrzymującą rurioktokog alfa pegol (odpowiednio 24,3% vs 14,6%). Średnia masa ciała (SD) wyniosła 68,4 (36,8) i 79,8 (37,7) kg u pacjentów otrzymujących odpowiednio efmoroktokog alfa i rurioktokog alfa pegol. Większy odsetek pacjentów otrzymujących rurioktokog alfa pegol miał ciężką hemofilię A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi efmoroktokog alfa (79,9% vs 57,5%).

Częstotliwość dawkowania

W latach 2015-2018 najczęstszym schematem dawkowania był schemat 2 razy w tygodniu zarówno w przypadku efmoroktokogu alfa (45,7%), jak i rurioktokogu alfa pegol (72,4%; pacjenci poniżej 6 r.ż. n=10 (3,7); pacjenci od 6 do 12 r.ż. n=29 (10,8)). W przypadku rurioktokogu alfa pegol były to również schematy 3 razy w tygodniu (8,7%), co 4 dni (7,6%) i co 3 dni (5,5%) ($p < 0,001$ dla rozkładu częstotliwości dawkowania między efmoroktokogiem alfa i rurioktokogiem alfa pegol). W latach 2016-2018 (po zatwierdzeniu leku w USA w listopadzie 2015 r.) odsetek zapisów dotyczących wydawania rurioktokogu alfa pegol pozostawał zasadniczo stabilny.

Tygodniowe zużycie

U pacjentów otrzymujących rurioktokog alfa pegol średnie (SD) tygodniowe zużycie wynosiło 96,8 (41,9) j.m./kg ($p < 0,001$ vs efmoroktokog alfa). Średnie tygodniowe zużycie było nieznacznie wyższe u pacjentów w wieku < 12 lat w porównaniu do pacjentów w wieku ≥ 12 lat zarówno w przypadku efmoroktokogu alfa, jak i rurioktokogu alfa pegol w latach 2015-2018. W przypadku pacjentów otrzymujących rurioktokog alfa pegol, średnie tygodniowe zużycie wynosiło 108,5 (48) j.m./kg dla pacjentów w wieku poniżej 12 r.ż. Średnie (SD) tygodniowe zużycie według kategorii wiekowych przedstawiono na poniższej rycinie (wartości „n” dla obu kolumn "wszystkie" obejmują rekordy z brakującym wiekiem: 301 brakujących rekordów dla efmoroktokogu alfa i 7 brakujących rekordów dla rurioktokogu alfa pegol).



n	1029	2473	3803	214	1227	1448
Mean	109.5	103.3	105.4	108.5	94.6	96.8
95% CI	102.9–116.1	101.0–105.6	102.9–107.9	102.1–115.0	92.4–96.9	94.6–99.0
SD	108.2	57.9	77.9	48.0	40.4	41.9
Median	89.1	93.4	92.6	100.4	89.8	90.9
IQR	68.0–119.9	72.0–116.8	71.4–117.0	75.8–130.1	70.5–111.7	71.2–114.5

Rycina 2. Średnie tygodniowe zużycie badanych leków według kategorii wiekowych [Wu 2022]

Analiza podgrup

Analiza podgrup z wykorzystaniem danych z 2017 r. wykazała wyższe średnie tygodniowe zużycie u pacjentów, którzy otrzymywali efmoroctocog alfa w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali rurioctocog alfa pegol. W zależności od kategorii wiekowej, średnie zużycie u pacjentów w wieku ≥ 12 lat lub < 12 lat było wyższe u pacjentów otrzymujących efmoroctocog alfa w porównaniu z rurioktokog alfa pegol.

Aledort 2020

Retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące stosowania rurioctocog alfa pegol wśród osób chorych na hemofilię A przechodzących z FVIII o standardowym okresie półtrwania (SHL) na FVIII o wydłużonym okresie półtrwania (EHL) w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych.

Do przeprowadzenia analizy wykorzystano dane z aptek specjalistycznych, elektronicznej dokumentacji medycznej i bezpośredniej komunikacji ze świadczeniodawcami, pacjentami lub ich opiekunami. Oceny obejmowały ciężkość choroby, nasilenie bólu, liczbę i lokalizację docelowych stawów, wcześniejszą terapię, przyczyny zmiany, czas trwania leczenia, częstotliwość dawkowania, przestrzeganie zaleceń i roczny współczynnik krwawień (ABR) przed i po zmianie na rurioktokog alfa pegol z SHL lub innego leku EHL FVIII.

Osoby kwalifikowały się do badania wyłącznie, jeśli w trakcie badania otrzymywały zatwierdzony profilaktyczny schemat dawkowania rurioktokog alfa pegol, zdefiniowany jako 40-50 $\mu\text{m}/\text{kg}$ masy ciała dwa razy w tygodniu. Kryteriami wykluczenia było uczestnictwo w leczeniu rurioktokogiem alfa pegol przed okresem badania lub w jego trakcie oraz obecność przeciwciał hamujących FVIII wymagających leczenia i/lub zastosowania indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) w okresie badania. Średni wiek badanej populacji wynosił 26 lat (zakres = 5-88 lat); 11 pacjentów było w wieku < 12 lat, a 45 PWHA było w wieku ≥ 12 lat.

Wśród pacjentów < 12 lat (populacja docelowa w niniejszym raporcie) u znacznej większości pacjentów (91%) hemofilia miała charakter ciężki, u reszty pacjentów (9%) choroba odznaczała się umiarkowanym przebiegiem. W przypadku subiektywnej oceny bólu, prawie połowa uczestników (45%) nie umiała określić jego intensywności, natomiast odpowiednio 36% i 18% pacjentów określiła ból jako łagodny lub łagodny w kierunku umiarkowanego.

Rzeczywiste spożycie czynników przed i po zmianie na rurioktokog alfa pegol w podgrupie wiekowej < 12 lat

Po zmianie na rurioktokog alfa pegol, u leczonych pacjentów zaobserwowano zmniejszenie o 14,3% średniej liczby dni podawania czynnika w tygodniu (z 2,8 do 2,4) w całej populacji, tj. w przypadku pacjentów którzy przestawili się z SHL FVIII (dane dotyczące pacjentów, którzy przestawili się z EHL FVIII nie były dostępne w tej grupie wiekowej, ponieważ żaden pacjent w wieku < 12 lat nie otrzymał EHL przed leczeniem rurioktokogiem alfa pegolem.). Wynik należy interpretować ostrożnie ze względu na małą liczebność próby ($n = 9$) i brak osiągnięcia istotności statystycznej ($p = 0,133$).

Podobne wyniki otrzymano w przypadku określenia średnich dawek tygodniowych (IU/kg) stosowanych czynników. Po zmianie z SHL FVIII na rurioktokog alfa pegol u pacjentów zaobserwowano zmniejszenie o 4,5% średniej dawki tygodniowej czynnika w tygodniu (ze 131,8 do 125,6) w całej populacji. Wynik należy interpretować ostrożnie ze względu na małą liczebność próby (n = 9) i brak osiągnięcia istotności statystycznej (p = 0,393).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące porównania częstotliwości i tygodniowego spożycia czynników w leczeniu profilaktycznym.

Tabela 23. Porównanie częstotliwości podania i tygodniowego spożycia czynników w leczeniu profilaktycznym w grupie wiekowej < 12 lat [Aledort 2020]

Kategorie	Wcześniejszy SHL				Wcześniejszy EHL				Populacja ogółem			
	A*	B**	% zmiana	p	A*	B**	% zmiana	p	A*	B**	% zmiana	p
Pacjenci w wieku > 12 lat	n = 9				n = 0				N = 9			
Częstotliwość podawania leku												
Średnia dni/tydzień	2,8	2,4	-14,3	0,133	NA				2,8	2,4	-14,3	0,133
Konsumpcja czynników												
Średnia dawka tygodniowa, IU/kg	131,8	125,6	-4,5	0,393	NA				131,8	125,6	-4,5	0,393

*wyniki w przypadku stosowania wcześniejszego leczenia

**wyniki w przypadku stosowania rurioktokogu alfa pegol

Roczny współczynnik krwawień (ABR, ang. Annualized Bleeding Rate) przed i po zmianie na rurioktokog alfa pegol w podgrupie wiekowej < 12 lat

Po zmianie leczenia na rurioktokog alfa pegol nastąpiło zmniejszenie średniego ABR w porównaniu z wcześniejszą terapią, z 4,0 do 1,8 (zmniejszenie o 56%). Wynik należy interpretować ostrożnie ze względu na małą liczebność próby (n = 5) i brak zaraportowania wartości p.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wartości ABR w leczeniu profilaktycznym.

Tabela 24. Porównanie wartości ABR w leczeniu profilaktycznym w grupie wiekowej < 12 lat [Aledort 2020]

Kategorie	Wcześniejszy SHL				Wcześniejszy EHL				Populacja ogółem			
	A*	B**	% zmiana	p	A*	B**	% zmiana	p	A*	B**	% zmiana	p
Pacjenci w wieku > 12 lat	n = 5				n = 0				N = 5			
ABR												
Średnia	4,0	1,8	-56	NR	NA				4,0	1,8	-56	NR

*wyniki w przypadku stosowania wcześniejszego leczenia

**wyniki w przypadku stosowania rurioktokogu alfa pegol

Przestrzeżenie terapii przed i po zmianie na rurioktokog alfa pegol w podgrupie wiekowej < 12 lat

W przypadku danych dotyczących całkowitego przestrzegania terapii 100% (n = 11/11) wykazało dobre lub całkowite przestrzeżenie wcześniejszej terapii FVIII oraz 91% (n = 10/11) po przejściu na leczenie rurioktokog alfa pegol.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. w ramach katalogu B. „Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego” w ramach programu lekowego B.15. w leczeniu hemofilii A obecnie, nominalnie refundowane są:

- czynniki VIII osoczopochodne:
 - produkty lecznicze: Beriate, Immunate i Octanate;
- czynniki VIII rekombinowane, produkty lecznicze:
 - Advate (Octocogum alfa);
 - NovoEight (Turoctocogum alfa);
 - Nuwiq (Simotokog alfa);
 - ReFacto AF (Moroctocogum alfa);
- czynniki VIII rekombinowane o przedłużonym działaniu, produkty lecznicze:
 - Adynovi (Rurioctocogum alfa pegolum);
 - Afstyla (Lonoctocog alfa);
 - Elocta (Efmroctocogum alfa).

Szczegóły dot. finansowania czynników VIII przedstawiono jako załącznik w rozdz. 12.2.

Należy wskazać, iż czynniki w ramach programu lekowego B.15. są nabywane na podstawie przetargów organizowanych poprzez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Według raportu refundacyjnego NFZ za styczeń–lipiec 2023 r. w programie rzeczywiście stosowane były produkty lecznicze Advate (oktokog alfa) oraz NovoEight (turoktokog alfa), tj. czynniki VIII rekombinowane o standardowym czasie działania. Dane NFZ za cały rok 2022 także wskazują, iż jedynymi finansowanymi w ramach programu lekowego produktami leczniczymi zawierającymi czynnik VIII były preparaty Advate i NovoEight⁹.

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w rozdz. 3.2. „Liczebność populacji wnioskowanej” w 2022 roku w programie B.15 za pomocą rekombinowanych czynników VIII leczono łącznie 353 pacjentów z ciężką hemofilią A, (w tym 230 pacjentów <12 r.ż.) za kwotę 19,62 mln PLN (w tym za kwotę 8,79 mln PLN pacjentów <12 r.ż.).

Dodatkowo Agencja otrzymała dane z NCK potwierdzające, iż jeden z przetargów został wygrany przez Pomiot Odpowiedzialny dla produktu leczniczego Elocta – jednak leczeni są nim wyłącznie pacjenci dorośli w ramach Narodowego Programu.

9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na wstępie należy zaznaczyć, iż obecnie czynniki krzepnięcia VIII do programu lekowego B.15. są nabywane w ramach przetargów organizowanych przez ZZP przy Ministrze Zdrowia. Tym samym, aby lek Adynovi był finansowany w omawianej populacji Podmiot Odpowiedzialny za lek musiałby złożyć ofertę i wygrać przetarg, tj. przedłożyć najkorzystniejszą ofertę (najniższa cena za jednostkę, najniższy koszt terapii i inne kryteria brane udział w przetargu), względem innych Podmiotów Odpowiedzialnych za czynniki FVIII umieszczone na wykazie leków refundowanych. Tym samym biorąc pod uwagę powyższe, wpływ na budżet płatnika

⁹ https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8350.html [dostęp: 04.10.2023 r.]

finansowania Adynovi w omawianej populacji powinien być neutralny lub powodować oszczędności z perspektywy NFZ.

Jednakże w ramach niniejszego raportu przedstawiono hipotetyczny, szacunkowy koszt wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Adynovi w omawianej populacji pacjentów.

Założenia, dane wejściowe

Analizę przeprowadzono z NFZ, perspektywa ta jest tożsama z perspektywą NFZ i pacjenta ze względu na brak dopłaty pacjentów do leczenia, w rocznym horyzoncie czasowym (wyniki reprezentują stan stabilny, pominięto stopniowe przechodzenie pacjentów z obecnie stosowanego leczenia na leczenie preparatem Adynovi).

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym utrzymano aktualny status refundacyjny, tj. obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane (czynniki VIII o standardowym czasie działania), natomiast produkt leczniczy Adynovi nie podlega finansowaniu ze środków ramach programu lekowego B.15. u pacjentów poniżej 12 r.ż. oraz scenariusz nowy, czyli sytuację w przypadku finansowania w ramach programu lekowego B.15. produktu leczniczego Adynovi w zaproponowanym wskazaniu.

Liczebność populacji pacjentów zaczerpnięto z danych otrzymanych wraz ze zleceniem MZ dot. liczby pacjentów z hemofilią A leczonych w programie lekowym B.15 od stycznia 2024. W ramach scenariusza analizy wrażliwości przyjęto liczebność populacji na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.2. „Liczebność populacji wnioskowanej” raportu).

Odsetek pacjentów przechodzących na terapię za pomocą preparatu Adynovi zaczerpnięto z opinii eksperckich przekazanych Agencji. Eksperti wskazali, że 100% pacjentów dokona zmiany obecnie stosowanego leczenia na rzecz produktu leczniczego Adynovi.

Koszty finansowanych w ramach programu lekowego B.15. czynników określono na podstawie danych z bazy SWAD NFZ. Natomiast koszt produktu leczniczego Adynovi zaczerpnięto z raportu Agencji dot. oceny zasadności wprowadzenia czynnika VIII o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. "Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023"¹⁰

Zużycie preparatu Adynovi określono na podstawie pracy Mullins 2017 włączonej do analizy skuteczności i bezpieczeństwa niniejszego raportu. Do badania Mullins 2017 włączono 66 pacjentów w wieku poniżej 12 r.ż. uprzednio leczonych czynnikami (jest to jedyna praca włączona do części klinicznej, w której przedstawiono dane dot. średniej masy ciała pacjentów z populacji docelowej niezbędnej do określenia całkowitego zużycia czynnika). Średnie roczne zużycie czynnika VIII wskazane w pracy Mullins 2017 (tj. 5 488,20 j.m./kg m.c./ rok) jest zbliżone do zużycia przedstawionego w innych pracach dot. skuteczności i bezpieczeństwa włączonych do raportu (tj. od 5 089,00 do 6 531,20 j.m./kg m.c./ rok), wyjątek stanowi praca Sidonio 2023 dot. najmłodszych pacjentów (wiek ok. 1 roku), gdzie przedstawiono roczne zużycie czynnika na poziomie 2 834,00 j.m./kg m.c.

Tabela 25. Dane wejściowe - analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji	174	Dane otrzymane wraz ze zleceniem MZ dot. liczby pacjentów z hemofilią A leczonych w programie lekowym B.15 od stycznia 2024
	230	Dane z bazy SWIAD NFZ (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.2. „Liczebność populacji wnioskowanej” raportu).
Odsetek pacjentów przechodzących na terapię za pomocą Adynovi	100%	Na podstawie opinii eksperckich (szczegóły przedstawiono w rozdz. 5. „Opinie ekspertów klinicznych”)
Koszt obecnie stosowanych czynników	38 217,39 PLN/rok	Dane z bazy SWIAD NFZ dot. pacjentów poniżej 12 r.ż.
Koszt Adynovi		Raport Agencji nr: OT.4220.5.2021
Roczne zużycie Adynovi	5 488,20 j.m. /kg m.c./ rok	Mullins 2017 – Wartości dot. zużycie przedstawione na stronie clinicaltrial.gov https://clinicaltrials.gov/study/NCT02210091?tab=results
Średnia masa ciała pacjentów z populacji docelowej	23,60 kg	[dostęp: 05.10.2023 r.]

¹⁰ Opracowanie nr: OT.4220.5.2021. Data ukończenia: 14.06.2023 r.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/184/RPT/184_RPT_OT.4220.5.2021_FVIII_EHL_14.06.2023_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 05.10.2023 r.]

Wyniki wpływu na budżet**Tabela 26. Wyniki wpływu na budżet**

Liczba pacjentów określona na podstawie danych otrzymanych wraz ze zleceniem MZ – 174 pacjentów	Liczba pacjentów określona na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ – 230 pacjentów
Scenariusz istniejący	
6,65 mln PLN	8,79 mln PLN
Scenariusz nowy	
██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	
██████████	██████████

W przypadku objęcia finansowaniem całej populacji pacjentów poniżej 12 r.ż. z ciężką hemofilią A produktem leczniczym Adynovi po cenie zaproponowanej przez Podmiot Odpowiedzialny (Raport Agencji nr: OT.4220.5.2021), nastąpi docelowo wzrost kosztów NFZ o ██████████ (przy uwzględnieniu liczebności populacji określonej na podstawie danych otrzymanych wraz ze zleceniem MZ) oraz o ██████████ (przy uwzględnieniu liczebności populacji określonej na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ). Należy mieć na uwadze komentarz przedstawiony w pierwszy akapicie niniejszego rozdziału.

Ograniczenia analizy

Biorąc pod uwagę brak danych wysokiej jakości porównujących bezpośrednio czynniki VIII o standardowym czasie działania z preparatem Adynovi (czynnikiem VIII o przedłużonym czasie działania) istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistego zużycia ww. czynników w przypadku ich zamiany. Dlatego na potrzeby niniejszej analizy porównano obecnie, rzeczywiste zużycie czynników stosowanych w programie B.15. z hipotetycznym zużycie określonym na podstawie badania klinicznych.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia krwawień oraz pozostałych kosztów (podań, wizyt lekarskich). Jednakże należy mieć na uwadze, iż główną składową kosztów leczenia pacjentów z ciężką hemofilia A jest koszt czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki krwawień.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, pismem znak PLR2.4506.3.2023.WM (data wpłynięcia do AOTMiT: 08.09.2023 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych oraz wydanie stanowiska Prezesa Agencji dot. zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.15. – Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)

oraz wpływu proponowanych zmian na obciążenie budżetu płatnika publicznego (wskazano, iż ww. materiały analityczne należy przygotować do dnia 10 października 2023 r.).

Dodatkowo MZ poinformował Agencję, iż 8 października 2021 r. (rekomenacja nr 117/2021) Agencja zakończyła ocenę ww. programu lekowego w zakresie zastosowania w nim leku Adynovi (rurioktokog alfa pegol) oraz zwrócono się z prośbą o odniesienie się w materiałach analitycznych do oceny populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.15.

Zasadność proponowanych zmian została w niniejszym raporcie oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), opinie ekspertów klinicznych oraz przeprowadzony przegląd systematyczny. Zmiany liczebności populacji zostały oparte o dane otrzymane wraz ze zleceniem MZ i dane NFZ.

Zgodnie z załączonym do Zlecenia MZ projektem programu lekowego oceniana zmiana polega na zniesieniu limitu wiekowego ograniczającego dostęp do leku i dopuszczeniu stosowania rurioktokogu alfa pegol w całej populacji pediatrycznej (tj. od 1 dnia życia) z hemofilią A objętych profilaktyką w ramach programu B.15. Zgodnie z opisem obecnie funkcjonującego programu lekowego rurioktokog alfa pegol można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia – zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Adynovi (rurioktokogu alfa pegol). Tym samym proponowana zmiana w opisie programu lekowego B.15, polegająca na umożliwieniu stosowania rurioktokogu alfa pegol u dzieci poniżej 12 roku życia jest zmianą niezgodną ze wskazaniem rejestracyjnym (tzw. dopuszczenie możliwości stosowania leku off label).

Poniżej zaprezentowano, w sposób skrótowy, tabelę podsumowującą dane poddane analizie. Zgodność względem zmian zaznaczono kolorem zielonym, niezgodność kolorem czerwonym, uwagi do zapisów kolorem żółtym, a brak informacji kolorem szarym, bez koloru pozostały komórki stanowiące komentarz Agencji i zmiany o charakterze formalnym/porządkującym.

Tabela 27. Skrókowa tabela podsumowująca zasadność zmian w PL B.15. względem ChPL, opinii ekspertów oraz rekomendacji klinicznych

Lp.	Aktualna treść programu lekowego	Proponowana treść programu lekowego	Zapisy ChPL	Opinie ekspertów	Rekomendacje kliniczne
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy					
1	<p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1 Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX - osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu (rurioctocog alfa pegol – można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia).</p>	<p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX - osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu (rurioctocog alfa pegol – można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia).</p>	<p>Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Adynovi jest wskazany do stosowania w ramach leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).</p>	<p>„Koncentraty czynników krzepnięcia rekombinowane o przedłużonym działaniu mogą być stosowane od 1 dnia życia.”</p>	<p>W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się bezpośrednio do zastosowania produktu leczniczego Adynovi w populacji pacjentów poniżej 12 r.ż. z ciężką hemofilią A.</p>
2	<p>1.2 Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu (rurioctocog alfa pegol – można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia).</p>	<p>1.2 Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu (rurioctocog alfa pegol – można stosować u pacjentów ≥ 12 roku życia).</p>			

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zgodnych z kryteriami włączenia i wykluczenia badań do analizy, w tym badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Adynovi z obecnie stosowanymi w Polsce czynnikami VIII co stanowi główne ograniczenie dostępnych danych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 badania prospektywne oraz 2 badania retrospektywne, w których opisano wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa rurioktokogu alfa pegol u pacjentów pediatrycznych poniżej 12 r.ż. cierpiących na hemofilię A. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Opis badań włączonych do analizy:

- **Sidonio 2023** - praca, w której przedstawiono śródkresowe wyniki (ang. interim results) prospektywnego, wieloośrodkowego, otwartego badania fazy 3 oceniającego immunogenność, bezpieczeństwo i skuteczność rurioktokogu alfa pegol u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A;
- **Chowdary 2020** – publikacja, w której przedstawiono długoterminowe wyniki bezpieczeństwa i skuteczności z otwartego, prospektywnego, wieloośrodkowego badania fazy 3b, kontynuacji badania rurioktokogu alfa pegol w profilaktyce u wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A;
- **Mullins 2017** – praca, w której opublikowano wyniki prospektywnego, niekontrolowanego, wieloośrodkowego, otwartego badania III fazy oceniającego immunogenność, parametry farmakokinetyczne, skuteczność, bezpieczeństwo i HRQoL preparatu BAX 855 (rurioktokog alfa pegol) u dzieci i młodzieży, wcześniej leczonych, z ciężką hemofilią A;
- **Wu 2022** – publikacja, w której opisano wyniki retrospektywnej analizy danych z bazy USA, gdzie porównano rzeczywiste dawki i zużycie dwóch produktów rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania u pacjentów z hemofilią A;
- **Aledort 2020** – praca, w której przedstawiono wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania rurioktokogu alfa pegol w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych.

Badania prospektywne Chowdary 2020, Mullins 2017 oraz badanie retrospektywne Aledort 2020 zostały wskazane w piśmie Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej w celu uzasadnienia zaproponowanych zmian w zapisach programu lekowego. Konsultant wskazał także abstrakt Sidonio 2021, gdzie opisano wstępne wyniki wieloośrodkowego badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią (NCT02615691), którego wyniki analizy śródkresowej przedstawiono w pracy Sidonio 2023 wskazanej powyżej. Z tego powodu w niniejszym raporcie odstąpiono od opisu abstraktu Sidonio 2021.

W badaniu Sidonio 2023 w analizie śródkresowej u 10 z 52 pacjentów zgłoszono dodatnie miana inhibitorów anty-FVIII, co skutkowało częstością rozwoju inhibitora wynoszącą 0,19 (95% CI: 0,10; 0,33). Spośród tych 10 pacjentów 4 (40%) otrzymywało leczenie na żądanie, a 6 (60%) otrzymywało profilaktykę. Całkowity ABR u pacjentów otrzymujących profilaktykę rurioktokogiem alfa pegol wyniósł 3,2 (95% CI: 2,0; 5,0) w porównaniu z 3,2 (95% CI: 1,6; 6,3) u pacjentów otrzymujących leczenie na żądanie. Roczna częstość krwawień do stawów wyniosła 0,3 (95% CI: 0,2; 0,6), częstość krwawień samoistnych 1,0 (95% CI: 0,4; 2,7), a częstość krwawień związanych z urazami wyniosła 2,1 (95% CI: 1,5; 2,9) u pacjentów otrzymujących profilaktykę w porównaniu z 0,8 (95% CI: 0,3; 2,1), 3,1 (95% CI: 1,0; 10,0) i 1,6 (95% CI: 1,1; 2,5) odpowiednio w przypadku osób korzystających z leczenia na żądanie. W badaniu wystąpiły ogólnie 283 AEs (13 AEs uznano za związane z leczeniem, w tym: 9 SAEs związane z rozwojem inhibitora FVIII, 2 przypadki nadwrażliwości na lek, 1 wysypka, 1 zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej) zgłoszone u 52/59 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę rurioktokogu alfa pegol w pierwszej części badania. U dwóch pacjentów wystąpiła nadwrażliwość na lek w pierwszej części badania, ale u żadnego pacjenta nie wystąpiła nadwrażliwość na lek podczas leczenia rurioktokogiem alfa pegol z powodu ITI. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń zakrzepowych na żadnym etapie badania.

W badaniu Chowdary 2020 u żadnego z 204 ocenianych pacjentów w populacji ogólnej nie wystąpił potwierdzony inhibitor czynnika VIII w trakcie trwania badania. W średnim okresie obserwacji wynoszącym 2,2 lata na pacjenta, oszacowanie punktowe średniego samoistnego ABR (wszystkie samoistne krwawienia) przy stosowaniu rurioktokogu alfa pegol w ramach profilaktyki 2 razy w tygodniu w populacji pacjentów poniżej 6 r.ż. (n=31) wyniósł 0,66 (95% CI: 0,39; 1,09) oraz 0,76 (95% CI: 0,44; 1,33) w populacji pacjentów w wieku ≥ 6 do < 12 lat (n=31). W przypadku schematu dawkowania dostosowanego farmakokinetycznie ABR w populacji pacjentów poniżej 6 r.ż. (n=4) wyniósł 0,92 (95% CI: 0,22; 3,79) oraz 0,87 (95% CI: 0,41; 1,88) w populacji pacjentów w wieku ≥ 6 do < 12 lat (n=6). Średni odstęp pomiędzy epizodami krwawienia w populacji ogółem wyniósł 6,48 miesiąca u pacjentów stosujących rurioktokog alfa pegol w ramach profilaktyki

2 razy w tygodniu i 4,03 miesiąca w przypadku schematu dawkowania dostosowanego farmakokinetycznie. Pomimo, iż u większości dzieci (24/39, 61,5%) zaobserwowano klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku PedsQL od wartości początkowej do końca trwania badania, to nie zaobserwowano statystycznie istotnej poprawy w zakresie średniej poprawy całkowitego wyniku PedsQL ($p=0,0829$). W badaniu ogółem zgłoszono 838 zdarzeń niepożądanych u 174 (80,6%) pacjentów, z czego 20 zdarzeń niepożądanych u 11 (5,1%) pacjentów uznano za powiązane z leczeniem. Wszystkie działania niepożądane związane z leczeniem miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia związane z leczeniem. Zgłoszono wyłącznie 1 reakcję alergiczną/nadwrażliwości związaną z leczeniem (wykwity skórne). W populacji pediatrycznej (poniżej 12 r.ż.) nie odnotowano zgonu w trakcie badania.

W badaniu Mullins 2017 estymacja punktowa (95% CI) dla całkowitego średniego wskaźnika ABR wyniosła 3,04 (2,21–4,19) z medianą wynoszącą 2,0. Wynik ten był niższy w młodszej kohorcie (2,37 [1,49–3,78]) niż w starszej kohorcie (3,75 [2,43–5,78]). Estymacja punktowa (95% CI) dla średniego wskaźnika ABR do stawów wyniosła 1,10 (0,64–1,91; mediana: 0). W ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia profilaktycznego u 38% (25/66) pacjentów nie wystąpiło żadne krwawienie, przy czym odsetek ten wynosił 41% (13/32) w młodszej kohorcie i 35% (12/34) w starszej kohorcie pacjentów. Ogółem u 67% (44/66) pacjentów nie wystąpiło żadne samoistne krwawienie, a u 73% pacjentów (48/66) nie wystąpiło żadne krwawienie do stawów. U żadnego z 66 pacjentów nie rozwinęły się inhibitory przeciwko FVIII podczas badania. U pięciu pacjentów podczas leczenia Adynovi wytworzyły się przeciwciała IgG anty-PEG-FVIII. Pacjenci doświadczyli znaczącej klinicznie poprawy HRQoL po 6 miesiącach profilaktyki stosowanej dwa razy w tygodniu za pomocą Adynovi, ze znaczącą poprawą w kategorii funkcjonowania psychospołecznego ($p = 0,0026$), jak i funkcjonowania fizycznego ($p < 0,0001$) w domenach kwestionariusza PedsQL. W trakcie badania zgłoszono ogółem 156 zdarzeń niepożądanych u 43 (65,2%) pacjentów. Żadne z odnotowanych SAE w trakcie badania nie było śmiertelne i żadne nie zostało uznane za powiązane z Adynovi. Wszystkie SAE ustąpiły po zakończeniu badania. Żaden pacjent nie przerwał stosowania Adynovi z powodu AE.

Odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badanie retrospektywne Wu 2022 oceniało częstotliwość dawkowania i tygodniowe zużycie rurioktokogu alfa pegol. W badaniu potwierdzono najczęstszy schemat dawkowania rurioktokogu alfa pegol tj. schemat 2 razy w tygodniu (72,4%; pacjenci poniżej 6 r.ż. $n=10$ (3,7); pacjenci od 6 do 12 r.ż. $n=29$ (10,8)). Średnie (SD) tygodniowe zużycie leku wynosiło 108,5 (48) j.m./kg dla pacjentów w wieku poniżej 12 r.ż. Zużycie to było nieznacznie wyższe u pacjentów w wieku < 12 lat w porównaniu do pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Z kolei retrospektywne badanie Aledort 2020 oceniało rzeczywiste zużycie czynników przed i po zmianie na rurioktokog alfa pegol, średni ABR oraz przestrzeganie terapii przez pacjentów. Po zmianie leczenia na rurioktokog alfa pegol nastąpiło zmniejszenie średniego ABR w porównaniu z wcześniejszą terapią, z 4,0 do 1,8 (zmniejszenie o 56%) (wynik należy interpretować ostrożnie ze względu na małą liczebność próby ($n = 5$) i brak zaraportowania wartości p). W przypadku danych dotyczących całkowitego przestrzegania terapii 100% ($n = 11/11$) wykazało dobre lub całkowite przestrzeganie wcześniejszej terapii FVIII oraz 91% ($n = 10/11$) po przejściu na leczenie rurioktokog alfa pegol.

Zgonie z danymi NFZ w programie B.15., w ramach którego leczone są dzieci z ciężką postacią hemofilii A, który włączono w latach 2018-2022 leczonych jest od 319 do 362 pacjentów w skali roku, co wiązało się z kosztami łącznymi na poziomie od 25,83 mln PLN do 31,88 mln PLN. Na podstawie otrzymanych danych można wskazać, że od 2021 roku wszyscy pacjenci leczeni w programie przeszli na leczenie rekombinowanymi czynnikami VIII, a także, iż główną składową kosztów w programie są koszty czynników krzepnięcia.

Zgodnie z danymi przekazanymi Agencji razem ze Zleceniem MZ liczba pacjentów z hemofilią A leczonych w programie lekowym B.15. od stycznia 2024 wynosi 317 (pacjentów dodatkowo może pojawić się 5-7 pacjentów do końca roku), w tym:

- liczba pacjentów z hemofilią A wcześniej leczonych czynnikiem osoczo pochodnym od 1 stycznia 2024 wynosi 95 pacjentów, w tym:
 - 83 pacjentów powyżej 12 r.ż.;
 - 12 pacjentów poniżej 12 r.ż. - w tym 3, którzy rocznikowo w 2024 będą mieli 12 lat.
- liczba pacjentów z hemofilią A otrzymujący czynnikiem VIII rekombinowanym min. II generacji na dzień dzisiejszy wynosi 222 pacjentów (do końca roku może przybyć 5-7 pacjentów), w tym:
 - 43 pacjentów powyżej 12 r.ż.;
 - 179 pacjentów poniżej 12 r.ż. w tym 11 pacjentów, którzy w 2024 r. rocznikowo będą mieli 12 lat;
 - może pojawić się 5-7 nowych pacjentów do końca roku.

Należy zaznaczyć, iż obecnie czynniki krzepnięcia VIII do programu lekowego B.15. są nabywane w ramach przetargów organizowanych przez ZZP przy Ministrze Zdrowia. Tym samym, aby lek Adynovi był finansowany w omawianej populacji Podmiot Odpowiedzialny za lek musiałby złożyć ofertę i wygrać przetarg, tj. przedłożyć najkorzystniejszą ofertę (najniższa cena za jednostkę, najniższy koszt terapii i inne kryteria brane udział w przetargu), względem innych podmiotów odpowiedzialnych za czynniki FVIII umieszczone na wykazie leków refundowanych. Tym samym biorąc pod uwagę powyższe, wpływ na budżet płatnika finansowania Adynovi w omawianej populacji powinien być neutralny lub powodować oszczędności z perspektywy NFZ.

W przypadku objęcia finansowaniem całej populacji pacjentów poniżej 12 r.ż. z ciężką hemofilią A produktem leczniczym Adynovi po cenie zaproponowanej przez Podmiot Odpowiedzialny (Raport Agencji nr: OT.4220.5.2021), nastąpi docelowo wzrost kosztów NFZ o [redacted] (przy uwzględnieniu liczebności populacji określonej na podstawie danych otrzymanych wraz ze zleceniem MZ) oraz o [redacted] (przy uwzględnieniu liczebności populacji określonej na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ).

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Aledort 2020** Aledort L, Milligan S, Watt M, Booth J. A Retrospective Observational Study of Rurioctocog Alfa Pegol in Clinical Practice in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020 Apr;26(4):492-503.
- Chowdary 2020** Chowdary P, Mullins ES, Konkle BA, McGuinn C, Park YS, Stasyshyn O, Zulfikar B, Engl W, Tangada S. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2020 Jul;26(4):e168-e178.
- Mullins 2017** Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Román MT, Osman D, Liesner R, Engl W, Sharkhawy M, Abbuehl BE. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2017 Mar;23(2):238-246.
- Sidonio 2021** Sidonio, Jr. r, Thompson A, Peyvandi F e al. Rurioctocog Alfa Pegol Use in Immune Tolerance Induction: Interim Results from an Open-Label Multicenter Clinical Trial in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia a. *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 3185.
- Sidonio 2023** Sidonio RF Jr, Thompson AA, Peyvandi F, Stasyshyn O, Yeoh SL, Soothikul D, Antmen AB, Maggiore C, Engl W, Ewenstein B, Tangada S. Immunogenicity, safety, and efficacy of rurioctocog alfa pegol in previously untreated patients with severe hemophilia A: interim results from a phase 3, prospective, multicenter, open-label study. *Expert Rev Hematol.* 2023 Jul-Dec;16(10):793-801.
- Wu 2022** Wu Y, Sun SX, Fan T. Comparison of Real-World Dose and Consumption for Two Extended Half-Life Recombinant Factor VIII Products for the Treatment of Hemophilia A in the United States. *J Blood Med.* 2022 Sep 24;13:517-524.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BSH 2020** Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, *British Journal of Haematology*, 2020,190,684–695. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16704> [dostęp: 06.06.2023 r.]
- MASAC 2022** Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning prophylaxis for hemophilia A and B with and without inhibitors. MASAC Document #267 https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267_Prophylaxis.pdf [dostęp: 06.06.2023 r.]
- PTHiT 2016** Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., i inn. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhbitem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). *Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii, Acta Haematologica Polonica*, vol. 47, iss. 2, 2016, s. 86-114. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581416300093> [dostęp: 06.06.2023 r.]
- PTOiHD 2022** Łaguna P., Młynarski W., Urasiński T., Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, *Przegląd Pediatryczny* vol. 51, no. 1, s. 41-54. <https://ptohd.pl/postepowanie-u-dzieci-i-mlodziezy-z-hemofilia-a-lub-b-rekomendacje-polskiego-towarzystwa-onkologii-i-hematologii-dzieciecej/> [dostęp: 06.06.2023 r.]
- UKHCDO 2016** Collins P, Chalmers E, Chowdary P, The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia* (2016), 22, 487–498. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13013> [dostęp: 06.06.2023 r.]
- WFH 2020** Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(Suppl 6):1–158. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046> [dostęp: 05.05.2023 r.], polskie tłumaczenie: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1623.pdf> [dostęp: 06.06.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Adynovi** Charakterystyka Produktu leczniczego Adynovi. Ostatnia aktualizacja 03.10.2023 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jivi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.09.2023 r.]
- Narodowy Program** Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Aktualizacja 20.09.2023 r. <https://www.gov.pl/attachment/8b371a45-931e-4bfa-802d-4cb2e0391230> [dostęp: 04.10.2023 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) w dniu 27.09.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ruriotocog alfa pegol[All Fields]	49
#2	Adynovi[All Fields]	5
#3	„BAX 855”[All Fields]	30
#4	„BAX-855”[All Fields]	30
#5	„adynovate”[All Fields]	15
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	57

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) w dniu 27.09.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ruriotocog alfa pegol.ab,kw,ti.	111
#2	Adynovi.ab,kw,ti.	41
#3	BAX 855.ab,kw,ti.	145
#4	BAX-855.ab,kw,ti.	145
#5	adynovate.ab,kw,ti.	62
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	267

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library w dniu 27.09.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(ruriotocog alfa pegol)	19
#2	(Adynovi)	6
#3	(BAX 855)	27
#4	(BAX-855)	24
#5	(adynovate)	4
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	37

12.2. Wykaz leków zawierających czynniki VIII finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania [Obwieszczenie MZ]

Tabela 31. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego B.15. zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	2592,00	2721,60	2721,60	bezpłatny	0
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	3888,00	4082,40	4082,40	bezpłatny	0
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	5184,00	5443,20	5443,20	bezpłatny	0
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	7776,00	8164,80	8164,80	bezpłatny	0
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	1296,00	1360,80	1360,80	bezpłatny	0
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 10 ml	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1846,80	1939,14	1939,14	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 500, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 5 ml	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	923,40	969,57	969,57	bezpłatny	0
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw infuzyjny	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1360,80	1428,84	1428,84	bezpłatny	0
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. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw infuzyjny	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	340,20	357,21	357,21	bezpłatny	0
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. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw infuzyjny	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	680,40	714,42	714,42	bezpłatny	0
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 1 000 IU, proszek i rozpuszczaln k do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. (1000 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1846,80	1939,14	1939,14	bezpłatny	0
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. (250 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	461,70	484,79	484,79	bezpłatny	0
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. (500 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	923,40	969,57	969,57	bezpłatny	0
Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2268,00	2381,40	2381,40	bezpłatny	0
Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3402,00	3572,10	3572,10	bezpłatny	0
Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4536,00	4762,80	4762,80	bezpłatny	0
Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	567,00	595,35	595,35	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2500 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5670,00	5953,50	5953,50	bezpłatny	0
Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	6804,00	7144,20	7144,20	bezpłatny	0
Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1134,00	1190,70	1190,70	bezpłatny	0
Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. (250 j.m./ml)	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2592,00	2721,60	2721,60	bezpłatny	0
Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. (500 j.m./ml)	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5184,00	5443,20	5443,20	bezpłatny	0
Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. (62,5 j.m./ml)	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0
Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. (125 j.m./ml)	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1296,00	1360,80	1360,80	bezpłatny	0
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2667,60	2800,98	2800,98	bezpłatny	0
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4001,40	4201,47	4201,47	bezpłatny	0
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5335,20	5601,96	5601,96	bezpłatny	0
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	666,90	700,25	700,25	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	8002,80	8402,94	8402,94	bezpłatny	0
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1333,80	1400,49	1400,49	bezpłatny	0
Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2646,00	2778,30	2778,30	bezpłatny	0
Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5292,00	5556,60	5556,60	bezpłatny	0
Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	661,50	694,58	694,58	bezpłatny	0
Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 2 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1323,00	1389,15	1389,15	bezpłatny	0
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.po 2,5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2570,40	2698,92	2698,92	bezpłatny	0
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.po 2,5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5140,80	5397,84	5397,84	bezpłatny	0
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.po 2,5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	642,60	674,73	674,73	bezpłatny	0
Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.po 2,5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1285,20	1349,46	1349,46	bezpłatny	0
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2505,60	2630,88	2630,88	bezpłatny	0
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3758,40	3946,32	3946,32	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5011,20	5261,76	5261,76	bezpłatny	0
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	626,40	657,72	657,72	bezpłatny	0
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	7516,80	7892,64	7892,64	bezpłatny	0
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1252,80	1315,44	1315,44	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy